

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190455** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.06.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.08.08**

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*A61K 31/4995* (2006.01)  
*A61K 31/5386* (2006.01)  
*A61K 31/4365* (2006.01)

---

(54) **КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ УБИКВИТИНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ**

---

(31) **62/716,744; PCT/US2018/046061;  
62/788,204; 62/805,118**

(32) **2018.08.09; 2018.08.09; 2019.01.04;  
2019.02.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/045732**

(87) **WO 2020/033707 2020.02.13**

(71) Заявитель:  
**ВЕЙЛО ЭРЛИ ДИСКАВЕРИ, ИНК.  
(US)**

(72) Изобретатель:  
**Герин Дэвид Дж., Нг Пуи Йее, Ван  
Чжунго, Шелехин Татьяна, Каравелла  
Джастин, Заблоцки Мэри-Маргарет,  
Даунинг Дженнифер Р., Ли Хунбинь,  
Иоаннидис Стефанос (US)**

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

---

(57) Изобретение относится к модуляторам, таким как ингибиторы по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25, фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы, и способам применения ингибиторов. Модуляторы, такие как ингибиторы по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25, могут быть пригодны при лечении рака, среди других заболеваний.

**A1**

**202190455**

**202190455**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566968EA/092

### КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ

#### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по международной заявке РСТ № РСТ/US2018/046 061, поданной 9 августа 2018 г.; по предварительной заявке США № 62/716 744, поданной 9 августа 2018 г.; по предварительной заявке США № 62/788 204, поданной 4 января 2019 г.; и по предварительной заявке США № 62/805 118, поданной 13 февраля 2019 г.; содержание каждой из которых включено в полном объеме посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее раскрытие направлено на модуляторы по меньшей мере одного пути, выбранного из убиквитин-специфической протеазы 28 (USP28) и/или убиквитин-специфической протеазы 25 (USP25), пригодных при лечении заболеваний или расстройств, связанных с по меньшей мере одним путем, выбранным из ферментов USP28 и USP25. В частности, данное раскрытие относится к химическим соединениям и композициям, ингибирующим по меньшей мере один путь, выбранный из USP28 и USP25, способам лечения заболеваний или расстройств, связанных с по меньшей мере одним путем, выбранным из USP28 и USP25, и способам синтеза данных соединений.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] USP28 и USP25 представляют собой цистеиновые изопептидазы из подсемейства USP DUB, содержащих три отдельных домена: N-концевой UBA-подобный домен; пара мотивов, взаимодействующих с убиквитином (UIM) и домен USP, который, как предполагается, имеет консервативную складку подсемейства USP (Nijman et al., *Cell* **2005**, 123, 773-786; Komander et al., *Mol. Cell Bio.* **2009**, 10, 550-563). USP28 и USP25 осуществляют свою функцию, регулируя стабильность множества клеточных белков. USP28 был охарактеризован как фактор, способствующий развитию опухолей, и было обнаружено, что он стабилизирует многие онкобелки. USP25 был охарактеризован как фактор, способствующий развитию опухоли, и как регулятор клеточных реакций, связанных с аутоиммунными заболеваниями, воспалениями и инфекционными заболеваниями (такими как вирусы и бактерии).

[0004] Амплификация, делеции и мутации USP28 были идентифицированы при нескольких типах рака, включая рак груди, AML, рак яичников и колоректальный рак. (cbioportal; <http://www.cbioportal.org>; Diefenbacher et al., *J. of Clin. Invest.* **2014**, 124, 3407-3418; Popov et al., *Nat. Cell. Biol.* **2007**, 9, 729-731). Кроме того, сверхэкспрессия USP28 коррелировала с плохим прогнозом у пациентов с глиобластомой, немелкоклеточной карциномой легких и раком мочевого пузыря, что позволяет предположить, что USP28 играет важную роль в онкогенезе этих типов опухолей. (Wang et al. *Exp. Biol. Med.* **2016**,



255-264; Zhang et al. *J. Cell. Mol. Med.* **2015**, 19, 799-805; Guo et al., *Tumor Bio.* **2014**, 35, 4017-4022).

[0005] Крупномасштабный скрининг shRNA также выявил роль USP28 в контроле стабильности белка MYC. (Popov, *Nat. Cell. Biol.*, 765-774). MYC является главным регулятором транскрипции генов, участвующих в росте, пролиферации и апоптозе клеток, и необходим для инициации и поддержания опухоли во многих типах опухолей. (Meyer et al., *Nat. Rev. Cancer* **2008**, 8, 976-990; Conacci-Sorrell et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**, 4, 1-24; Huang et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2013**; Roussel et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2013**; Gabay et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**; Schmitz et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**). Кроме того, MYC является наиболее часто амплифицированным онкогеном при раке человека с изменениями во многих типах опухолей, включая молочную железу, легкие и простату. (Beroukhim et al., *Nature* **2010**, 463, 899-905). Было показано, что нокдаун гена USP28 приводит к снижению белка MYC и связанному с этим ингибированию роста в панели линий раковых клеток человека *in vitro*. (Popov, *Nat. Cell Biol.*, 765-774).

[0006] Сообщалось также, что USP28 требуется для придания стабильности белку LSD1 (лизин-специфическая деметилаза 1). (Wu et al., *Cell Rep.* **2013**, 5, 224-236). LSD1 представляет собой гистоновую деметилазу, которая образует комплексы со многими белками-партнерами для контроля клеточной плюрипотентности и дифференцировки. (Metzger et al. *Nature* **2005**, 437, 436-439; Toffolo et al, *J. Neurochem.* **2014** 128, 603-616, 2014; Periz et al., *PloS Biology* **2015**). Было показано, что нокдаун USP28 в опухолевых клетках приводит к дестабилизации белка LSD1, подавлению характеристик, подобных раковым стволовым клеткам (CSC) *in vitro*, и ингибированию роста опухоли *in vivo*. (Wu, *Cell Rep.*, 224-236). Низкомолекулярные ингибиторы LSD1 показали противоопухолевую активность на моделях AML и саркомы Юинга. (Sankar et al., “Reversible LSD1 inhibition interferes with global EWS/ETS transcriptional activity and impedes Ewing sarcoma tumor growth” *Clin Cancer Res.* **2014** 4584-4597; Schenk et al., *Nat. Med.* **2012**, 18, 605-611). Таким образом, ингибирование USP28 представляет собой альтернативный подход к нацеливанию на LSD1 при этих типах опухолей.

[0007] Было также показано, что ингибирование USP28 снижает уровни NICD1 и приводит к ингибированию активности пути NOTCH. (Diefenbacher et al.). Передача сигналов NOTCH контролирует различные решения клеточной дифференцировки и управляет туморогенезом при определенных типах опухолей. NOTCH1 является мощным Т-клеточным онкогеном, причем более чем 50% случаев Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ALL) несут активирующие мутации в NOTCH1. (Weng et al. *Science* **2004**, 306, 269-271). Повышенный уровень белка NOTCH1 также был связан с прогрессированием рака толстой кишки. (Meng et al., *Cancer Res.* **2009**, 69, 573-582). Рееаранжировки NOTCH1 приводят к активации конститутивного пути и управляют онкогенезом при многих типах рака, включая трижды негативный рак молочной железы. (Stoeck et al., *Cancer Discov.* **2014**, 4, 1154-1167).

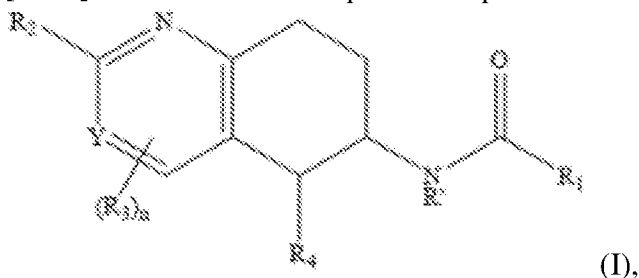
[0008] Другие приведенные в литературе субстраты USP28 включают c-Jun, Cyclin E, HIF-1 $\alpha$ , класпин, 53BP1 и Mdc1, многие из которых играют важную роль в онкогенезе у человека. (Diefenbacher et al.; Flügел et al. *Blood* **2012**, 119, 1292-1301; Zhang et al., “A role for the deubiquitinating enzyme USP28 in control of the DNA-damage response” *Cell* **2006**, 126, 529-542). Интересно, что многие субстраты USP28 распознаются FBW7, субъединицей распознавания субстрата убиквитинлигазы SCF (FBW7) E3. (Diefenbacher et al.). FBW7 распознает субстраты USP28 зависимым от фосфорилирования образом и нацеливает их на убиквитинирование, что в конечном итоге приводит к их протеасомной деградации. Антагонистическая роль USP28 и FBW7 на их общих онкобелковых субстратах указывает на сложную природу контроля стабильности белка и может предоставить дополнительные терапевтические возможности для лечения рака.

[0009] Было показано, что мыши с нокаутом USP28 в зародышевой линии являются жизнеспособными и фертильными, что подтверждает, что активность USP28 не требуется для нормального развития и репродуктивной функции. (Knobel et al., *Molecular u Cellular Biology* **2014**, 34, 2062-2074). Условный нокаут USP28 в кишечнике мышей приводил к снижению онкопротеинов, включая c-Мус, активный NOTCH (NICD1) и c-JUN, что было связано со снижением пролиферации кишечных клеток и усилением дифференцировки. Что еще более важно, онкогенез кишечника, индуцированный мутацией APC, эффективно блокировали острым истощением USP28, что позволяет предположить, что USP28 может быть привлекательной мишенью для снижения опухолевой нагрузки и повышения выживаемости при раке кишечника. (Diefenbacher et al.).

[0010] Таким образом, USP28 и USP25 играют важную роль в стимулировании туморогенеза в клетках и модуляции иммунных ответов. Его основная роль заключается в деубиквитинизации и стабилизации различных онкопротеинов, эпигенетических драйверов и иммуномодулирующих белков среди других клеточных факторов, которые необходимы для иммунных ответов, инициации и роста опухолей у людей. Следовательно, ингибирование USP28 и/или USP25 низкомолекулярными ингибиторами может быть разработано для медицинского применения, например, для лечения рака, такого как рак легких. По этой причине остается значительная потребность в новых мощных низкомолекулярных ингибиторах USP28 и/или USP25.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая форма, где Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

$R'$  выбран из H и  $CH_3$ ;

$R_1$  выбран из 6-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и/или  $R_6$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов и C-связанных 4-12-членных гетероциклилов, причем гетероциклилы необязательно замещены одним или более  $R_5$ , и дополнительно при этом любая группа  $R_2$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_3$  (если присутствует) независимо выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, -OH, -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси,  $(C_3-C_8)$  циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп необязательно замещены одним или более R необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;

каждый  $R_4$  выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа  $R_4$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH, и причем любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием

каждый  $R_6$  (если присутствует) выбран из -NH $(C_1-C_6)$ алкил-ариллов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероариллов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-циклильных групп и -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероциклильных групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых,  $(C_1-C_6)$  алкильных,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильных групп, и дополнительно при этом любая группа  $R_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_7$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, циклоалкила, -C(O)-циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и -OH; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

при условии, что соединение отсутствует в Таблице С на Фиг. 1.

[0012] Соединения формулы (I) могут представлять собой соединение или его фармацевтически приемлемые формы, где:

Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из 8-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов, необязательно замещенных одним или более R<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> независимо выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждый из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH;

R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

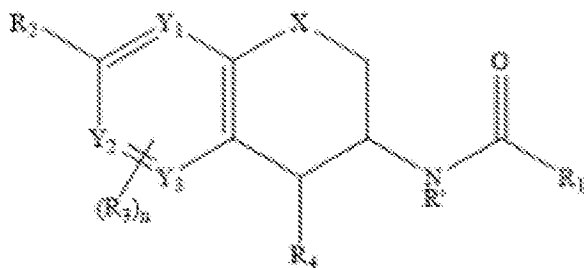
каждый R<sub>5</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH, и при этом любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый R<sub>6</sub> (если присутствует) выбран из -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ариллов, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероариллов и -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильных групп, причем данные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновой, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа R<sub>6</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

при условии, что соединение отсутствует в Таблице С на Фиг. 1.

[0013] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение формулы (VI)



(VI),

или их фармацевтически приемлемой соли,

где:

X выбран из C(R)(R'') и O;

каждый из Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> независимо выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H, дейтерия и -CH<sub>3</sub>;

каждый из R и R'' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более R<sub>i</sub>, R и R'' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический циклопропил, необязательно замещенный одним или более R<sub>i</sub>, где любая группа R, R'' или R<sub>i</sub>, являющаяся или содержащая водород, может независимо содержать один или более атомов водорода, замененных дейтерием;

каждый R<sub>i</sub> независимо выбран из галогена, -OH и CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из 6-12-членных конденсированных и не конденсированных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, и дополнительно при этом любая группа R<sub>1</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов, C-связанных 4-12-членных гетероциклилов и -O- связанного 4-12-членного гетероциклила, причем 4-12-членные гетероциклилы необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub> (которые могут быть одинаковыми или отличаться от одного или более R<sub>5</sub> из R<sub>1</sub>), и дополнительно при этом любой водород в группе R<sub>2</sub> может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием;

каждый R<sub>3</sub> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, -OH, -CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп, причем каждая из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп необязательно замещены одним или более R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, -OH, -CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп, причем каждый из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub>, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может

иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_5$  независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>, амидо-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, амидо-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -ОН, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

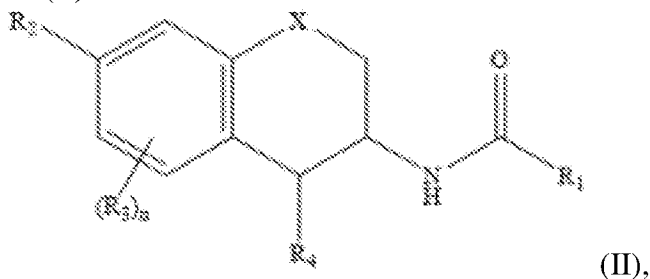
каждый  $R_6$  независимо выбран из -аминоалкил-арил, -аминоалкил-гетероарил, -аминоалкил-циклической и -аминоалкил-гетероциклической групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -ОН, -NH, галогеновой, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа  $R_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_7$  независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогена, циклоалкила, -C(O)-циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и -ОН; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

[0014] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение формулы (II):



или их фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> и  $n$  имеют значения, указанные в формуле (VI);

R<sub>4</sub> выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена и -ОН;

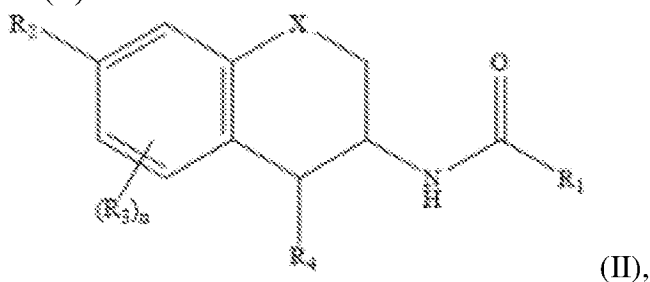
каждый  $R_5$  независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

каждый R<sub>6</sub> независимо выбран из -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-циклильной и -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильной групп, причем каждая из групп R<sub>6</sub> необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп,

при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

[0015] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение формулы (II):



или их фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> и n имеют значения, указанные в формуле (VI);

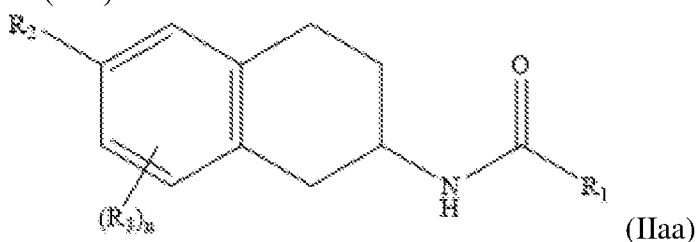
R<sub>4</sub> выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена и -OH;

каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

каждый R<sub>6</sub> независимо выбран из -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-циклильной и -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильной групп, причем каждая из групп R<sub>6</sub> необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновой, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп,

причем соединение отсутствует в Таблице С.

[0016] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение формулы (IIa):



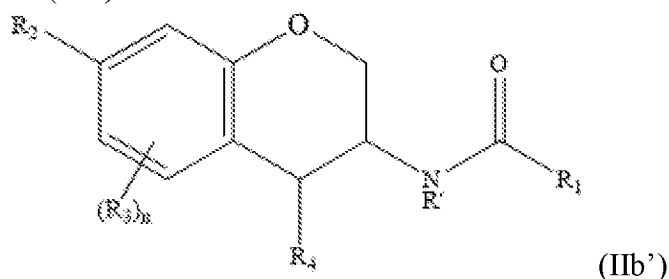
или их фармацевтически приемлемой соли, где:

$R_1$  выбран из 8-9-членных гетероариллов, замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и  $R_6$ , причем каждый  $R_5$  и  $R_6$  независимо являются такими, как определено в формуле (II);  $R_2$  выбран из N-связанных 6-12-членных гетероциклов или C-связанных 6-12-членных гетероциклов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ , где  $R_5$  является таким, как определено в формуле (II); и

$R_3$  независимо выбран из H, ( $C_1-C_6$ ) алкила, галогена и -CN, где ( $C_1-C_6$ ) алкильные группы необязательно замещены  $R_7$ , причем каждый  $R_7$  независимо является таким, как определено в формуле (VI),

причем соединение отсутствует в Таблице С на Фиг. 1.

[0017] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение по п. 1 формулы (IIb'):



или их фармацевтически приемлемой соли, где:

$R'$  выбран из H и  $CH_3$ ;

$R_1$  выбран из 8-9-членных гетероариллов, замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и  $R_6$ , причем каждый  $R_5$  и/или  $R_6$  (если присутствует) независимо имеют значения, определенные в формуле (VI);

$R_2$  выбран из N-связанных 6-12-членных гетероциклов или C-связанных 6-12-членных гетероциклов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ , причем каждый  $R_5$  независимо имеет значения, определенные в формуле (VI); и

$R_3$  независимо выбран из H, ( $C_1-C_6$ ) алкила, галогена и -CN, где ( $C_1-C_6$ ) алкильные группы необязательно замещены  $R_7$ , причем каждый  $R_7$  независимо является таким, как определено в формуле (VI), и

причем соединение отсутствует в Таблице С.

[0018] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение одной любой из формул (VI), (II), (IIa) и (IIb'), где  $R_1$ , необязательно замещенный  $R_5$  и/или  $R_6$ , выбран из Таблицы А, причем данное соединение отсутствует в Таблице С.

[0019] В другом аспекте соединение может представлять собой соединение одной любой из формул (VI), (II), (IIa) и (IIb'), где  $R_2$ , необязательно замещенный  $R_5$  выбран из Таблицы В, причем данное соединение отсутствует в Таблице С.

[0020] В другом аспекте соединение может быть соединением примера 2-38, 3-17, 3-18, 10-15, 10-16, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24, 22-5, 22-6, 23-1, 23-2, 24-1, 24-2, 25, 26-1, 26-2; 27-1, 27-2, 28-1, 28-2, 29-1, 29-2, 30-1, 30-2, 31-1,



31-2, 31-3, 31-4, 32-1, 32-2, 33-3, 33-4, 34, 35, Таблицы 21 и Таблицы 25, при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

[0021] Дополнительные цели и преимущества будут частично изложены в нижеследующем описании, а частично будут очевидны из описания или могут быть изучены на практике. Цели и преимущества будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

[0022] Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными, и не являются ограничивающими формулу изобретения.

### **ГРАФИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

[0023] Для того чтобы данное описание могло быть хорошо понято, теперь будут описаны разнообразные его формы, приведенные в качестве примера, со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых:

[0024] Фиг. 1 представляет собой Таблицу С, в которой проиллюстрированы структуры ряда соединений; а также

[0025] Фиг. 2 представляет собой графическое представление исследования ксенотрансплантата, иллюстрирующее влияние соединений по настоящему описанию на размер опухоли.

### **ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0026] Соединения, пригодные для ингибирования USP 28 и/или USP25, раскрыты в данном документе, включая соединения-ингибиторы USP25, соединения-ингибиторы USP28 и соединения-ингибиторы USP28/25, как определено в данном документе. Соединения ингибитора USP28/25, ингибитора USP28 и/или ингибитора USP25 могут представлять собой соединение, раскрытое в данном документе, включая соединение формулы (I), соединение формулы (II), соединение формулы (III), соединение формулы (IV), соединение формулы (V), соединение формулы (VI) и/или соединение формулы (VII). Данные химические структуры могут не включать соединения, проиллюстрированные в Таблице С.

[0027] Термин соединение «ингибитора USP28», используемый в данном документе, относится к соединению, раскрытому в данном документе (например, соединение формулы (I), соединение формулы (II), соединение формулы (III), соединение формулы (IV), соединение формулы (V), соединение формулы (VI) и/или соединение формулы (VII)), имеющему  $IC_{50}$ , равную 2 мкМ или менее в анализе убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в примере A-1(a) и/или в анализе убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в примере A-1(b) в данном документе. Например, ингибитор USP28 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе, имеющее значение  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием анализа убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в примере A-1(a), включая значения  $IC_{50}$  в диапазоне от 0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, а более предпочтительно 0,001-0,05 мкМ. Ингибитор USP28 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе,

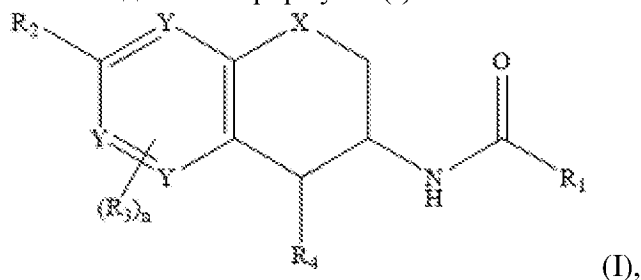
имеющее значение  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием анализа убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в примере A-1(b), включая значения  $IC_{50}$  в диапазоне от 0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, более предпочтительно от 0,001-0,05 мкМ. Ингибитор USP28 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе, имеющее значения  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием как анализа убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в примере A-1(a), так и анализа убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в Примере A-1(b), включая значения  $IC_{50}$  0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, более предпочтительно 0,001-0,05 мкМ для обоих анализов.

[0028] Термин «ингибитор USP25», используемый в данном документе, относится к соединению, раскрытому в данном документе (например, соединение формулы (I), соединение формулы (II), соединение формулы (III), соединение формулы (IV), соединение формулы (V), соединение формулы (VI) и/или соединение формулы (VII)), имеющему  $IC_{50}$ , равную 2 мкМ или менее в анализе убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в примере A-2 в данном документе. Например, ингибитор USP25 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе, имеющее значение  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием анализа убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в примере A-2, включая значения  $IC_{50}$  в диапазоне от 0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, более предпочтительно 0,001-0,05 мкМ. Ингибитор USP25 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе, имеющее значения  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием анализа убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в примере A-2, включая значения  $IC_{50}$  в диапазоне от 0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, более предпочтительно 0,001-0,05 мкМ. Ингибитор USP25 может представлять собой соединение формулы, описанное в данном документе, имеющее значения  $IC_{50}$  до 2 мкМ с использованием как анализа убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в примере A-2, так и анализа убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в Примере A-2, включая значения  $IC_{50}$  в диапазоне от 0,001-2 мкМ, предпочтительно 0,001-0,2 мкМ, более предпочтительно 0,001-0,05 мкМ для обоих анализов.

[0029] Термин «ингибитор USP28/25», используемый в данном документе, относится к соединению, раскрытому в данном документе (например, соединение формулы (I), соединение формулы (II), соединение формулы (III), соединение формулы (IV), соединение формулы (V), соединение формулы (VI) и/или соединение формулы (VII)), которое представляет собой ингибитор USP28 или ингибитор USP25, либо ингибитор USP28 и ингибитор USP25, как определено в данном документе.

[0030] Необязательно, любой один или более атомов водорода в соединении формулы (I), формулы (II), соединении формулы (III), соединении формулы (IV), соединении формулы (V), соединении формулы (VI) и/или соединении формулы (VII) могут быть независимо заменены дейтерием или другим изотопом водорода.

[0031] В первом аспекте данного описания химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (I):



и описаны их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n имеют значения, указанные в данном документе выше.

[0032] Детали данного описания изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего описания, сейчас описаны иллюстративные методы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества данного описания будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[0033] Формы единственного числа используются в данном описании для обозначения одного или более (например, по меньшей мере, одного) грамматического объекта. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0034] Термин «и/или» используется в этом описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0035] Термин «необязательно замещенный» следует понимать как означающий, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не требуется) быть связана с другими заместителями (например, гетероатомы). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, чистый углеводород). Альтернативно, одна и та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она может в любой точке цепи быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, -ОН, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CN, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкинил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкинил, -ОН, -OP(O)(ОН)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -NH<sub>2</sub>, -NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -S(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил и -S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил)<sub>2</sub>. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

[0036] В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент несет один или более подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил соединяется с одним атомом арила связью или путем конденсации с арилом и имеет два или более общих атомов.

[0037] В контексте данного документа термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей.

[0038] Если специально не определено иное, термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если они содержат два ароматических кольца (бициклические и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например от 1 до 5 заместителями, в любой точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -Н, галоген, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкинил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкинил, -ОН, -OP(O)(ОН)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -NH<sub>2</sub>, -NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, -S(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил и -S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил)<sub>2</sub>. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец арильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

[0039] Если специально не определено иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 кольцевыми атомами или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, остальные кольцевые атомы представляют собой C. Гетероарил как определен в данном документе также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O и S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными

в данном документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидро пирроло[1,2-a]пиримидинил, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло [1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, тиено[2,3-d]тиазол, 1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[c][1,8]нафтиридин, 3H-индолил и их производные. Кроме того, используемые в данном документе термины «гетероарил» и «гетероар-» также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, причем радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил, изоиндолил и дигидробензоксанил.

[0040] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

[0041] Алкил означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0042] «Алкокси» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой «О» в цепи, например, -O(алкил). Примеры алкокси-групп включают, без ограничения, метокси, этиокси, пропокси, бутокси, т-бутокси или пентокси группы.

Термин «алкилен» или «алкиленил» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может быть алкиленом при отщеплении второго атома водорода от алкила. Как определено в данном документе, алкилен также может представлять собой  $C_0$ - $C_6$  алкилен. Алкилен может дополнительно представлять собой  $C_0$ - $C_4$  алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  и т. п.

[0043] «Циклоалкил» или «карбоциклил» означает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные.  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан).

[0044] «Гетероциклил» или «гетероциклоалкил» моноциклические или полициклические кольца, содержащие углерод и гетероатомы, взятые из кислорода, азота или серы, и в которых нет делокализованных  $\pi$  электронов (ароматичность), обобществленных во всем цикле углерода или гетероатомов. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или более заместителями. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил. В контексте данного документа термины «гетероциклил» и «гетероциклоалкил» также включают мостиковые и спироциклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере один атом является гетероатомом. Гетероциклическое кольцо в качестве заместителя может присоединяться через гетероатом кольца (например, «N-связанный») или через кольцевой атом углерода (например, «C-связанный»).

[0045] Термин «гидроксиалкил» означает алкильную группу, как определено выше, причем алкильная группа замещена одной или более группами OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают  $HO-CH_2-$ ,  $HO-CH_2-CH_2-$  и  $CH_3-CH(OH)-$ .

[0046] В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено в данном описании, которая замещена одним или более галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

[0047] В контексте данного документа термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, как определено в данном описании, которая замещена одним или более галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, дифторметокси, пentaфторэтокси, трихлорметокси и т. д.

[0048] В контексте данного документа термин «циано» означает заместитель, имеющий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, например,  $C\equiv N$ .

[0049] Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего описания не могут влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду,  $MeOH$ ,  $EtOH$  и  $AcOH$ . Сольваты, в которых вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

[0050] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0051] Данное описание также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

[0052] Термин «лечение» по отношению к субъекту относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства у субъекта. Лечение включает выздоровление, улучшение или, по меньшей мере, частичное улучшение состояния.

[0053] Термин «расстройство» используется в данном описании для обозначения и используется взаимозаменяемо с терминами заболевание, состояние или болезнь, если не указано иное.

[0054] Термин «вводить», «введенный» или «введение», используемый в данном описании, относится либо к прямому введению раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо к введению производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[0055] Термин «пролекарство», используемый в данном описании, означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза) в раскрываемое соединение.

[0056] Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, следующие виды рака: рак мочевого пузыря, рак груди (например, протоковая карцинома), рак шейки матки (например, плоскоклеточный рак), колоректальный рак (например, аденокарцинома), рак пищевода (например, плоскоклеточный рак), рак желудка (например, аденокарцинома, медуллобластома, рак толстой кишки, хориокарцинома, плоскоклеточный рак), рак головы и шеи, гематологический рак (например, острая лимфоцитарная анемия, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром, хронический миелобластный лейкоз, множественная миелома, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз), рак легких (например, бронхиолоальвеолярная аденокарцинома, мезотелиома, мукоэпидермоидная карцинома, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), лимфома, неврологический рак (например, глиобластома, нейробластома, нейроглиома), рак яичников (например, аденокарцинома), рак поджелудочной железы (например, протоковая карцинома), рак простаты (например, аденокарцинома), рак почек (например, почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная карцинома почек), саркома (например, хондросаркома, саркома Юинга, фибросаркома, мультипотенциальная саркома, остеосаркома, рабдомиосаркома), рак кожи (например, меланома, эпидермоидная карцинома, плоскоклеточный рак), рак щитовидной железы (например, медуллярная карцинома) и рак матки.

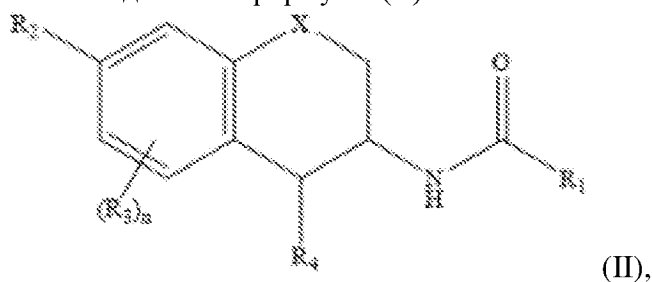
[0057] Настоящее описание относится к химическим соединениям, выбранным из соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, способным ингибировать по меньшей мере один путь, выбранный из USP28 и USP25, которые пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с модуляцией по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25. Раскрытие дополнительно относится к химическим соединениям, выбранным из соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, которые пригодны для ингибирования по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25.

[0058] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, рак может представлять собой любой рак в любом органе, например, рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичников, карциномы эндометрия, карциномы простаты, карциномы почек, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкемии и множественной миеломы и их комбинации.



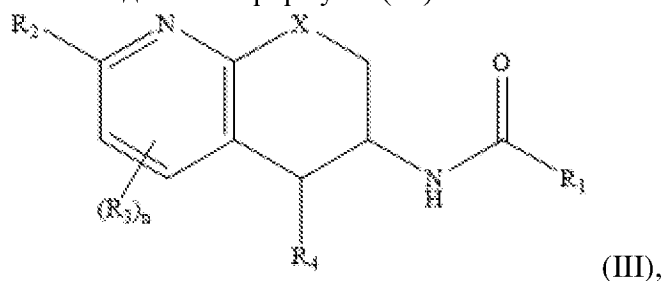
[0059] Настоящее раскрытие относится к химическим соединениям, выбранным из соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, способным ингибировать по меньшей мере один путь, выбранный из USP28 и USP25, которые пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с модуляцией по меньшей мере одного пути, выбранного из фермента USP28 и/или USP25. Настоящее раскрытие дополнительно относится к химическим соединениям, выбранным из соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, которые пригодны для ингибирования по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25.

[0060] В одном варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (II):



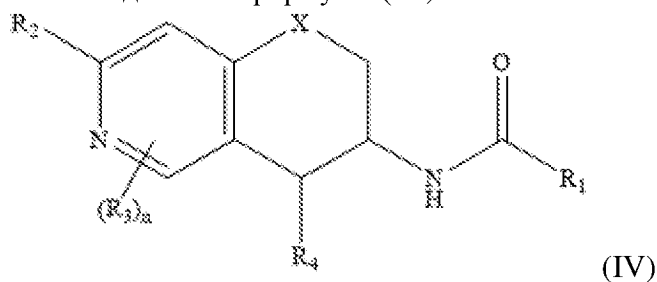
где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n имеют значения, указанные в данном документе выше, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

[0061] В другом варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (III):



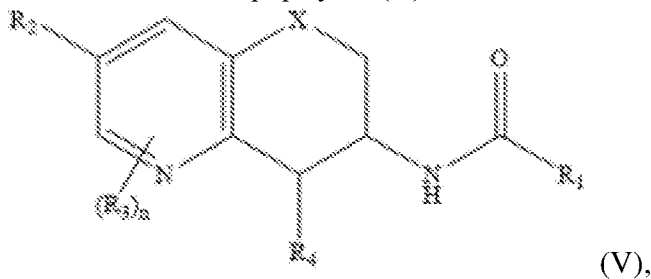
где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n имеют значения, указанные в данном документе выше, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

[0062] В другом варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IV):



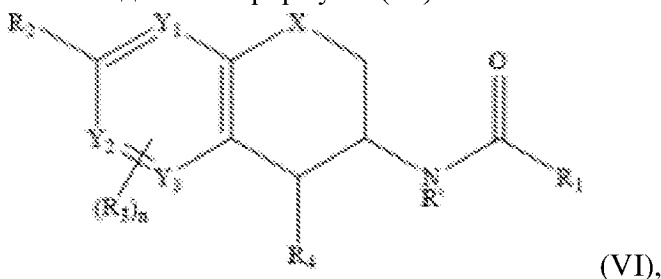
где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n имеют значения, указанные в данном документе выше, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

[0063] В другом варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (V):



где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n имеют значения, указанные в данном документе выше, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

[0064] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (VI):



или их фармацевтически приемлемой соли,

где:

X выбран из C(R)(R'') и O;

каждый из Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> независимо выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H, дейтерия и CH<sub>3</sub>;

каждый из R и R'' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более R<sub>i</sub>,

или R и R'' вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют спироциклический циклопропил, необязательно замещенный одним или более R<sub>i</sub>, где любая группа R, R'' или R<sub>i</sub>, являющаяся или содержащая водород, может независимо содержать один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый R<sub>i</sub> независимо выбран из галогена, -OH и CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из 6-12-членных конденсированных и не конденсированных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, и дополнительно при этом любая группа R<sub>1</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов, C-связанных 4-12-членных гетероциклилов и O линкера, присоединенного к 4-12-членному гетероциклилу,

причем 4-12-членные гетероциклилы обязательно замещены одним или более  $R_5$  (которые могут быть одинаковыми или отличаться от одного или более  $R_5$  из  $R_1$ ), и дополнительно при этом любой водород в группе  $R_2$  может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием;

каждый  $R_3$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, -ОН, -CN,  $(C_3-C_8)$  циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп обязательно замещены одним или более  $R_7$ ;

$R_4$  выбран из H,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, -ОН, -CN,  $(C_3-C_8)$  циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп, причем каждый из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси,  $(C_3-C_8)$  циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила обязательно замещены одним или более  $R_5$ , и дополнительно при этом любая группа  $R_4$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_5$  независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>, амидо- $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, амидо- $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси, -NH<sub>2</sub> и -ОН, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_6$  независимо выбран из -аминоалкил-арил, -аминоалкил-гетероарил, -аминоалкил-циклильной и -аминоалкил-гетероциклильной групп, причем каждая из групп  $R_6$  обязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -ОН, -NH, галогеновой,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа  $R_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_7$  независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкил,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкил,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галоген, циклоалкил, -C(O)-циклоалкил, гетероциклоалкил и -C(O)-гетероциклоалкил обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и -ОН;

и

n равно 0, 1, 2 или 3.

[0065] Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из C(R)(R'') и O;

каждый из Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> независимо выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H и CH<sub>3</sub>;

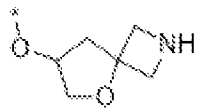
каждый из R и R'' независимо выбран из H, галогенов, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более R<sub>i</sub>,

или R и R'' вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют спироциклический циклоалкил (например, спироциклический циклопропил), необязательно замещенный одним или более R<sub>i</sub>, где любой R, R'';

каждый R<sub>i</sub> независимо выбран из галогена, -OH и CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из конденсированных или не конденсированных гетероариллов (например, 6-12-членных конденсированных или не конденсированных гетероариллов), необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub> (например, 6-членный не конденсированный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R<sub>6</sub>);

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных гетероциклилов (например, 4-12-членных гетероциклилов), C-связанных гетероциклилов (например, 4-12-членных гетероциклилов) и O-линкер-гетероциклилов (например, 4-12-членных гетероциклилов, таких как



), где любой из -N-связанных, -C-связанных или -O-связанных (например, 4-12-членных) гетероциклилов необязательно замещен одним или более R<sub>5</sub> (которые могут быть одинаковыми или отличаться от одного или более R<sub>5</sub> из R<sub>1</sub>);

каждый R<sub>3</sub> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, -OH, -CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп, причем каждая из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп необязательно замещены одним или более R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, -OH, -CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной гетероарильной групп, причем каждый из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub>;

каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, амидо-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной

групп, причем каждый из  $-NH_2$ , амидо- $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $-NH_2$  и  $-OH$ ;

каждый  $R_6$  независимо выбран из -аминоалкил-арил, -аминоалкил-гетероарил, -аминоалкил-циклической и -аминоалкил-гетероциклической групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из  $-OH$ ,  $-NH$ , галогеновой  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп;

каждый  $R_7$  независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной,  $-C(O)$ -циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, циклоалкила,  $-C(O)$ -циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $-OH$ ; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (V) и/или формулы (VI) выше включает X (если присутствует) в виде  $CH_2$  (например, R и R' оба являются водородом в формуле (VI)). В других вариантах осуществления соединение формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (V) и/или формулы (VI) выше включает X (если присутствует) в виде O.

[0067] В другом варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (VI) и их фармацевтически приемлемых солей, где:

X выбран из  $C(R)(R')$  и O;

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из  $C(R_3)$  и N;

$R'$  выбран из H и  $CH_3$ ;

каждый из R и R' независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного одним или более  $R_i$ ;

каждый  $R_i$  независимо выбран из галогена,  $-OH$  и  $CH_3$ ;

$R_1$  выбран из 6-12-членных конденсированных и не конденсированных гетероарил, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ , где 6-членный не конденсированный гетероарил замещен одним или более  $R_6$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных и C-связанных 4-12-членных гетероциклов, где 4-12-членные гетероциклы необязательно замещены одним или более  $R_5$  (которые могут быть одинаковыми или отличаться от одного или более  $R_5$  из  $R_1$ );

каждый  $R_3$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена,  $-OH$  и  $-CN$ , причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;

$R_4$  выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH и -CN, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкилы необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и -OH;

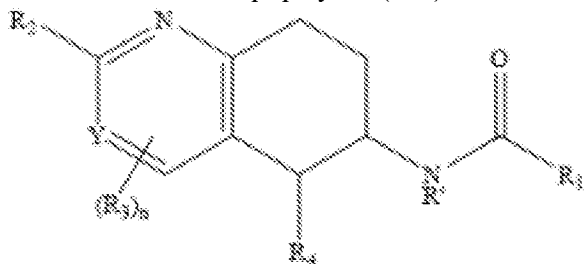
каждый  $R_5$  независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем алкилы необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH;

каждый  $R_6$  независимо выбран из -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-арил, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероарил, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-циклической и -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклической групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп;

каждый  $R_7$  независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильная, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильная, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновая, циклоалкильная, -C(O)-циклоалкильная, гетероциклоалкильная и -C(O)-гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и -OH; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[0068] В другом варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (VII):



(VII),

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H, дейтерия и CH<sub>3</sub>;

$R_1$  выбран из 6-11-членных гетероарил, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и/или  $R_6$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклов и C-связанных 4-12-членных гетероциклов, причем гетероциклы необязательно замещены одним или более  $R_5$ , и дополнительно при этом любая группа  $R_2$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $R_3$  (если присутствует) независимо выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогена, -OH, -CN,

причем каждая из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп необязательно замещены одним или более R необязательно замещены одним или более R<sub>7</sub>;

каждый R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

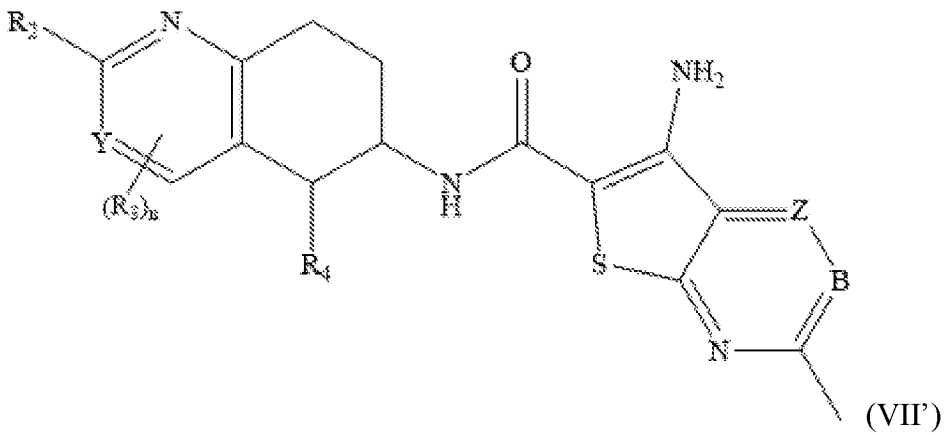
каждый R<sub>5</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH, и причем любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием

каждый R<sub>6</sub> (если присутствует) выбран из -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-арил, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероарил, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильных групп и -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильных групп, причем каждая из групп R<sub>6</sub> необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильных, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильных групп, и дополнительно при этом любая группа R<sub>6</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый R<sub>7</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогена, циклоалкила, -C(O)-циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и -OH; и

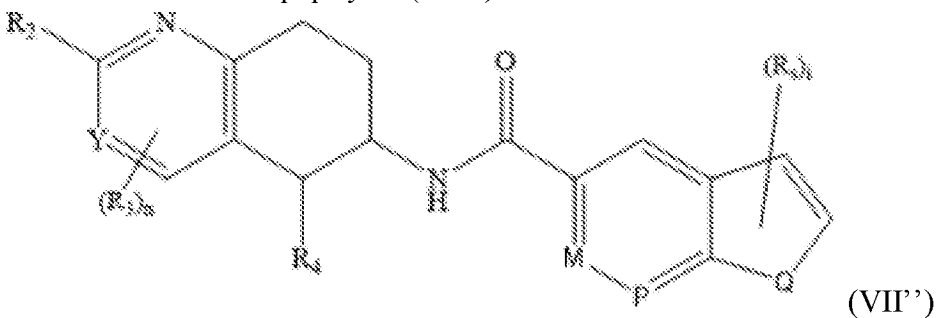
n равно 0, 1, 2 или 3.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) выбраны из соединений формулы (VII')



где Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N; R<sub>3</sub> независимо выбран из водорода и галогена; R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; B выбран из связи, N или C(R<sup>b'</sup>); Z выбран из N, S, C(R<sup>z'</sup>); где R<sup>b'</sup> и R<sup>z'</sup>, каждый независимо, выбраны из H и R<sub>5</sub>; R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной и галогеновой групп, R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех R<sub>5</sub>; каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, N(CO)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, N(CO)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси -NH<sub>2</sub> и -OH, и при этом любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; и n выбран из 0, 1 или 2.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII), выбранные из соединений формулы (VII'')



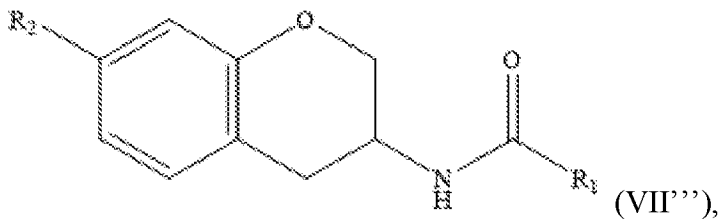
где

Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N; R<sub>3</sub> независимо выбран из водорода и галогена; R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; M выбран из N и C(R<sub>m</sub>); P выбран из N и C(R<sub>p</sub>); Q выбран из N(R<sub>q</sub>), S или C(R<sub>q</sub>); где R<sub>m</sub>, R<sub>p</sub>, и R<sub>q</sub>, и R<sub>q</sub>, каждый независимо, выбраны из водорода и R<sub>s</sub>; каждый R<sub>s</sub>, который, когда присутствует, может быть присоединен к любой части системы

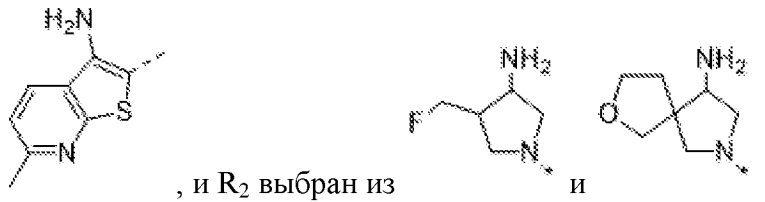


конденсированных колец, независимо выбран из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила и галогена;  $s$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  $R_2$  выбран из N-связанные 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ; каждый  $R_5$  независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $-N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $-N(CO)CH_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси  $-NH_2$  и  $-OH$ , и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием; и  $p$  выбран из 0, 1 или 2.

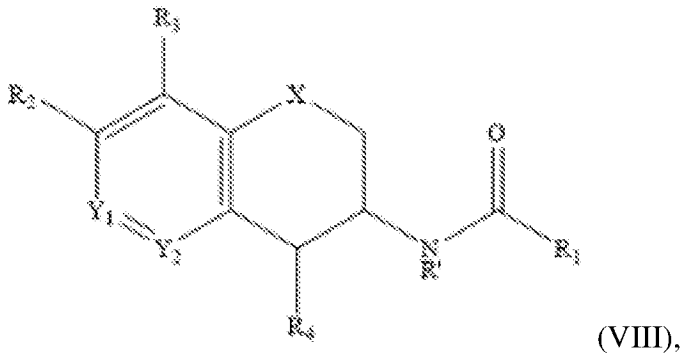
[0071] В настоящем изобретении также предложены соединения формулы (VII''):



или их фармацевтически приемлемой формы, где  $R_1$  представляет собой



[0072] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложены соединения формулы (VIII):



или их фармацевтически приемлемые формы, где  $X$  выбран из  $C(R)(R'')$  и  $O$ ;  $Y_1$  выбран из  $C(R_3)$  и  $N$ ;  $Y_2$  выбран из  $C(R_3)$  и  $N$ ; где  $Y_1$  представляет собой  $C(R_3)$ , когда  $Y_2$  представляет собой  $N$ , или  $Y_2$  представляет собой  $C(R_3)$ , когда  $Y_1$  представляет собой  $N$ ; каждый из  $R$ ,  $R'$  и  $R''$  выбран из  $H$  и дейтерия;  $R_1$  предпочтительно выбран из 8-10-членных конденсированных гетероариллов, содержащих один или более атомов  $N$  и необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена (предпочтительно  $F$  или  $Cl$ ),  $(C_1-C_4)$  алкила (предпочтительно метила или этила),  $(C_3)$  циклоалкила (циклопропила или конденсированного циклопропила), или амина,

выбранного из группы  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}_{10}$  или  $\text{NR}_{10}\text{R}_{10'}$ , где  $\text{R}_{10}$  и  $\text{R}_{10'}$ , каждый независимо, представляют собой ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) алкил (предпочтительно метил);  $\text{R}_2$  предпочтительно выбран из 5-8-членного моноциклического или бициклического N-связанного гетероциклоалкильного фрагмента, необязательно с мостиком, и необязательно замещенного одним или более  $\text{R}_5$ , и необязательно замещенного одним или более аминами, выбранными из группы  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_{11}$  или  $\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ , где  $\text{R}_{11}$  и  $\text{R}_{11'}$  каждый независимо, представляют собой ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) алкил (предпочтительно метил), и при этом  $\text{R}_2$  5-8 член моноциклической или бициклической N-связанной гетероциклоалкильной группы предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель;  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_3'$ , каждый независимо, выбраны из H, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкил (предпочтительно метил), галоген (предпочтительно -F или -Cl), и -CN;  $\text{R}_4$  выбран из H, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила (предпочтительно метил), галоген, и дополнительно при этом любая группа  $\text{R}_4$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый  $\text{R}_5$  независимо выбран из -OH,  $-\text{NH}_2$ , амидо-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-\text{NH}_2$ , амидо-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкила, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси,  $-\text{NH}_2$  и -OH, и при этом любая группа  $\text{R}_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

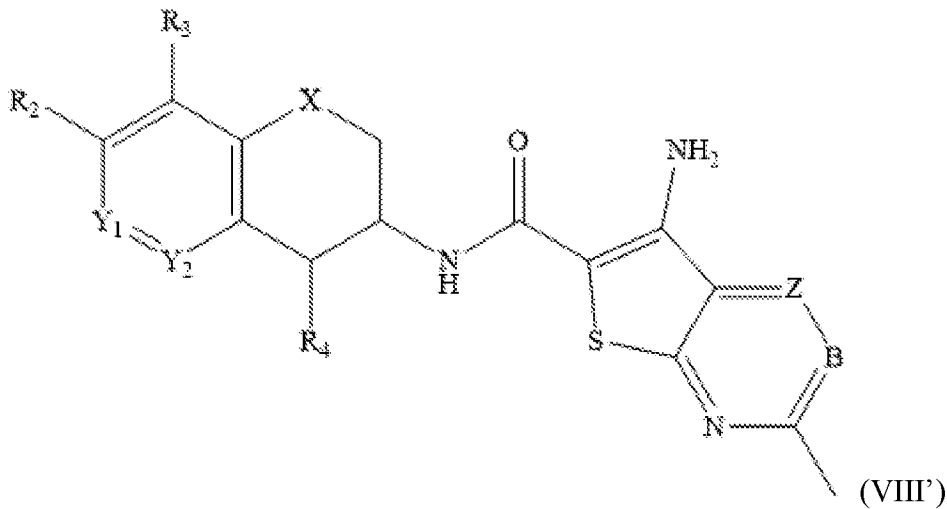
каждый  $\text{R}_6$  независимо выбран из -аминоалкил-арил, -аминоалкил-гетероарил, -аминоалкил-циклической и -аминоалкил-гетероциклической групп, причем каждая из групп  $\text{R}_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси и ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа  $\text{R}_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

при условии, что соединения формулы (VIII) не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0073] В некоторых вариантах осуществления заместители формулы (VIII) определены как в формуле (VI).

[0074] В некоторых вариантах осуществления группы  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  формулы (VIII) выбраны из Таблиц А и В, соответственно.

[0075] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые формы, где

X выбран из C(R)(R'') и O; каждый из R и R'' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более R<sub>i</sub>; каждый R<sub>i</sub> независимо выбран из галогена, -OH и -CH<sub>3</sub>; Y<sub>1</sub> выбран из C(R<sub>3'</sub>) и N; Y<sub>2</sub> выбран из C(R<sub>3''</sub>) и N; R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, и R<sub>3''</sub>, каждый независимо, выбраны из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждая из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной групп необязательно замещена одним или более R<sub>7</sub>; R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием, B выбран из связи, N или C(R<sup>b</sup>); Z выбран из N, S, C(R<sup>z</sup>), где R<sup>b</sup> и R<sup>z</sup>, каждый независимо, выбраны из H и R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила и галогена, R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех R<sub>5</sub>;

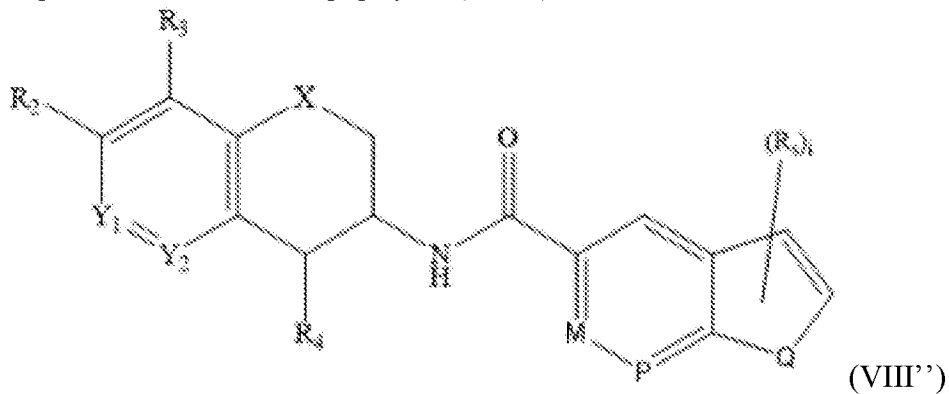
каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, N(CO)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, -N(CO)CH<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси -NH<sub>2</sub> и -OH, и при этом любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием; и

при условии, что соединения формулы (VIII') не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0076] Предпочтительно R<sub>2</sub> в формуле (VIII') представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub> или NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>11'</sub>, каждый независимо,

представляют собой ( $C_1-C_4$ ) алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $R_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $R_2$  может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $R_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $R_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0077] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (VIII'):



и их фармацевтически приемлемые формы, где X выбран из C(R)(R'') и O;

каждый из R и R'' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN,  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного одним или более  $R_i$ ; каждый  $R_i$  независимо выбран из галогена, -OH и  $CH_3$ ;  $Y_1$  выбран из C( $R_3$ ) и N;  $Y_2$  выбран из C( $R_3''$ ) и N;

$R_3$ ,  $R_3'$ , и  $R_3''$ , каждый независимо, выбраны из H, ( $C_1-C_6$ ) алкила, ( $C_1-C_6$ ) галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждый из ( $C_1-C_6$ ) алкильной и ( $C_1-C_6$ ) галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;

$R_4$  выбран из H, дейтерия, ( $C_1-C_6$ ) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа  $R_4$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием,

M выбран из N и C( $R_m$ ); P выбран из N и C( $R_p$ ); Q выбран из N( $R_q'$ ), S или C( $R_q$ );

где  $R_m$ ,  $R_p$ , и  $R_q'$  и  $R_q$ , каждый независимо, выбраны из водорода и  $R_s$ ;

каждый  $R_s$ , который, когда присутствует, может быть присоединен к любой части системы конденсированных колец, независимо выбран из -NH<sub>2</sub>, ( $C_1-C_6$ ) алкила, ( $C_1-C_6$ ) галогеналкила и галогена;

i выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$R_2$  выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклилов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ;

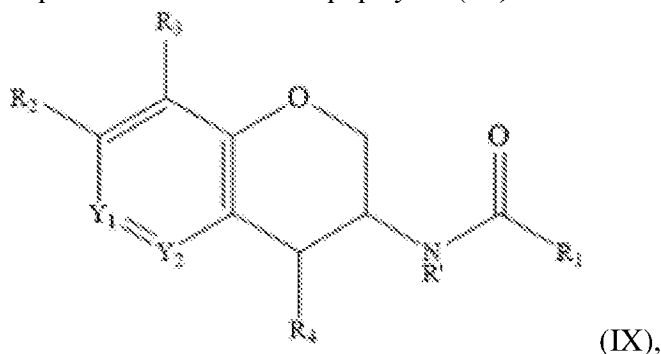
каждый  $R_5$  независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, ( $C_1-C_6$ ) алкильной, ( $C_1-C_6$ ) алкокси, ( $C_1-C_6$ ) галогеналкильной, N(CO)CH<sub>3</sub>, ( $C_1-C_6$ ) галогеналкокси, галогеновой,

циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, -N(CO)CH<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси -NH<sub>2</sub> и -OH, и при этом любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием;

при условии, что соединения формулы (VIII'') не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0078] Предпочтительно R<sub>2</sub> в формуле (VIII'') представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub> или NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>11'</sub>, каждый независимо, представляют собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил (предпочтительно метил). Фрагмент R<sub>2</sub> предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель. R<sub>2</sub> может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру. R<sub>2</sub> может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае R<sub>2</sub> может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) могут быть выбраны из соединений формулы (IX):



и их фармацевтически приемлемые формы, где Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>3''</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> все являются такими, как определено для формулы (VIII), и при условии, что соединения формулы (II) не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

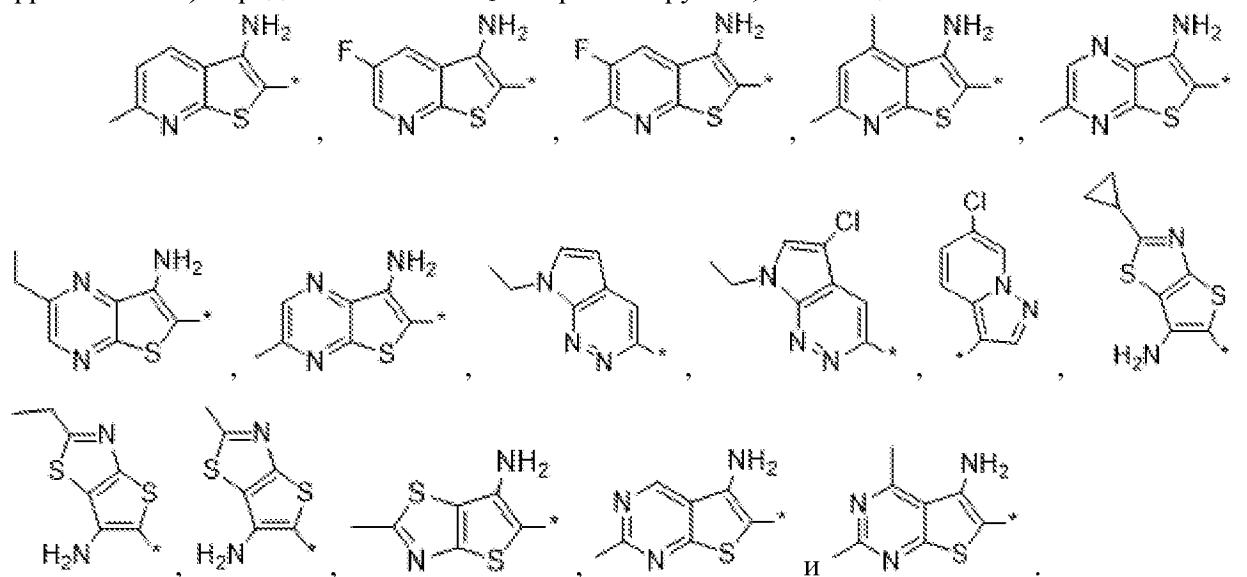
[0080] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) Y<sub>1</sub> выбран из C(R<sub>3'</sub>) и N; Y<sub>2</sub> выбран из C(R<sub>3''</sub>) и N; R' выбран из H и дейтерия; R<sub>1</sub> выбран из 6-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклов и C-связанных 4-

12-членных гетероциклилов, причем гетероциклилы необязательно замещены одним или более  $R_5$ , и дополнительно при этом любая группа  $R_2$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;  $R_3$ ,  $R_3'$  и  $R_3''$ , каждый независимо, выбраны из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена, -ОН, -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещена одним или более  $R_7$ ; каждый  $R_4$  выбран из H и дейтерия; каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси, -NH<sub>2</sub> и -ОН, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; каждый  $R_6$  (если присутствует) независимо выбран из -NH $(C_1-C_6)$ алкиларилов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероарилов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероциклильных групп и -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероциклильных групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -ОН, -NH, галогеновой,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа  $R_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; и каждый  $R_7$  (если присутствует) независимо выбран из -ОН, -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, циклоалкила, -C(O)-циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и -ОН.

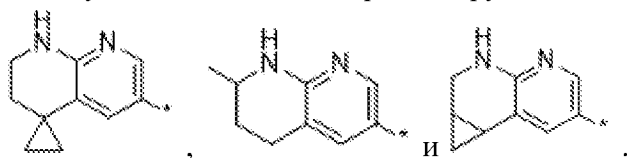
[0081] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX),  $Y_1$  выбран из  $C(R_3')$ ;  $Y_2$  выбран из  $C(R_3'')$ ;  $R'$  выбран из H и дейтерия;  $R_1$  выбран из групп Таблицы А;  $R_2$  выбран из групп Таблицы В;  $R_3$  выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена и -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;  $R_3'$  выбран из H, дейтерия и галогена;  $R_3''$  выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена и -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;  $R_4$  представляет собой водород.

[0082] Предпочтительно  $R_1$  в формуле (IX) представляет собой 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один атом азота и один или более дополнительных гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, и необязательно замещенную  $(C_1-C_4)$  алкилом,

галогеном (предпочтительно Cl или F) или амином (например, NH<sub>2</sub> или вторичный или третичный амин, замещенный одним или более алкильными или галогеналкильными фрагментами). Предпочтительно R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:



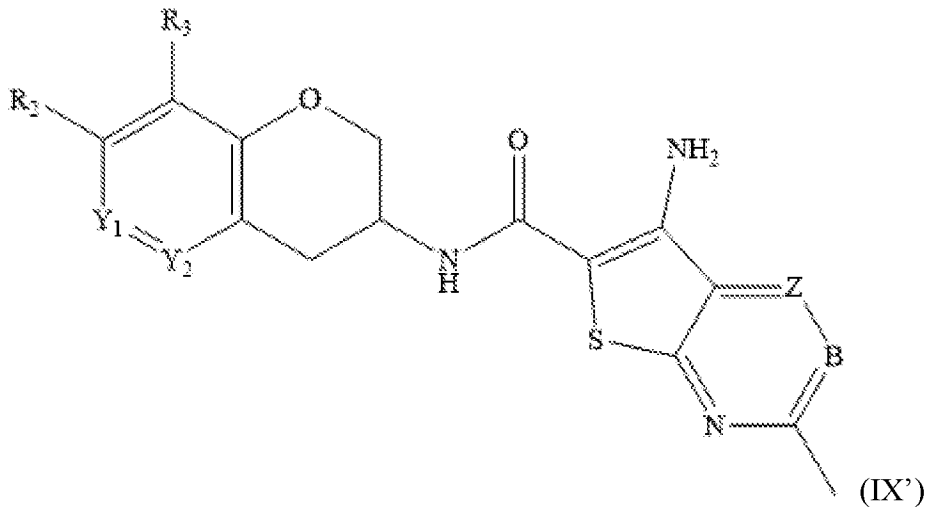
[0083] Альтернативно R<sub>1</sub> в формуле (IX) может представлять собой 5-6-членную гетероарильную группу, конденсированную с 3-6-членной гетероциклоалкильной или циклоалкильной группой, которая сама может быть замещена конденсированной или спироциклической 3-6-членной гетероциклоалкильной или циклоалкильной группой (например, предпочтительно 6 членная гетероарильная группа, конденсированная с 6-членным гетероциклоалкильным фрагментом, который необязательно замещен спироциклическим или конденсированным циклобутильным фрагментом). В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:



[0084] Предпочтительно R<sub>2</sub> в формуле (IX) представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub> или NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>11'</sub>, каждый независимо, представляют собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил (предпочтительно метил). Фрагмент R<sub>2</sub> предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель. R<sub>2</sub> может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру. R<sub>2</sub> может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае R<sub>2</sub> может

быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0085] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (IX'):



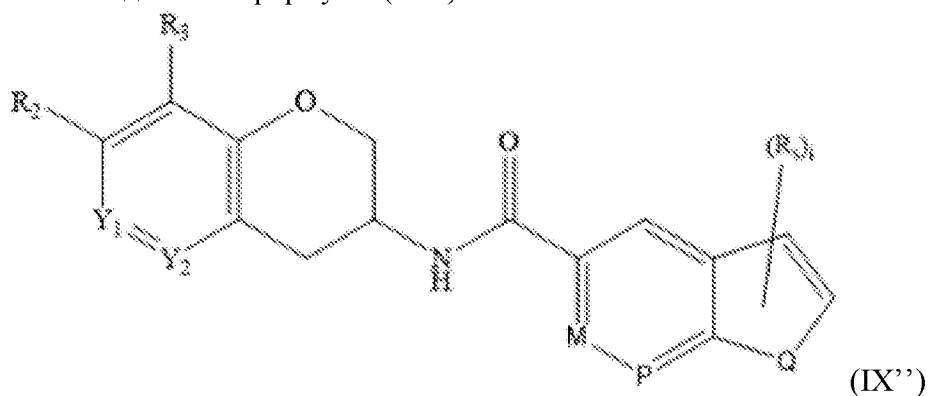
и их фармацевтически приемлемых форм, где  $Y_1$  выбран из  $C(R_3')$  и N;  $Y_2$  выбран из  $C(R_3'')$  и N;  $R_3, R_3'$  и  $R_3''$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ; B выбран из связи, N, или  $C(R_b')$ ; Z выбран из N, S,  $C(R_z')$ , где  $R_b'$  и  $R_z'$ , каждый независимо, выбраны из H и  $R_5'$ ;  $R_5'$ , каждый независимо, выбран из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной и галогеновой групп;  $R_2$  выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ; каждый  $R_5$  независимо выбран из -OH,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $-N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси  $-NH_2$  и -OH, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием; и при условии, что соединения формулы (IX') не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0086] Предпочтительно  $R_2$  в формуле (IX) представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы  $NH_2$ ,  $NHR_{11}$  или  $NR_{11}R_{11}'$ , где  $R_{11}$  и  $R_{11}'$ , каждый независимо, представляют собой  $(C_1-C_4)$  алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $R_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $R_2$  может представлять собой



моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $R_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $R_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0087] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (IX''):

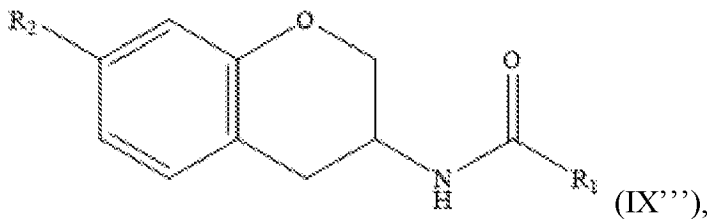


и их фармацевтически приемлемых форм, где  $Y_1$  выбран из  $C(R_3')$  и N;  $Y_2$  выбран из  $C(R_3'')$  и N;  $R_3$ ,  $R_3'$  и  $R_3''$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещена одним или более  $R_7$ ; M выбран из N и  $C(R_m)$ ; P выбран из N и  $C(R_p)$ ; Q выбран из  $N(R_q')$ , S или  $C(R_q)$ ; где  $R_m$ ,  $R_p$ , и  $R_q'$ , и  $R_q$ , каждый независимо, выбраны из водорода и  $R_5$ ; каждый  $R_5$ , который, когда присутствует, может быть присоединен к любой части системы конденсированных колец, независимо выбран из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила и галогена; i выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  $R_2$  выбран из N-связанные 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ; каждый  $R_5$  независимо выбран из -OH,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $-N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $-N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкилалкилов необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси  $-NH_2$  и -OH, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием; и при условии, что соединения формулы (IX'') не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

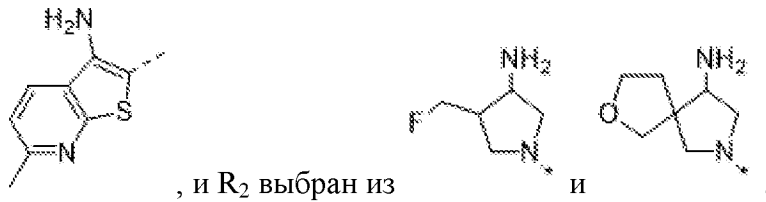
[0088] Предпочтительно  $R_2$  в формуле (IX) представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина,

выбранным из группы  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_{11}$  или  $\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$ , где  $\text{R}_{11}$  и  $\text{R}_{11}'$ , каждый независимо, представляют собой ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $\text{R}_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $\text{R}_2$  может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $\text{R}_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $\text{R}_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

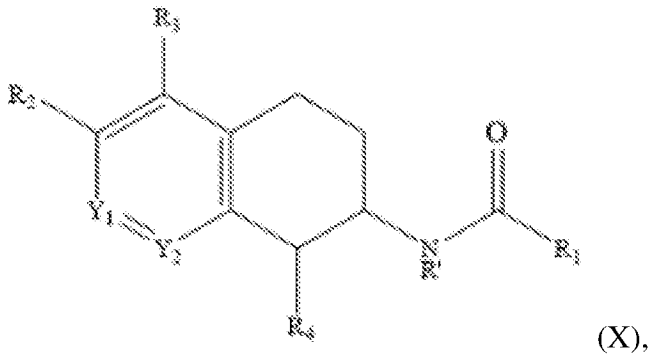
[0089] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (IX''):



или их фармацевтически приемлемой формы, где  $\text{R}_1$  представляет собой



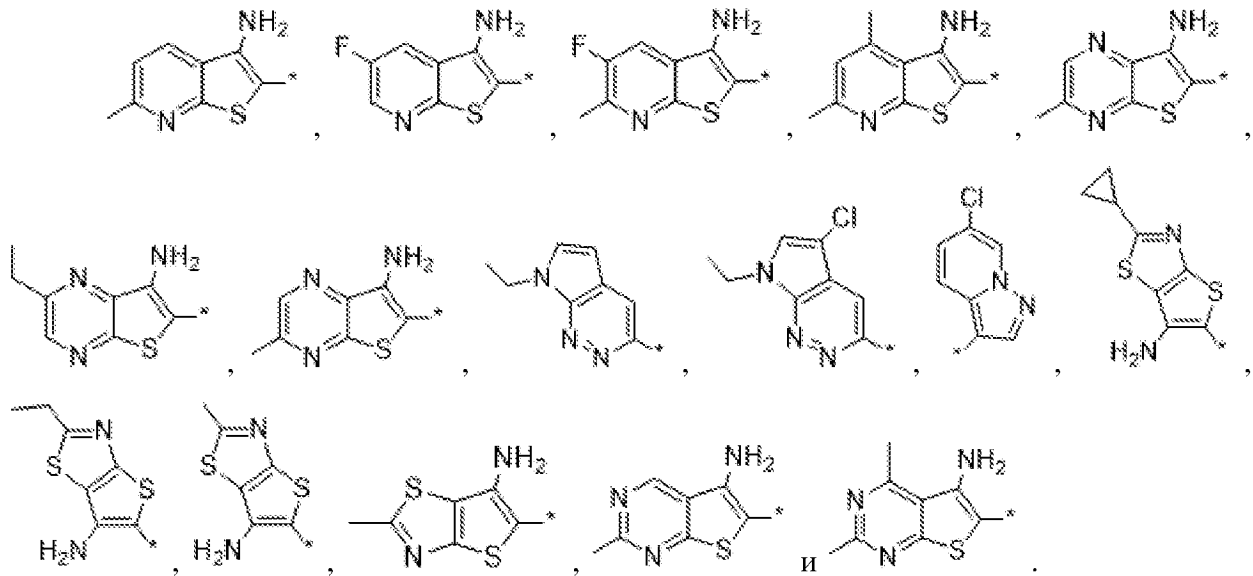
[0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) могут быть выбраны из соединений формулы (X):



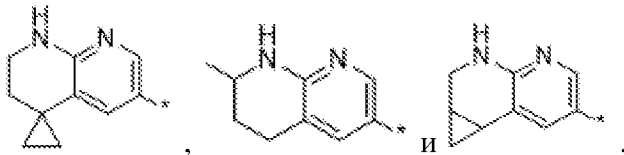
или их фармацевтически приемлемую форму, где все  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3'$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  являются такими, как определено для формулы (VIII), и при условии, что соединения формулы (X) не являются соединением из Таблицы С на Фиг. 1.

[0091] Предпочтительно  $\text{R}_1$  в формуле (X) представляет собой 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один атом азота и один или более дополнительных гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, и необязательно замещенную ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) алкилом, галогеном (предпочтительно Cl или F) или амином (например,  $\text{NH}_2$  или вторичный или

третичный амин, замещенный одним или более алкильными или галогеналкильными фрагментами). Предпочтительно  $R_1$  в формуле (III) выбран из группы, состоящей из:



[0092] Альтернативно  $R_1$  в формуле (X) может представлять собой 5-6-членную гетероарильную группу, конденсированную с 3-6-членной гетероциклоалкильной или циклоалкильной группой, которая сама может быть замещена конденсированной или спироциклической 3-6-членной гетероциклоалкильной или циклоалкильной группой (например, предпочтительно 6-членная гетероарильная группа, конденсированная с 6-членным гетероциклоалкильным фрагментом, который необязательно замещен спироциклическим или конденсированным циклобутильным фрагментом). В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



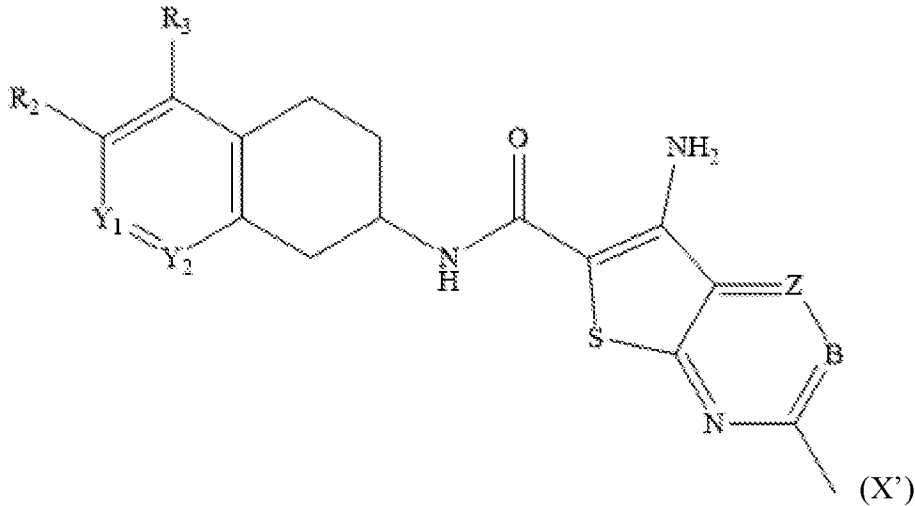
[0093] Предпочтительно  $R_2$  в формуле (X) представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы  $NH_2$ ,  $NHR_{11}$  или  $NR_{11}R_{11'}$ , где  $R_{11}$  и  $R_{11'}$ , каждый независимо, представляют собой  $(C_1-C_4)$  алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $R_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $R_2$  может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $R_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $R_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0094] В некоторых вариантах осуществления формулы (X),  $Y_1$  выбран из  $C(R_{3'})$  и N;  $Y_2$  выбран из  $C(R_{3''})$  и N;  $R'$  выбран из H и дейтерия;  $R_1$  выбран из 6-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и/или  $R_6$ ;  $R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов и C-связанных 4-12-членных гетероциклилов, причем гетероциклилы необязательно замещены одним или более  $R_5$ , и дополнительно при этом любая группа  $R_2$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;  $R_3$ ,  $R_{3'}$  и  $R_{3''}$ , каждый независимо, выбраны из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;  $R_4$  выбран из H и дейтерия; каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; каждый  $R_6$  (если присутствует) независимо выбран из -NH $(C_1-C_6)$ алкилариллов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероариллов, -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероциклильных групп и -NH $(C_1-C_6)$ алкил-гетероциклильных групп, причем каждая из групп  $R_6$  необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновой,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп, и дополнительно при этом любая группа  $R_6$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием; каждый  $R_7$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, -C(O)-циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, циклоалкила, -C(O)-циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и -OH; и при условии, что соединения формулы (X) не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0095] В некоторых вариантах осуществления формулы (X),  $Y_1$  выбран из  $C(R_{3'})$ ;  $Y_2$  выбран из  $C(R_{3''})$ ;  $R'$  выбран из H и дейтерия;  $R_1$  выбран из групп Таблицы А;  $R_2$  выбран из групп Таблицы В;  $R_3$  выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена и -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;  $R_{3'}$  выбран из H, дейтерия и галогена;  $R_{3''}$  выбран из H, дейтерия,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена и -CN, причем каждая из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп

необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;  $R_4$  представляет собой водород; и при условии, что соединения формулы (X) не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0096] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (X'):



и их фармацевтически приемлемые формы, где

$Y_1$  выбран из  $C(R_{3'})$  и N;  $Y_2$  выбран из  $C(R_{3''})$  и N;

$R_3$ ,  $R_{3'}$ , и  $R_{3''}$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждый из  $(C_1-C_6)$  алкильной и  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $R_7$ ;

$V$  выбран из связи, N или  $C(R^{b'})$ ;  $Z$  выбран из N, S,  $C(R^{z'})$ , где  $R^{b'}$  и  $R^{z'}$ , каждый независимо, выбраны из H и  $R_5$ ;

$R_5$ , каждый независимо, выбран из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной и галогеновой групп;

$R_2$  выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ;

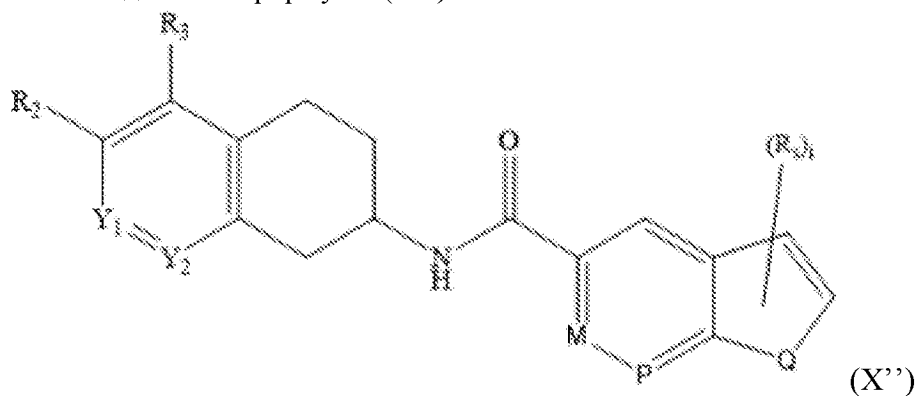
каждый  $R_5$  независимо выбран из -OH,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $N(CO)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $-N(CO)CH_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси  $-NH_2$  и -OH, и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием; и

при условии, что соединения формулы (X') не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0097] Предпочтительно  $R_2$  в формуле (X) представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент,

который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_{11}$  или  $\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ , где  $\text{R}_{11}$  и  $\text{R}_{11'}$ , каждый независимо, представляют собой ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $\text{R}_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $\text{R}_2$  может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $\text{R}_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $\text{R}_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[0098] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) соединения могут быть выбраны из соединений формулы (X'')



и их фармацевтически приемлемые формы, где

$\text{Y}_1$  выбран из  $\text{C}(\text{R}_{3'})$ ;  $\text{Y}_2$  выбран из  $\text{C}(\text{R}_{3''})$ ;

$\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{3'}$ , и  $\text{R}_{3''}$ , каждый независимо, выбраны из H, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкила, галогена, -OH, -CN, причем каждый из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной и ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкильной групп необязательно замещены одним или более  $\text{R}_7$ ;

M выбран из N и  $\text{C}(\text{R}_m)$ ;

P выбран из N и  $\text{C}(\text{R}_p)$ ;

Q выбран из  $\text{N}(\text{R}_q)$ , S или  $\text{C}(\text{R}_q)$ ;

где  $\text{R}_m$ ,  $\text{R}_p$ , и  $\text{R}_q$ , и  $\text{R}_q$ , каждый независимо, выбраны из водорода и  $\text{R}_s$ ;

каждый  $\text{R}_s$ , который, когда присутствует, может быть присоединен к любой части системы конденсированных колец, независимо выбран из - $\text{NH}_2$ , ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкила и галогена;

i выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$\text{R}_2$  выбран из N-связанных 5-8-членных моно- или бициклических гетероциклов, замещенных от одного до трех  $\text{R}_5$ ;

каждый  $\text{R}_5$  независимо выбран из -OH, - $\text{NH}_2$ , ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкильной,  $\text{N}(\text{CO})\text{CH}_3$ , ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и - $\text{C}(\text{O})$ -гетероциклоалкильной групп, причем

каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $-N(CO)CH_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкилалкилов необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси  $-NH_2$  и  $-OH$ , и при этом любая группа  $R_5$ , содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием;

при условии, что соединения формулы  $(X')$  не выбраны из соединений Таблицы С, представленных на Фиг. 1.

[0099] Предпочтительно  $R_2$  в формуле  $(X)$  представляет собой 5-8-членный моноциклический или бициклический N-связанный гетероциклоалкильный, гетероарильный или конденсированный гетероциклоалкил-гетероарильный фрагмент, который либо содержит второй гетероатом азота, либо замещен фрагментом амина, выбранным из группы  $NH_2$ ,  $NHR_{11}$  или  $NR_{11}R_{11'}$ , где  $R_{11}$  и  $R_{11'}$ , каждый независимо, представляют собой  $(C_1-C_4)$  алкил (предпочтительно метил). Фрагмент  $R_2$  предпочтительно содержит по меньшей мере 2 гетероатома азота или 1 гетероатом азота и по меньшей мере один аминный заместитель.  $R_2$  может представлять собой моноциклическую или бициклическую (например, мостиковую, конденсированную или спироциклическую) циклогетероалкильную структуру.  $R_2$  может представлять собой N-связанный 5-, 6- или 7-членный моноциклический N-связанный гетероциклоалкильный фрагмент, который содержит по меньшей мере два атома азота. В любом случае  $R_2$  может быть дополнительно необязательно замещен дополнительными фрагментами, как указано выше.

[00100] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $X$  представляет собой  $CH_2$ . В других вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $O$ .

[00101] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_1$  выбран из 6-12-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ . В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_1$  выбран из 6-членных гетероариллов, замещенных одним или более  $R_6$ . В некоторых вариантах осуществления формул выше, любая группа  $R_1$  или необязательный заместитель, содержащий водород, могут иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием.

[00102] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_2$  выбран из N-связанных 4-10-членных гетероциклилов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ , и при этом содержащий серу член гетероциклилов может представлять собой  $S(O)$  или  $S(O)_2$ . В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_2$  выбран из C-связанных 4-10-членных гетероциклилов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ , и при этом содержащий серу член гетероциклилов может представлять собой  $S(O)$  или  $S(O)_2$ . В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_2$  выбран из  $O$ , связанного с гетероциклической химической структурной единицей, которая необязательно замещена одним или более  $R_5$ , и при этом содержащие серу члены гетероциклилов могут представлять собой  $S(O)$  или  $S(O)_2$ . В некоторых вариантах осуществления формул выше,

любая группа  $R_2$  или необязательный заместитель, содержащие водород, могут иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием.

[00103] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_3$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкила, ( $C_1$ - $C_6$ ) галогеналкокси, галогена и -CN.

[00104] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $R_4$  выбран из H и ( $C_1$ - $C_6$ ) алкилов. В некоторых вариантах осуществления формул выше, один или более атомов водорода  $R_4$  могут быть заменены дейтерием.

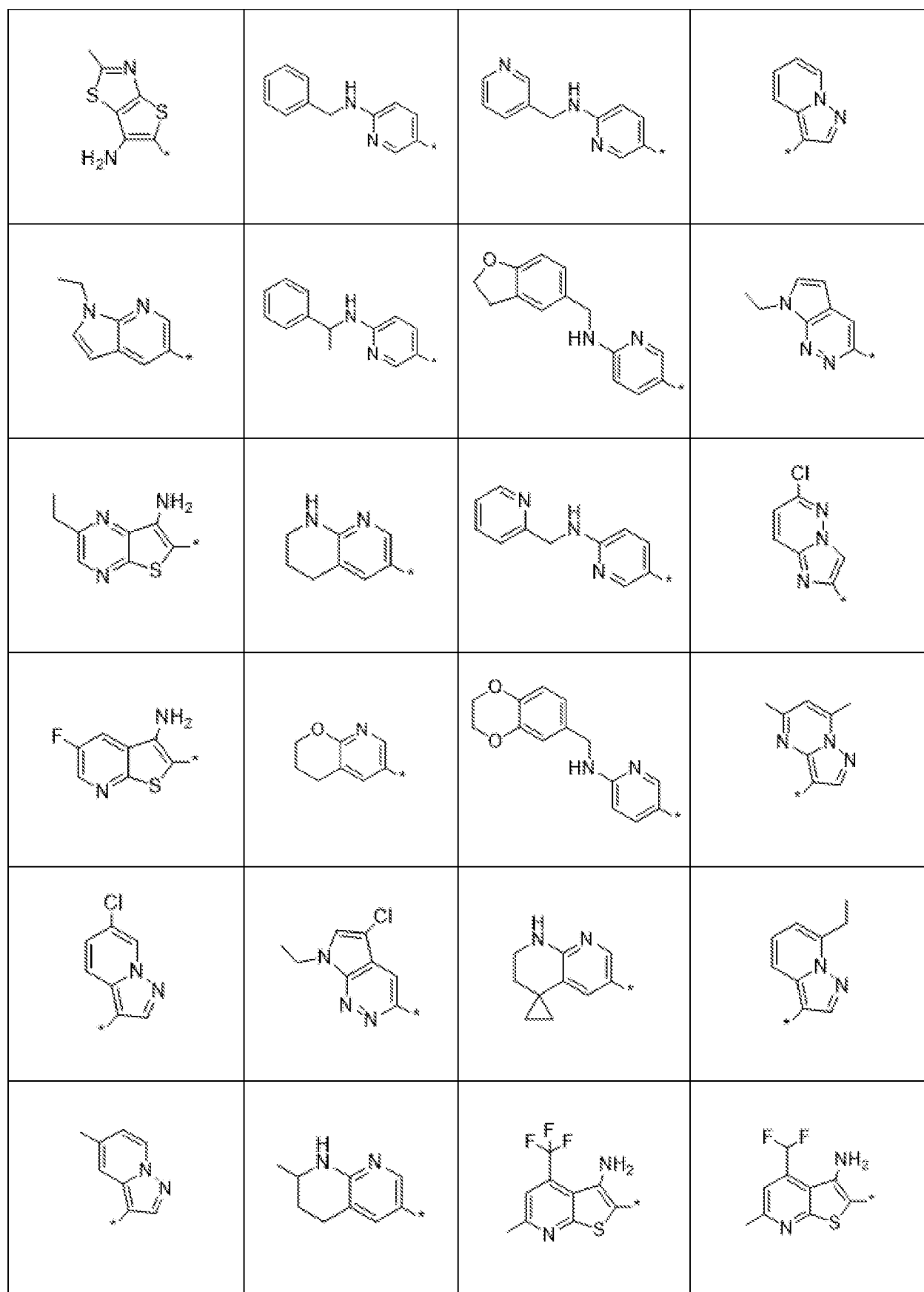
[00105] В некоторых вариантах осуществления формул выше  $n$  равно 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления  $n$  равно 0 или 1. В еще одном варианте осуществления  $n$  равно 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления  $n$  равно 1 или 2. В другом варианте осуществления  $n$  равно 2 или 3. В другом варианте осуществления  $n$  равно 0. В другом варианте осуществления  $n$  равно 1. В другом варианте осуществления  $n$  равно 2. В другом варианте осуществления  $n$  равно 3.

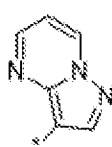
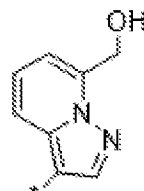
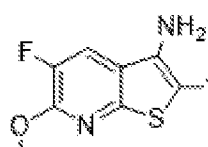
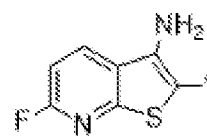
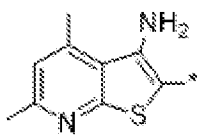
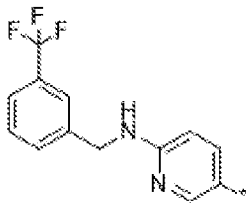
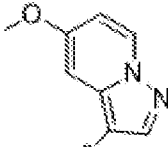
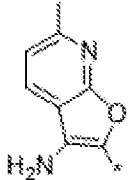
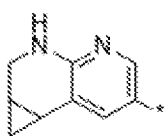
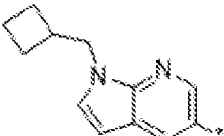


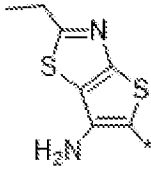
[00106] В некоторых вариантах осуществления формул выше,  $R_1$ , необязательно замещенный  $R_5$  и/или  $R_6$ , выбран из групп Таблицы А и/или Таблицы А-2. Предпочтительно соединение формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI) и/или формулы (VII) содержит  $R_1$  (сам по себе или как замещенный одним или более  $R_5$  и/или  $R_6$ ), который выбран из групп в Таблице А и/или Таблице А-2 ниже.

**Таблица А:**

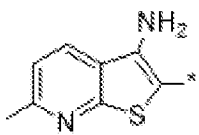
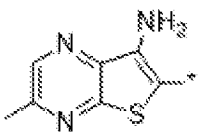
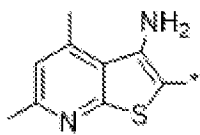
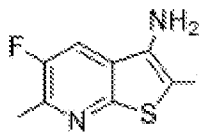
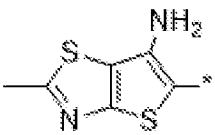

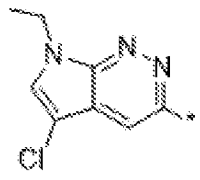
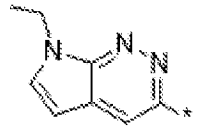
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

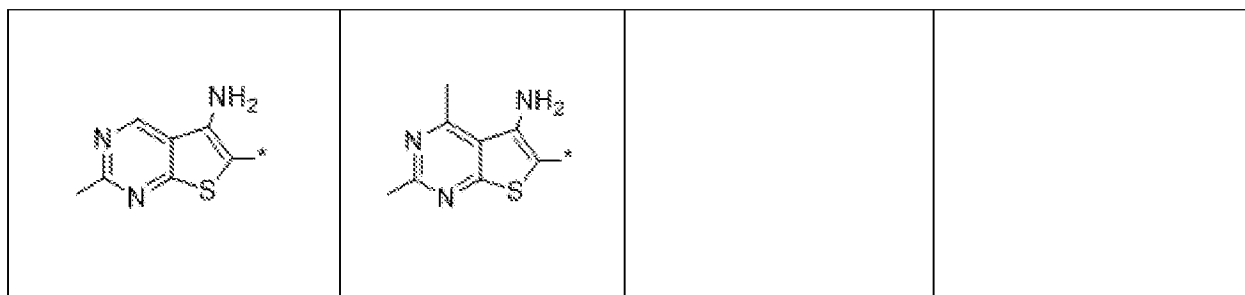




|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |  |  |  |
|    |  |  |  |
|    |  |  |  |
|  |   |  |   |

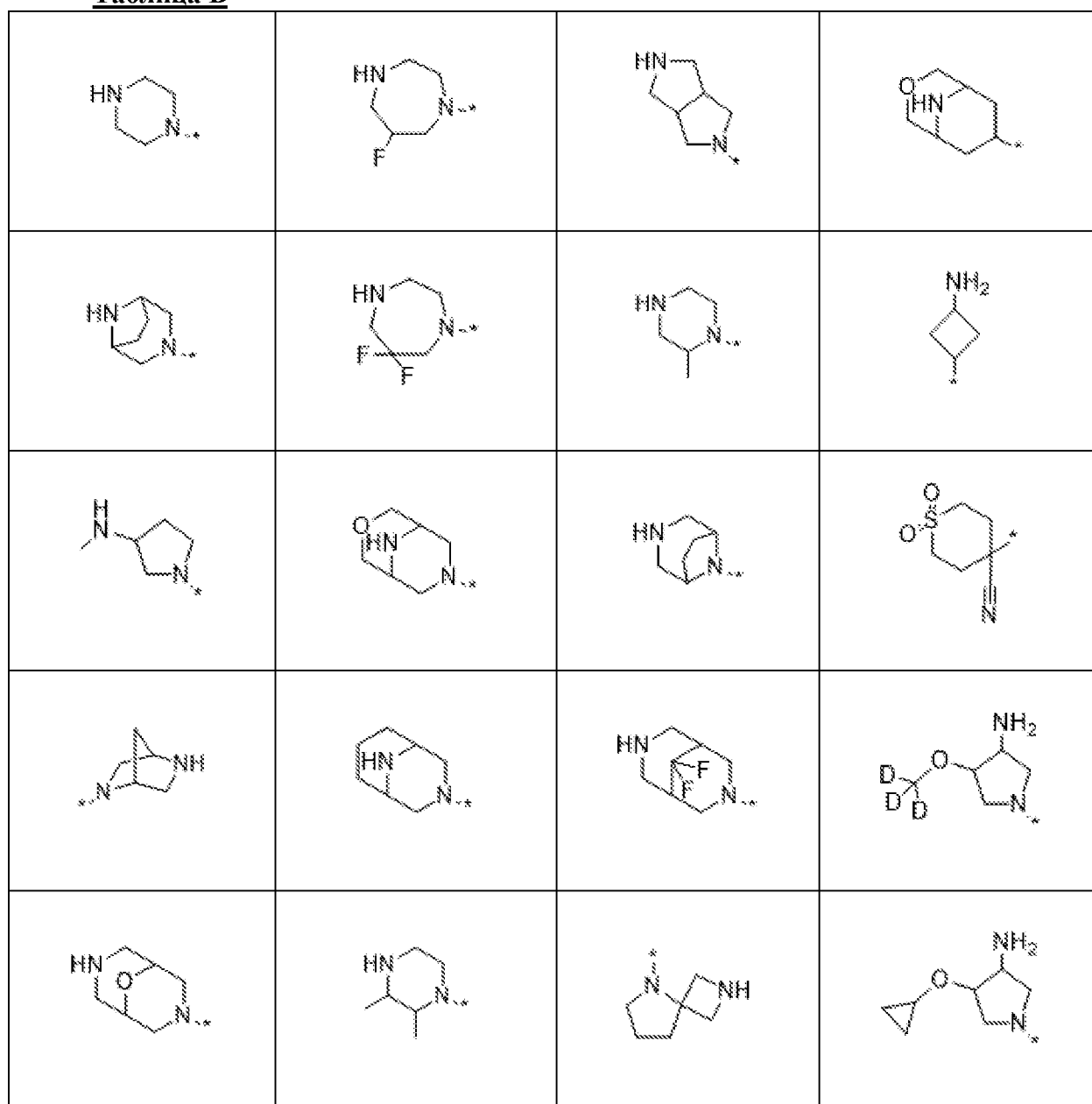
**Таблица А-2.**

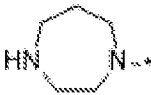


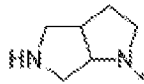

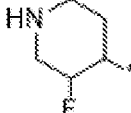
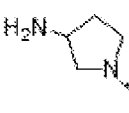
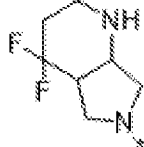
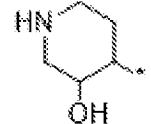
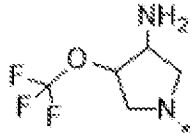
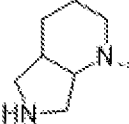
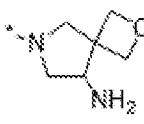
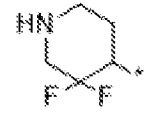
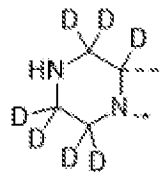
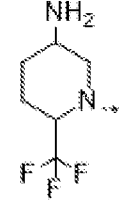
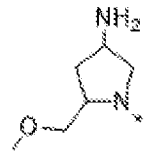
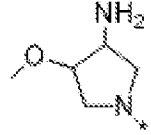
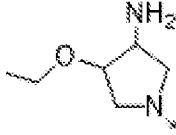
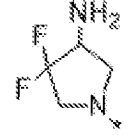
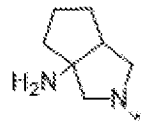

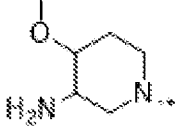
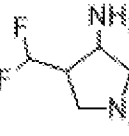

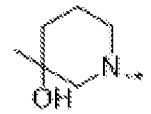
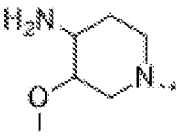
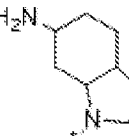
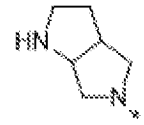
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

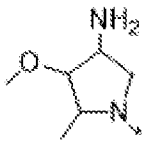
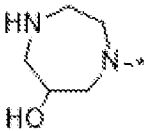
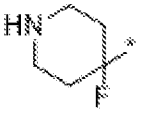
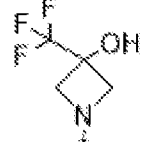
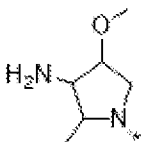

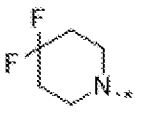
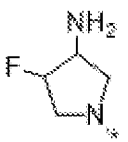
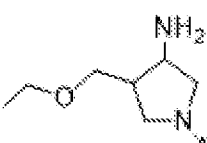
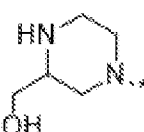
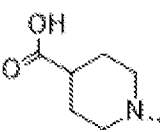
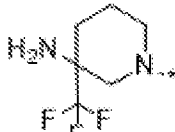
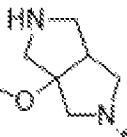

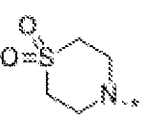
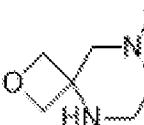
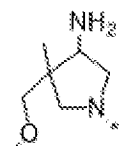
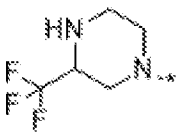
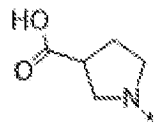
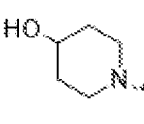
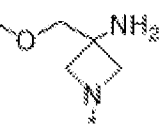
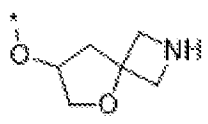
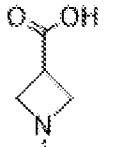

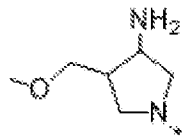
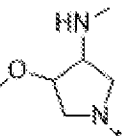
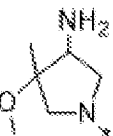
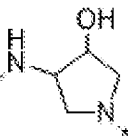


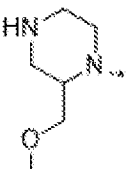
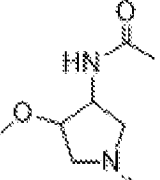
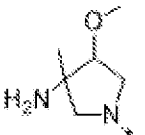
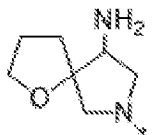
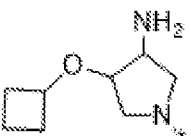
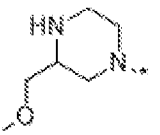

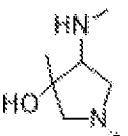
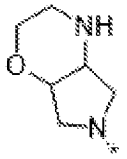
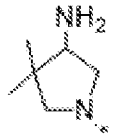
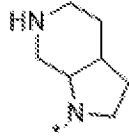
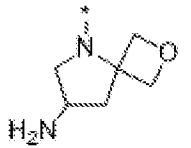
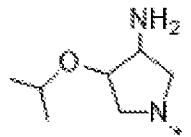
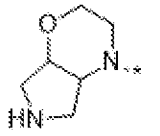
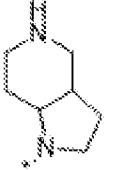
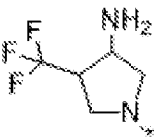
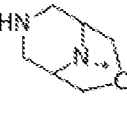
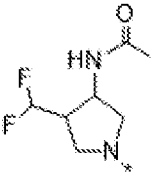

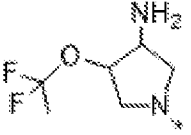
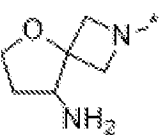
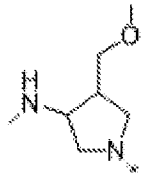
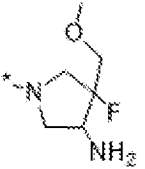
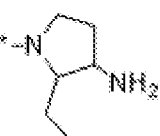
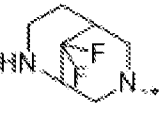
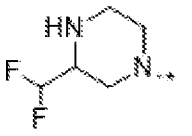
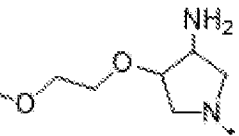
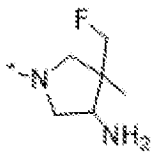
[00107] В некоторых вариантах осуществления формул выше, R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из групп Таблицы В и/или Таблицы В-2 ниже. Предпочтительно соединение формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI) и/или формулы (VII) может содержать R<sub>2</sub> (сам по себе или как замещенный одним или более R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, которые могут быть одинаковыми или разными), который выбран из групп в Таблице В и/или Таблице В-2 ниже.

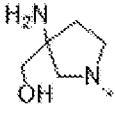
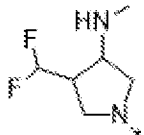
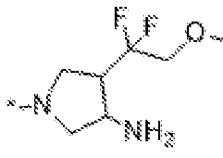
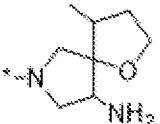
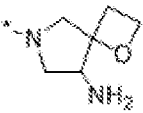
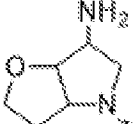
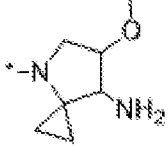
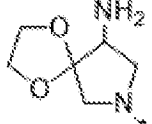
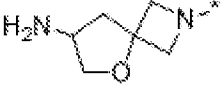
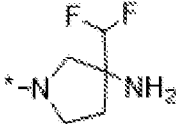
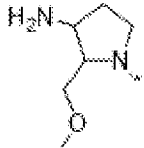
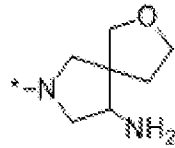
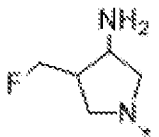
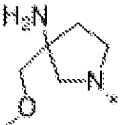
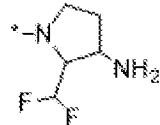
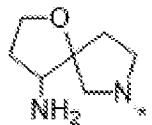
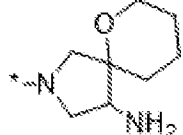
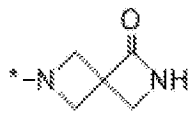
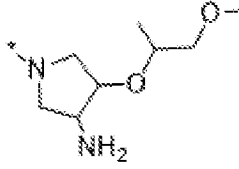
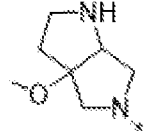
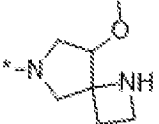
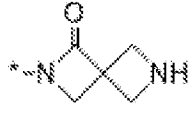
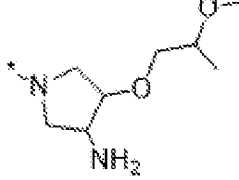
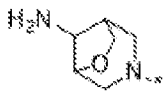
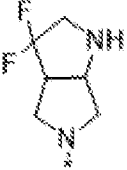
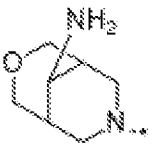
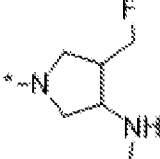
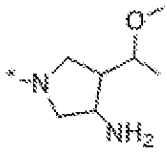
**Таблица В**

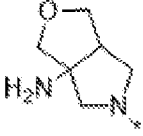

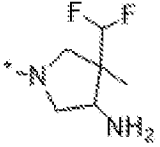
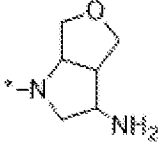
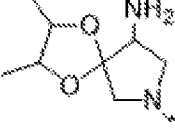
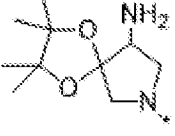


|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |



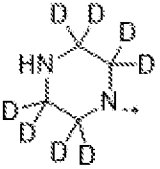
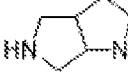
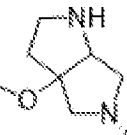
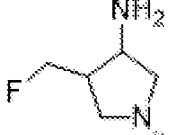
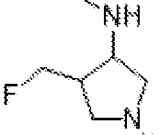
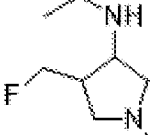
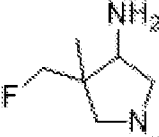
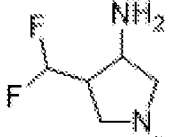
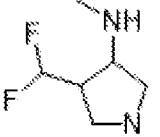
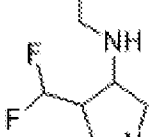
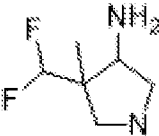
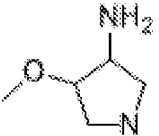
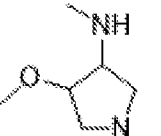
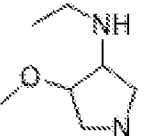
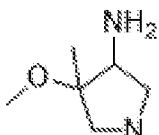
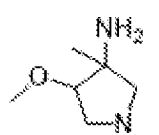
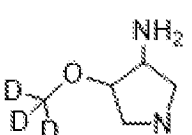
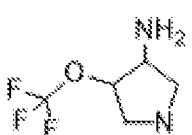
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

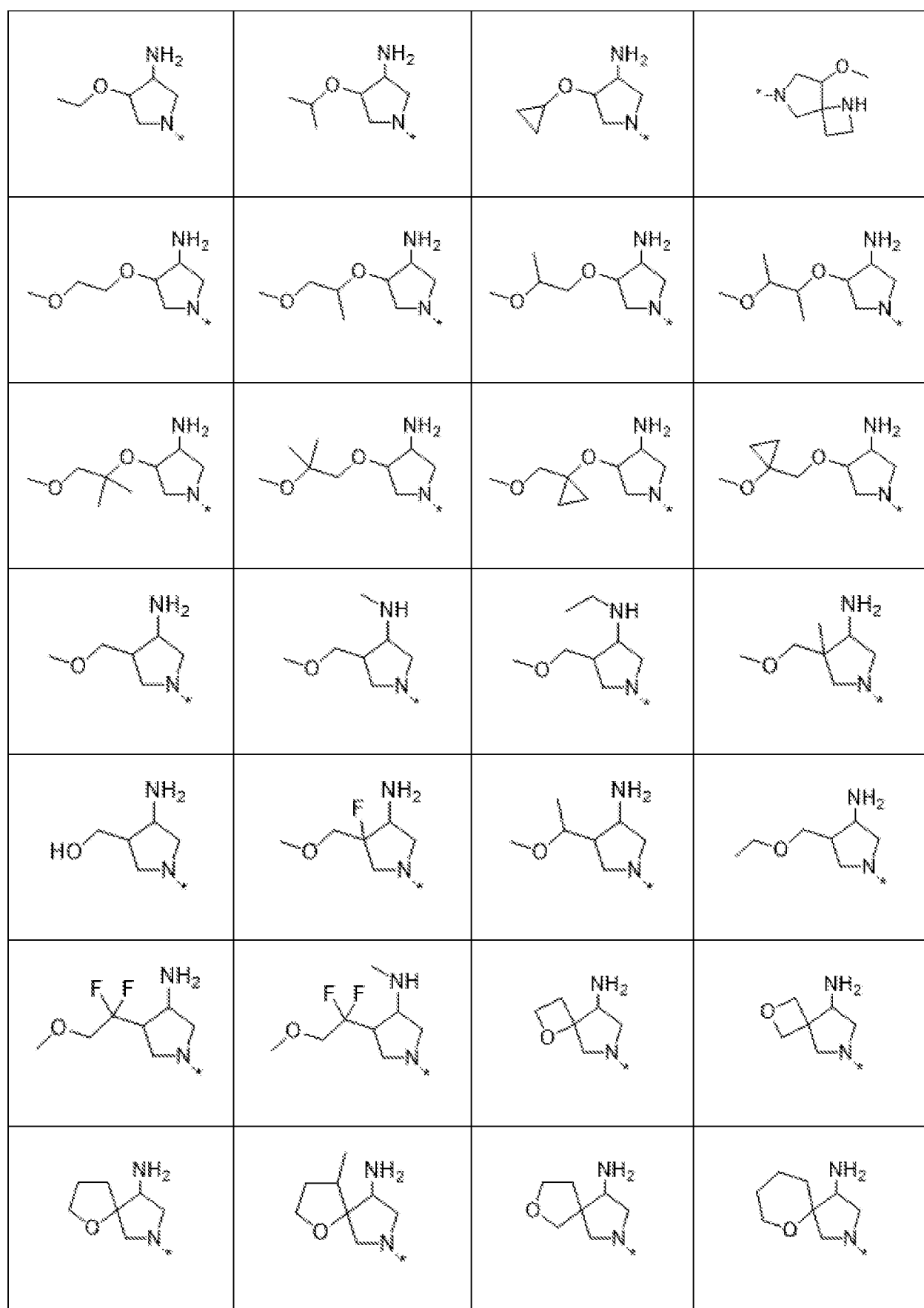
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

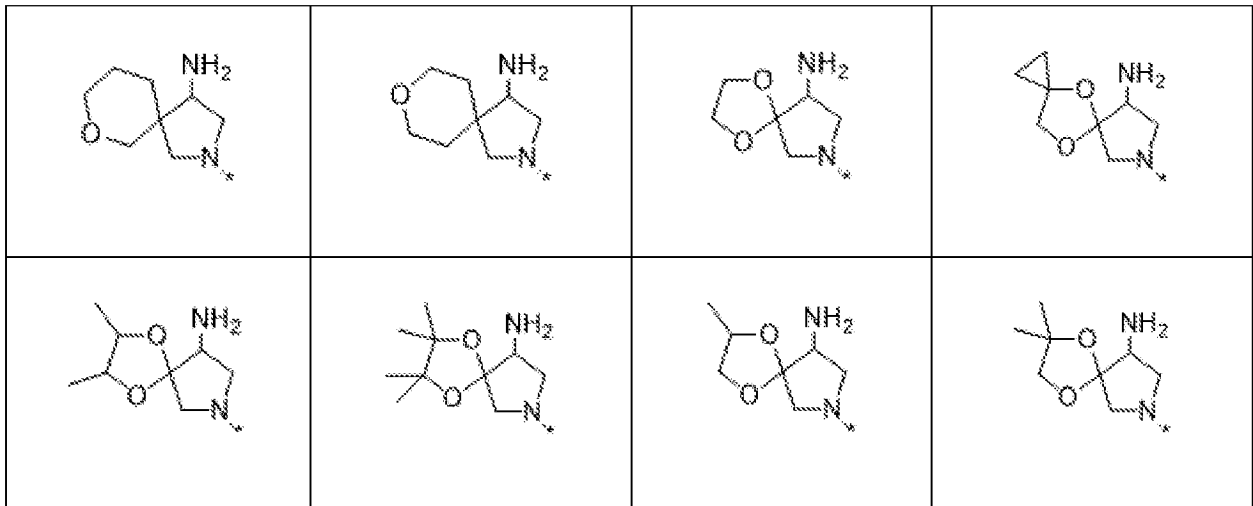
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |   |

**Таблица В-2**

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
|   |   |   |   |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

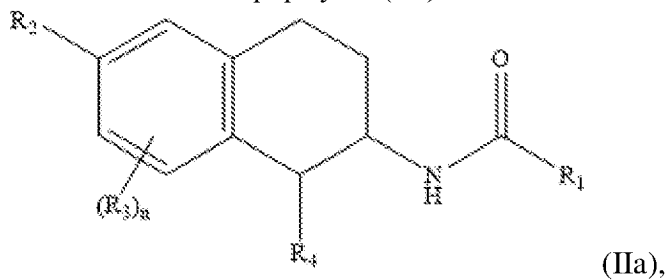




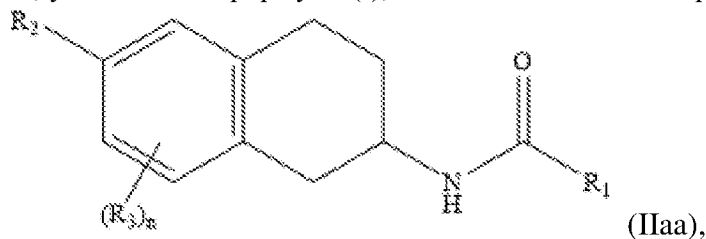


[00108] Предпочтительно соединение формулы (I), формулы (I'), формулы (I''), формулы (I'''), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI) и/или формулы (VII) может содержать оба  $R_1$  (сам по себе или как замещенный одним или более  $R_5$  и/или  $R_6$ , которые могут быть одинаковыми или разными), который выбраны из групп в Таблице А и/или Таблице А-2 выше, и  $R_2$  (сам по себе или как замещенный одним или более  $R_5$  и/или  $R_6$ , которые могут быть одинаковыми или разными), который выбран из групп в Таблице В и/или Таблице В-2 выше.

[00109] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIa):

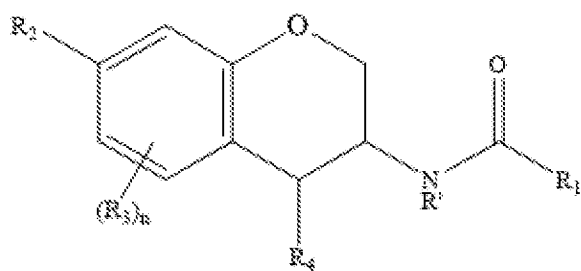


их фармацевтически приемлемой соли, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$  имеют значения, указанные в формуле (I), и/или из соединений формулы (IIaa):



их фармацевтически приемлемой соли, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$  имеют значения, указанные в формуле (I).

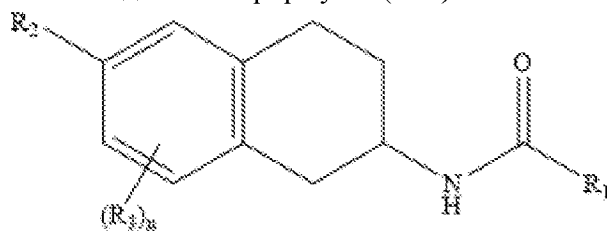
В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIb):



(IIb'),

или их фармацевтически приемлемой соли,  
где R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n, каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (VI).

[00110] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIaa):



(IIaa),

или их фармацевтически приемлемой соли,

где

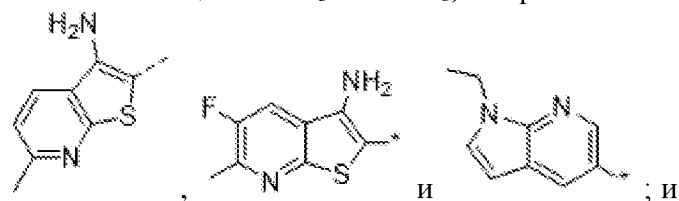
R<sub>1</sub> выбран из 8-9-членных гетероариллов, замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 6-12-членных гетероциклов или C-связанных 6-12-членных гетероциклов, причем 6-12-членные гетероциклилы необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub>;

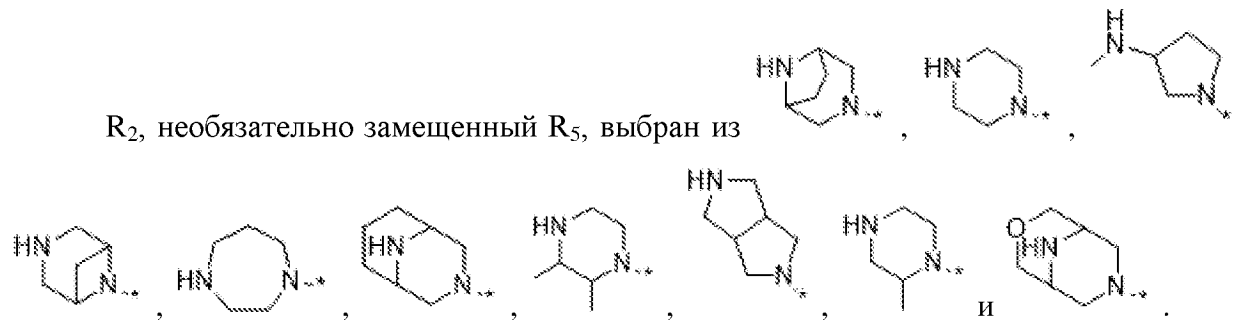
R<sub>3</sub> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена и -CN; и

где R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n, каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I).

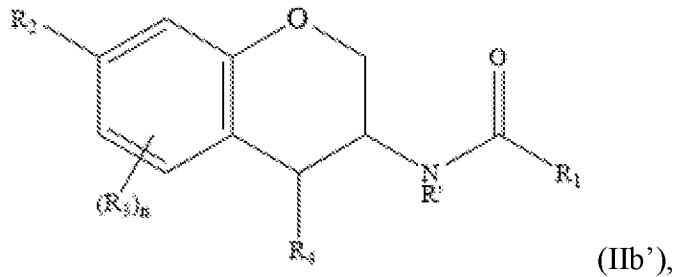
[00111] В предпочтительных вариантах осуществления формулы (IIaa), R<sub>1</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, выбран из



R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из



[00112] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIb'):



или их фармацевтически приемлемой соли,  
где R' выбран из H и CH<sub>3</sub>;

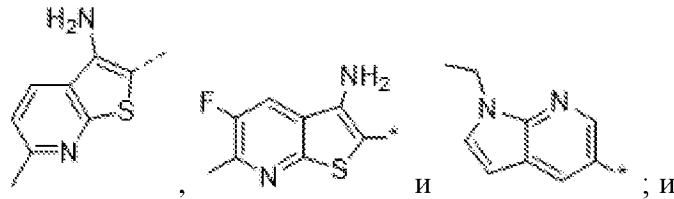
R<sub>1</sub> выбран из 8-9-членных гетероариллов, замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 6-12-членных гетероциклов или C-связанных 6-12-членных гетероциклов, причем 6-12-членные гетероциклилы необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub>;

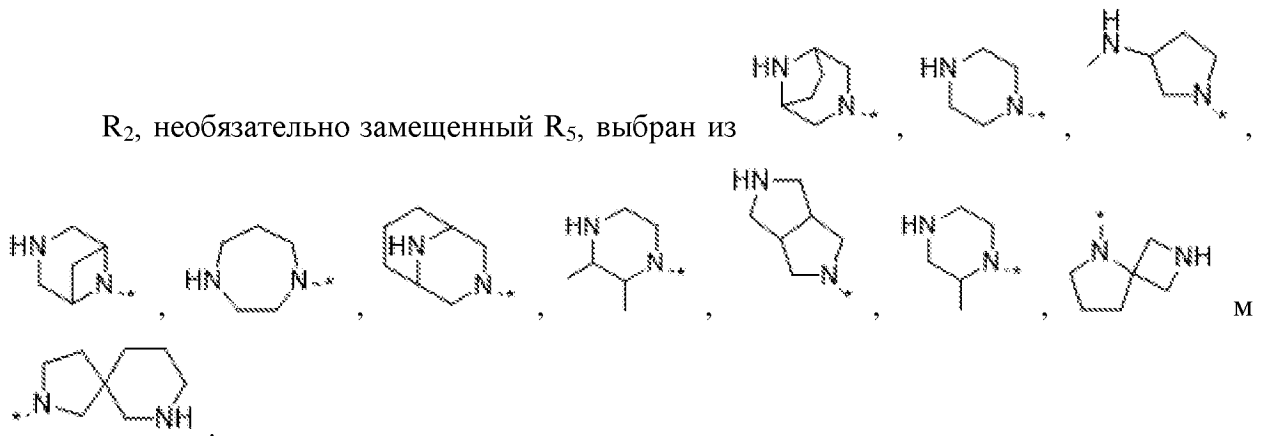
R<sub>3</sub> независимо выбран из H и галогена; и

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n, каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (VI).

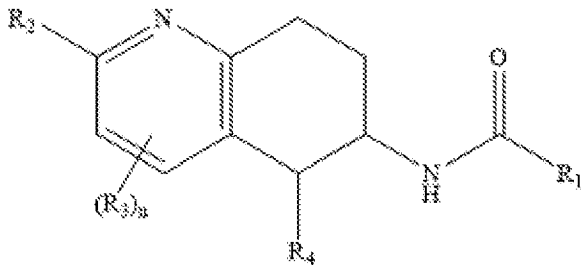
[00113] В предпочтительных вариантах осуществления формулы (IIb'), R<sub>1</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, выбран из



R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из

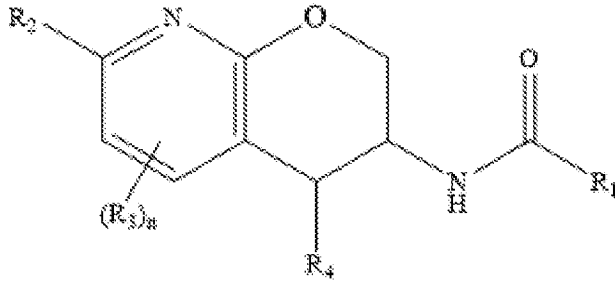


[00114] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIIa):



(IIIa),

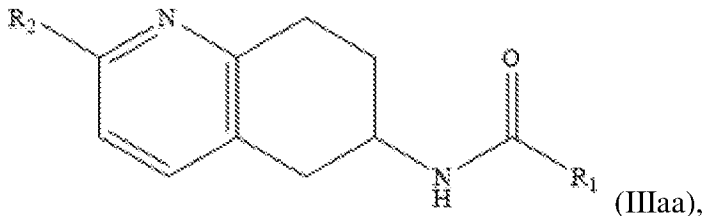
или их фармацевтически приемлемой соли,  
 где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I); и/или из соединений формулы (IIIb):



(IIIb),

или их фармацевтически приемлемой соли,  
 где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I).

[00115] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IIIaа):



(IIIaа),

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

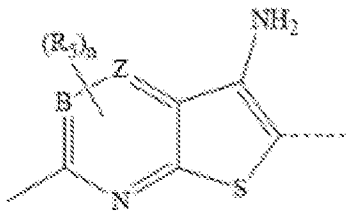
$R_1$  выбран из 8-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов и C-связанных 4-12-членных гетероциклилов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[00116] В предпочтительных вариантах осуществления формулы (Шаа)  $R_1$  выбран из



причем В выбран из связи или С;

Z выбран из N, S, C(Rii);

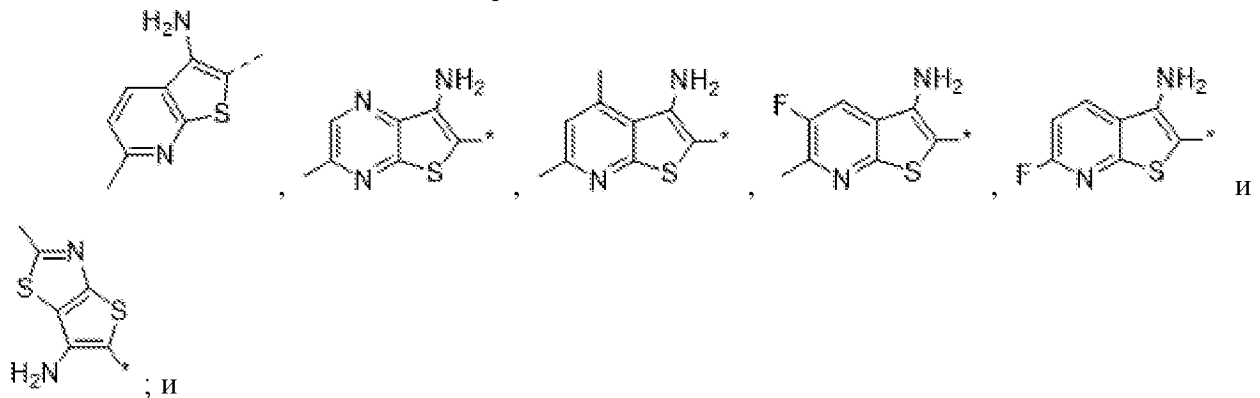
Rii выбран из H, CH<sub>3</sub> и R<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 5-8-членных гетероциклов, замещенных от одного до трех R<sub>5</sub>;

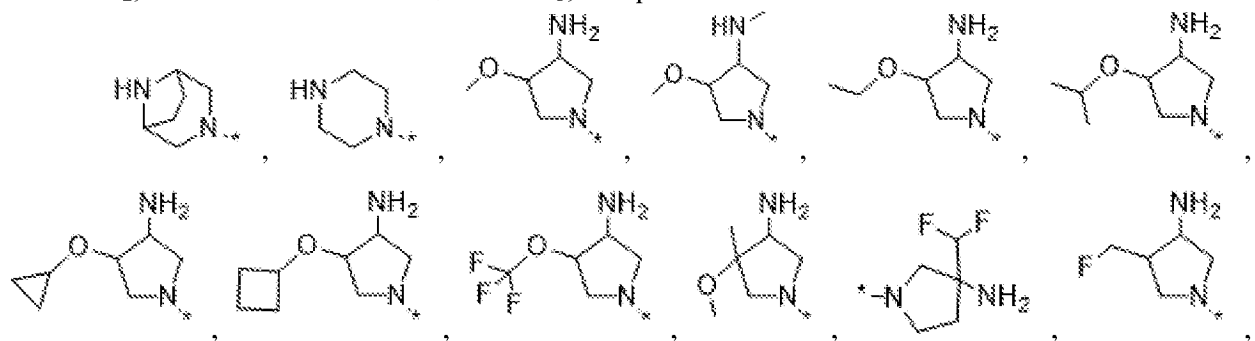
каждый R<sub>5</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

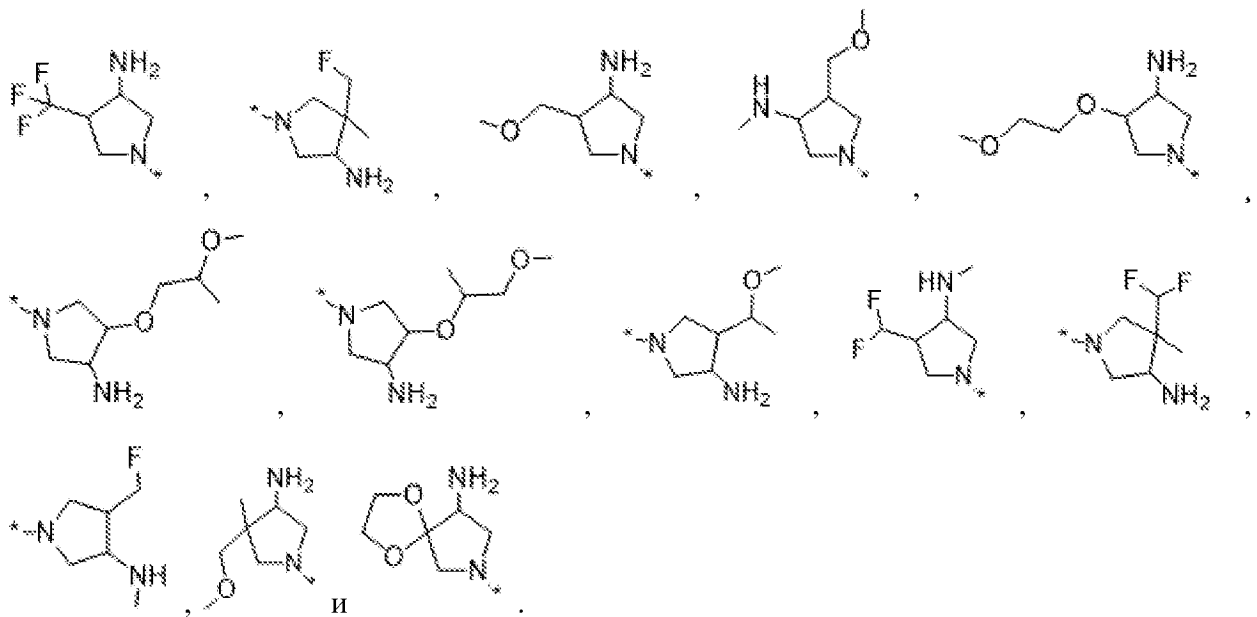
n равно 0, 1, 2 или 3.

[00117] В других предпочтительных вариантах осуществления формулы (Шаа)  $R_1$ , необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из

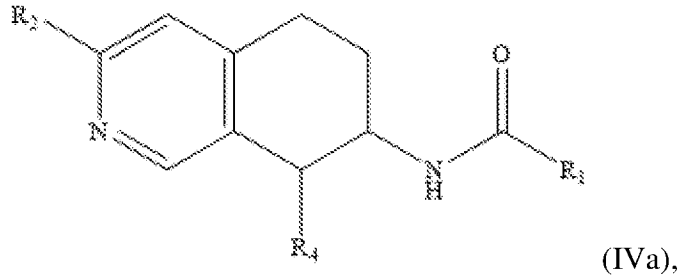


R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из





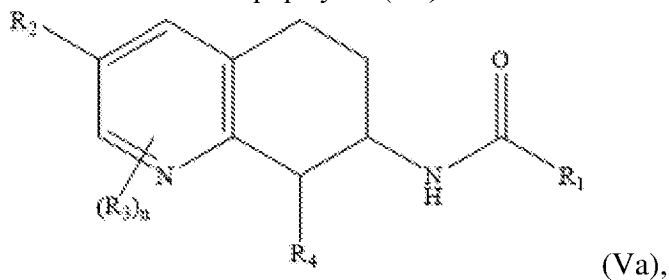
[00118] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (IVa):



или их фармацевтически приемлемой соли,

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I).

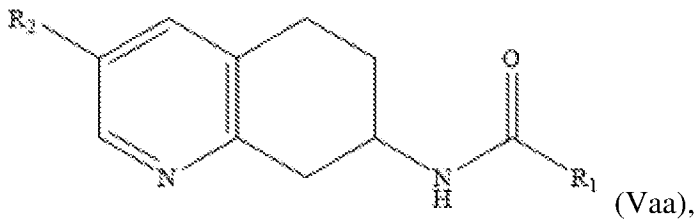
[00119] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (Va):



или их фармацевтически приемлемой соли,

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I).

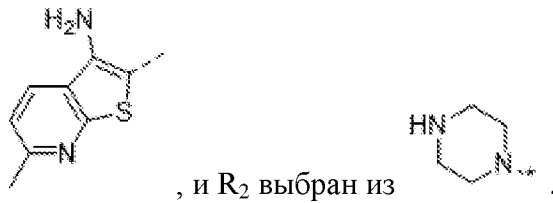
[00120] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из химических структурных единиц формулы (Vaa):



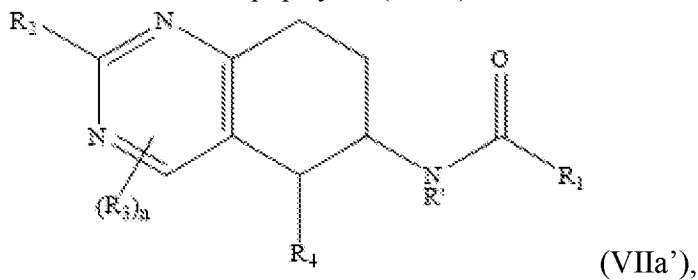
или их фармацевтически приемлемой соли,

где  $R_1$  выбран из 8-членных гетероариллов, замещенных одним или более заместителями, выбранными из  $R_5$  и  $R_6$ ;  $R_2$  выбран из N-связанных 5-членных гетероциклов; и  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (I).

[00121] В других предпочтительных вариантах осуществления формулы (Vaa)  $R_1$ , замещенный  $R_5$ , выбран из



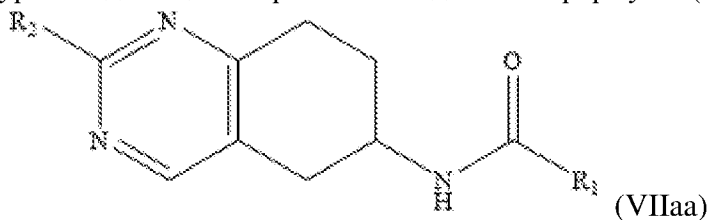
[00122] В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (VIIa'):



или их фармацевтически приемлемой соли,

где  $R'$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$ , каждый независимо, имеют значения, указанные в формуле (VI).

[00123] В по меньшей мере одном варианте осуществления химические структурные единицы выбраны из соединений формулы (VIIaa):



или их фармацевтически приемлемой соли, где:

$R_1$  выбран из 8-9-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

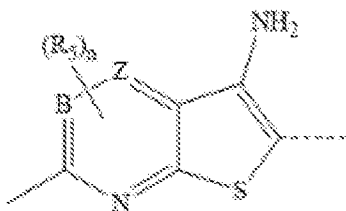
$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;



каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $-NH_2$  и  $-OH$ ; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[00124] В предпочтительных вариантах осуществления формулы (VIIaа)  $R_1$  выбран из



причем  $B$  выбран из связи или  $C$ ;

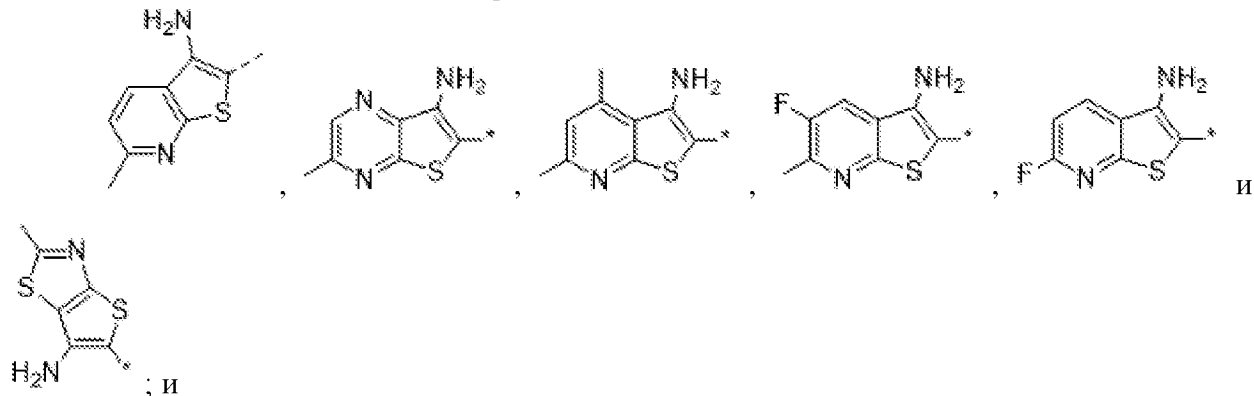
$Z$  выбран из  $N$ ,  $S$ ,  $C(R_{ii})$ ;

$R_{ii}$  выбран из  $H$ ,  $CH_3$  и  $R_5$ ;

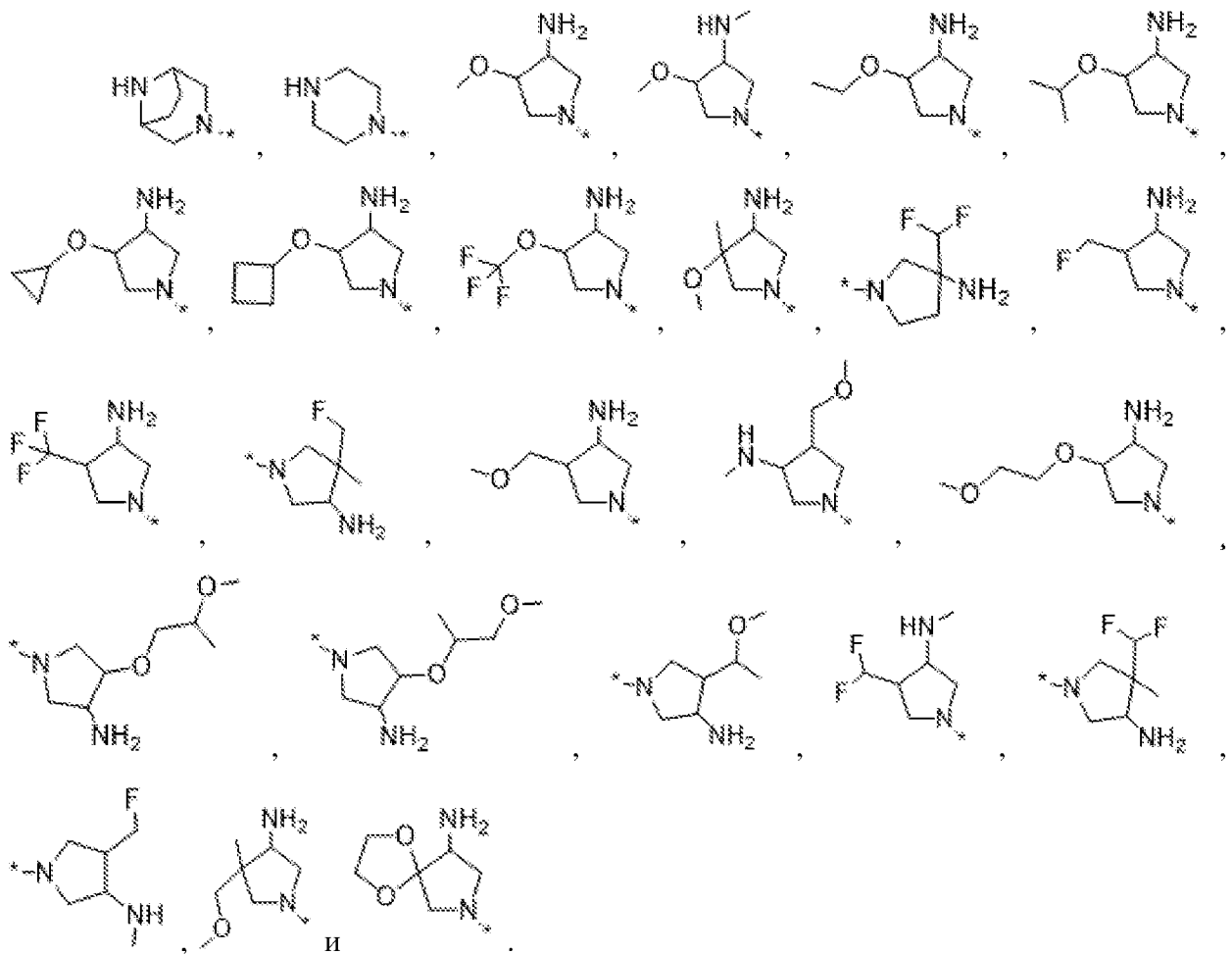
$R_2$  выбран из  $N$ -связанных 5-8-членных гетероциклилов, замещенных от одного до трех  $R_5$ ;

каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $-NH_2$  и  $-OH$ ; и  $n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[00125] В других предпочтительных вариантах осуществления формулы (VIIaа)  $R_1$ , необязательно замещенный  $R_5$ , выбран из



$R_2$ , необязательно замещенный  $R_5$ , выбран из



[00126] Предпочтительно соединение представляет собой соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaа), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaа), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaа) которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00127] В другом варианте осуществления данного описания соединения формулы (I) являются энантиомерами. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

[00128] Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее описание, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкил может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается также, что включены все таутомерные формы.

[00129] Соединения по данному описанию и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего раскрытия.

[00130] Соединения по данному описанию могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений по данному описанию, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего описания. Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по данному описанию включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси входят в объем данного описания. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

[00131] Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений по данному описанию могут быть атропоизомерами (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть данного описания. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием колонки с хиральной ВЭЖХ.

[00132] Также возможно, что соединения по данному описанию могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы входят в объем данного описания. Также, например, в описание включены все кето-енольные и имин-енаминные формы соединений.

[00133] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) настоящих соединений (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на разнообразных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в объеме данного раскрытия, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси входят в объем данного описания. Также, например, в описание включены все кето-енольные и имин-енаминные формы

соединений. Индивидуальные стереоизомеры соединений по данному описанию могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему описанию могут иметь конфигурацию S или R, как определено Рекомендациями IUPAC 1974 года. Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т. п. предназначено для равного применения к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств раскрытых в данном документе соединений.

[00134] Раскрытые в данном документе соединения могут образовывать соли, которые также входят в объем данного раскрытия.

[00135] Настоящее описание относится к соединениям, которые являются модуляторами по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25.

[00136] Настоящее раскрытие направлено на химические структуры, выбранные из соединений, как описано в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, а также фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одну химическую структурную единицу, выбранную из соединений, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемых солей, их гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

[00137] Другой аспект данного описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP28. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28, эффективного количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00138] В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP28. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28, эффективного количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00139] В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ ингибирования USP28. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I).

[00140] Другой аспект данного описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP25. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP25, эффективного

количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00141] В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP25. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP25, эффективного количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00142] В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ ингибирования USP25. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I).

[00143] Другой аспект данного описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP28. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28, эффективного количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP28. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28, эффективного количества композиций и химических соединений формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе. В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ ингибирования по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I). Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00144] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием USP28, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25,

эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00145] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием USP25, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00146] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества химической структурной единицы формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00147] В другом аспекте настоящее описание относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении рака, эффективного количества химической структурной единицы, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00148] Другой аспект настоящего описания относится к химической структурной единице, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров для применения в способе лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP28. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP28 и/или USP25, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP28/25, как описано в данном документе.

[00149] В другом аспекте настоящее описание относится к химической структурной единице, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров для применения в способе лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP25. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00150] Другой аспект настоящего описания относится к химической структурной единице, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров для применения в способе лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00151] В другом аспекте настоящего описания относится к химической структурной единице, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров для применения в способе лечения, предотвращения, ингибирования или устранения рака.

[00152] Другой аспект настоящего описания относится к применению химической структуры, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров в изготовлении лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP28. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00153]

[00154] Другой аспект настоящего описания относится к химической структурной единице, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров в изготовлении лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00155] В другом аспекте настоящего описания относится к применению химической структуры, выбранной из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров в изготовлении лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения рака.

[00156] В других вариантах осуществления настоящее описание относится к применению ингибитора USP28 для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, профилактики, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с раком.

[00157] Настоящее описание также относится к применению ингибитора USP28 для приготовления лекарственного средства, применяемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного USP28, причем лекарственное средство включает химическую структуру, выбранную из соединений формулы (I) и ее фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров. Настоящее описание также относится к применению ингибитора USP28 для приготовления лекарственного средства, применяемого для лечения, профилактики, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного USP28, причем лекарственное средство включает химическую структуру, выбранную из соединений формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaa), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaa), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa), которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00158] Настоящее описание также относится к применению ингибитора USP25 для приготовления лекарственного средства, применяемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного USP25, причем лекарственное средство включает химическую структуру, выбранную из соединений формулы (I) и ее фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров. Настоящее описание также относится к применению ингибитора USP25 для приготовления лекарственного средства, применяемого для лечения, профилактики, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного USP25, причем лекарственное средство включает химическую структуру, выбранную из соединений формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaa), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaa), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa), которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00159] В другом аспекте настоящее описание относится к способу производства лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного по меньшей мере одним путем, выбранным из USP28 и USP25, причем лекарственное средство содержит химическую структуру, выбранную из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров. Было показано, что эти механизмы пригодны при лечении рака, такого как рак легких и рак мозга.

[00160] В некоторых вариантах осуществления пациент выбран для лечения на основании амплификации гена и/или повышенной экспрессии опухоли USP28, MYC, LSD1, NICD1 и/или пониженной экспрессии FBXW7 по сравнению с тканевой экспрессией.

[00161] В некоторых вариантах осуществления пациент выбран для лечения на основании амплификации гена и/или повышенной экспрессии опухоли USP28, USP25,



MYC, LSD1, NICD1 и/или пониженной экспрессии FBXW7 по сравнению с тканевой экспрессией.

[00162] В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вызывает изменение клеточного цикла, жизнеспособности клеток, апоптоза или дифференцировки клеток.

[00163] Например, на изменение клеточного цикла, жизнеспособности или дифференцировки клеток может указывать снижение опухолевых уровней MYC, LSD1, NICD1, PIM1, CDK1, POLA2, HEY1 и/или CCND1, и/или повышенных уровней CD86, p21, LGALS4 и/или DLL1.

[00164] Другой аспект данного описания относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическую структурную единицу, выбранную из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, а также фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Другой аспект данного описания относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическую структурную единицу, выбранную из соединений формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaa), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaa), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa), которая представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00165] В одном варианте осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP28, включая рак, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формулы (I). Способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP28, включая рак, могут включать введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaa), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaa), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa), которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00166] В другом варианте осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP25, включая рак, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формулы (I). Способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP25, включая рак, могут включать введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIaa), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIaa), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa),

которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00167] В другом варианте осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией по меньшей мере одного пути, выбранного из USP28 и USP25, включая рак, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формулы (I). Способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией по меньшей мере одному пути, выбранному из USP28 и USP25, включая рак, также могут включать введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, химического соединения формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IIa), (IIa'), (IIb'), (IIIa), (IIIb), (IIIa'), (IVa), (Va), (Vaa), (VIIa') или формулы (VIIaa), которое представляет собой ингибитор USP28, ингибитор USP25 и/или ингибитор USP 28/25, как определено в данном документе.

[00168] Одно терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему описанию, которые ингибируют USP28, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака.

[00169] Другое терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему описанию, которые ингибируют USP25, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака.

[00170] Другое терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему описанию, которые ингибируют по меньшей мере один путь, выбранный из USP28 и USP25, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака.

[00171] Соединения по данному описанию можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

[00172] Введение раскрытых соединений может осуществляться любым способом введения терапевтических агентов.

[00173] Другой аспект данного описания относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическую структурную единицу, выбранную из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, а также фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00174] Режим дозирования с применением раскрытого соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретное применяемое раскрытое соединение. Средний врач или ветеринар в данной области может легко определить и

прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[00175] Неограничивающие примеры соединений в соответствии с формулами (I)-(VII) описания включают те, что приведены в Таблицах 9-25 ниже.

#### **Метод синтеза соединений**

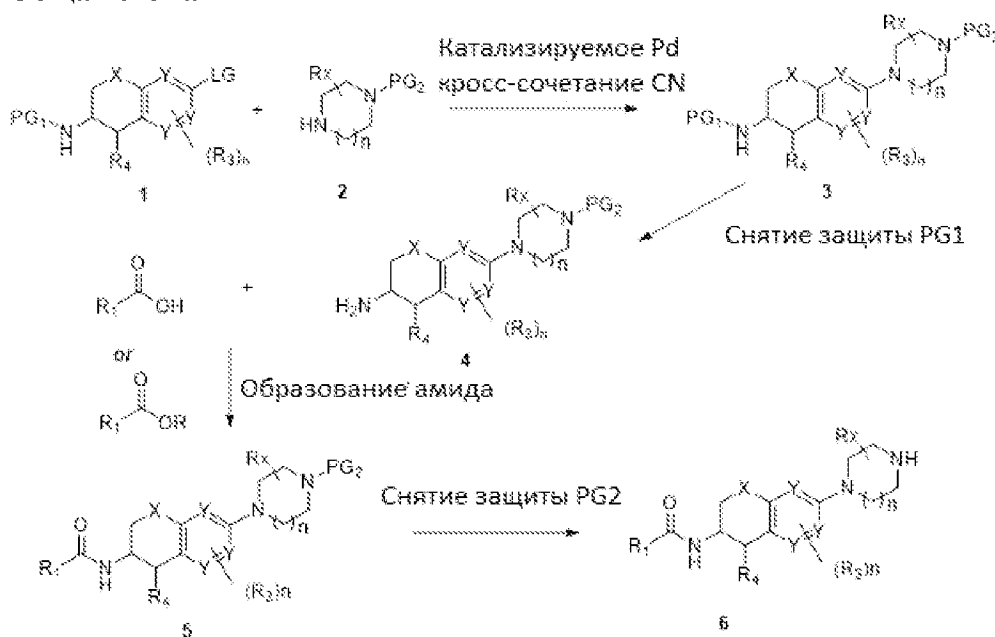
[00176] Соединения по настоящему описанию можно получить рядом способов, известных специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему описанию могут быть получены разнообразными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, представленных в данном документе. Раскрытые в данном документе соединения могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, которые частично изложены в следующих схемах синтеза. В схемах, описанных в данном документе, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химическим строением. Защитными группами манипулируют согласно стандартным методам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с использованием методов, которые очевидны для специалистов в данной области. Процессы выбора, а также условия реакций и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений, раскрытых в данном документе (включая, например, соединения формулы (I)).

[00177] Описанные в данном документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов. Специалисты в данной области поймут, существует ли стереоцентр в описанных в данном документе соединениях. Соответственно, настоящее описание включает как возможные стереоизомеры (если не указано в синтезе), так и не только рацемические соединения, но также индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда соединение желательно в виде единственного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

[00178] В качестве примера, соединения по настоящему описанию могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, как оценено специалистами в данной области. Предпочтительные методы включают, но не ограничиваются ими, методы, описанные ниже. Общие методики получения соединений по настоящему изобретению описаны в общей схеме синтеза 1.

Соответствующим образом замещенный и защищенный бициклический промежуточный продукт **1** может вступать в реакцию с соответствующим образом замещенным защищенным промежуточным амином **2** по протоколам катализируемого палладием углерод-азотного кросс-сочетания с использованием подходящего палладиевого комплекса, лиганда и основания (таких как, но не ограничиваясь ими: палладиевый предкатализатор RuPhos 3-го поколения и карбонат цезия) в подходящем растворителе, таком как толуол, при соответствующей температуре (например, 100 °C) с получением промежуточного соединения **3**. Защитную группу 1 (PG<sub>1</sub>; типично группа Cbz) может быть удалена в подходящих условиях снятия защиты (таких как, но не ограничиваясь этим: водород (газ), с палладием на угле в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол или этилацетат) с получением промежуточного аминного соединения **4**. Подходящим образом замещенный промежуточный амин **4** может вступать в реакцию с подходящим образом замещенной карбоновой кислотой в условиях конденсации с образованием амида (таких как, но не ограничиваясь ими: конденсирующие реагенты EDC и HOBT с подходящим основанием, таким как Et<sub>3</sub>N или DIEA в растворителе, таком как ДМФА или DMA) с получением предпоследнего амидного промежуточного соединения **5**. Защитную группу 2 (PG<sub>2</sub>; обычно группа boc) может быть удалена в соответствующих условиях, таких как ТФУ, в растворителе, таком как ДХМ, или HCl, в растворителе, таком как MeOH или диоксан, с получением конечных соединений **6**. Конечные соединения обычно могут быть очищены препаративной ВЭЖХ и выделены в виде свободного основания. В случае, когда образуются смеси энантимеров и/или диастереомеров, отдельные стереоизомеры могут быть очищены на соответствующей стадии, во многих случаях с помощью хиральной ВЭЖХ.

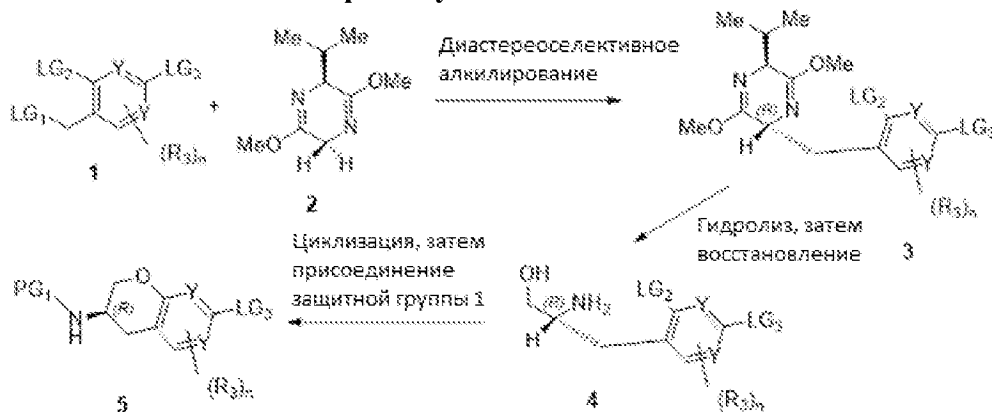
### Общая схема 1



### Общие методы получения выбранных промежуточных соединений

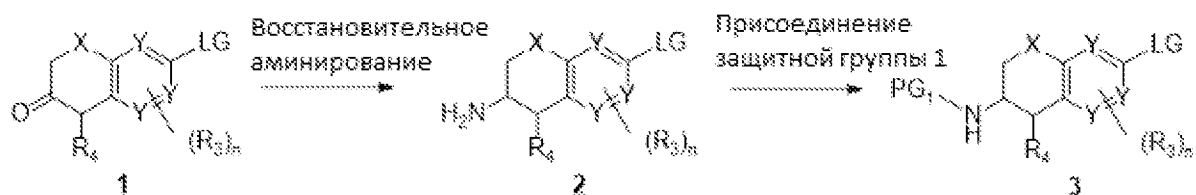
[00179] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 1. Соответствующим образом замещенная уходящая группа, содержащая исходный материал **1** (LG<sub>1</sub>; обычно бромид), может быть введена в реакцию с литиированным хиральным вспомогательным веществом **2** (образованным путем взаимодействия **2** с сильным основанием, таким как nBuLi) в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре (обычно -78 °С) с получением промежуточного соединения **3**. Гидролиз для удаления вспомогательного вещества в таких условиях, как водная HCl в растворителе, таком как ацетонитрил, с последующим восстановлением (обычно с использованием NaBH<sub>4</sub> в растворителе, таком как MeOH) может дать аминспирт **4**. Аминспирт **4** можно циклизовать с использованием сильного основания, такого как NaNH, в растворителе, таком как ДМСО, при низкой температуре (обычно -70 °С) с получением промежуточного соединения **4**. Добавление соответствующей защитной группы (PG<sub>1</sub>; обычно группа CBz) к соответствующему промежуточному соединению может привести к соответственно замещенному бициклическому промежуточному соединению **5**.

#### Общая схема синтеза промежуточного соединения 1.



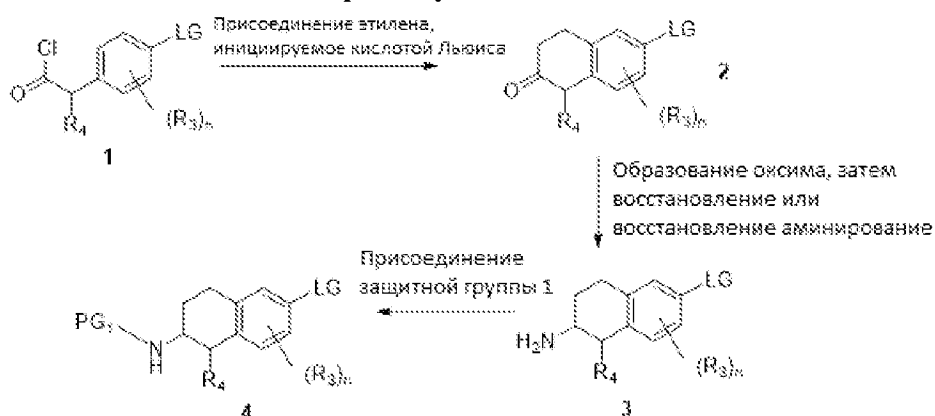
[00180] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 2. Соответствующим образом замещенный кетон **1** может быть введен в реакцию в условиях восстановительного аминирования (обычно с ацетатом аммония в качестве источника амина, NaBH<sub>3</sub>CN в качестве восстановителя и растворителем, таким как MeOH) с получением промежуточного амина **2**. Затем амин **2** защищают (PG<sub>1</sub>; обычно группа CBz) с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **3**.

#### Общая схема синтеза промежуточного соединения 2.



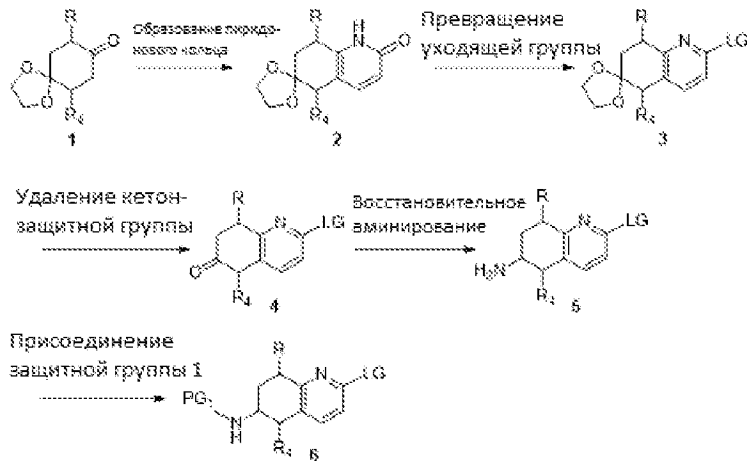
[00181] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 3. Хлорангидрид **1** может быть введен в реакцию при добавлении этилена под действием кислоты Льюиса (обычно с использованием  $\text{AlCl}_3$  и газообразного этилена в растворителе, таком как ДХМ) с получением кетона **2**. Кетон **2** затем может быть превращен в оксим, а затем восстановлен (с использованием гидрохлорида *О*-метилгидроксиамина, пиридина и EtOH с образованием оксима; восстановлением с использованием газообразного водорода, Ni Ренея в растворителе EtOH) или введен в реакцию в условиях восстановительного аминирования (обычно с ацетатом аммония в качестве аминного источника,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  в качестве восстановителя и растворителя, например MeOH) с получением амина **3**. Затем амин **3** может быть защищен ( $\text{PG}_1$ ; обычно группа Cbz) с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **4**.

### Общая схема синтеза промежуточного соединения 3.



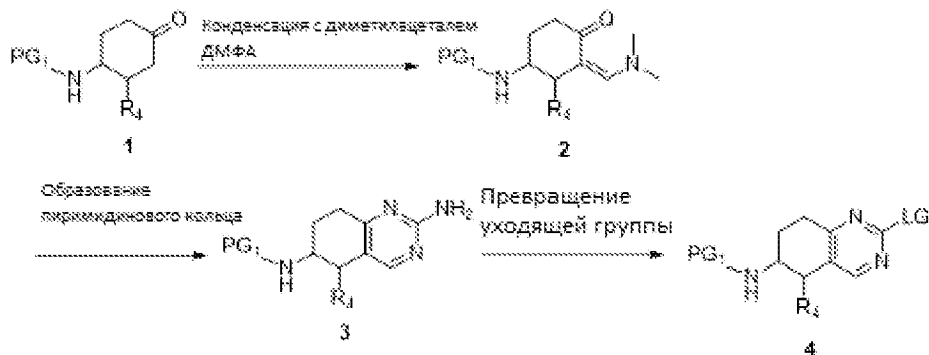
[00182] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 4. 2-Пиридон **2** может быть получен присоединением по Михаэлю енаминокетона (обычно генерируемого *in situ* путем обработки монозащищенного циклогексан-1,4-диона, такого как **1**, с аммиаком в метаноле) с эфиром пропиновой кислоты. Пиридон **2** может быть превращен для включения уходящей группы (LG; обычно трифлатная группа, которая может быть получена обработкой трифлатным ангидридом в присутствии основания, такого как триэтиламин). После удаления кетонной защитной группы кетон **4** может затем быть введен в реакцию в условиях восстановительного аминирования (обычно с ацетатом аммония в качестве источника амина,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  в качестве восстановителя и растворителем, таким как MeOH) с получением амина **5**. Затем амин **5** может быть защищен ( $\text{PG}_1$ ; обычно группа Cbz) с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **6**.

### Общая схема синтеза промежуточного соединения 4.



[00183] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 5. Кетон **1** может быть конденсирован с диметилацеталем диметилформаида в растворителе (таком как толуол) с получением енамино-кетона **2**. Кетон **2** можно быть обработан хиридином и основанием (таким как этоксид натрия) с получением пиримидин-2-амина **3**. Пиримидин-2-амин **3** может быть превращен для включения уходящей группы (LG; обычно хлоридная группа, которая может быть получена обработкой  $\text{CuCl}_2$  и трет-бутилнитритом) с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **4**.

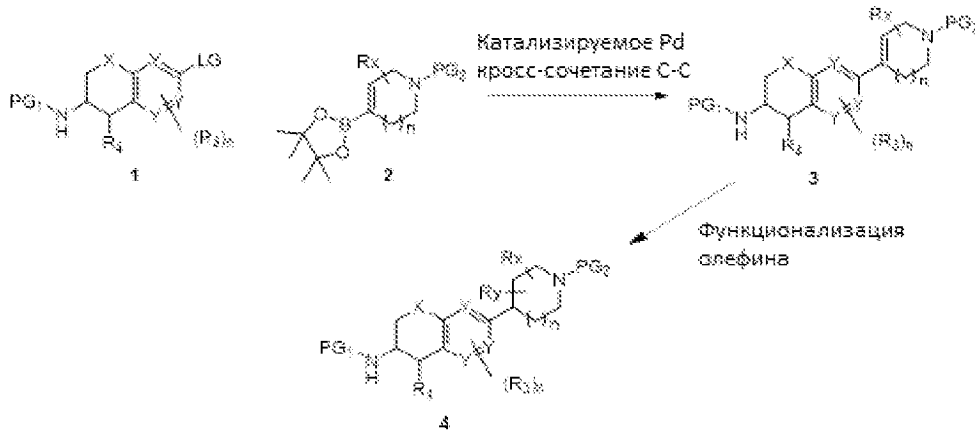
#### Общая схема синтеза промежуточного соединения 5.



[00184] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения 6. Соответствующим образом замещенное промежуточное соединение **1** может быть введено в реакцию с соответствующим образом замещенным сложным эфиром бороновой кислоты **2** (или бороновой кислотой) в условиях образования углерод-углеродной связи, катализируемой палладием (с использованием подходящего палладиевого катализатора, такого как комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и дихлорметана) в растворителе, таком как смесь 1,4-диоксана/вода, и основанием, таким как карбонат калия, при температуре, такой как 100 °C) с получением промежуточного продукта реакции кросс-сочетания **3**. Двойная олефиновая связь, присутствующая в промежуточном соединении **3**, затем может быть функционализирована с использованием стандартных методов, таких как, но не

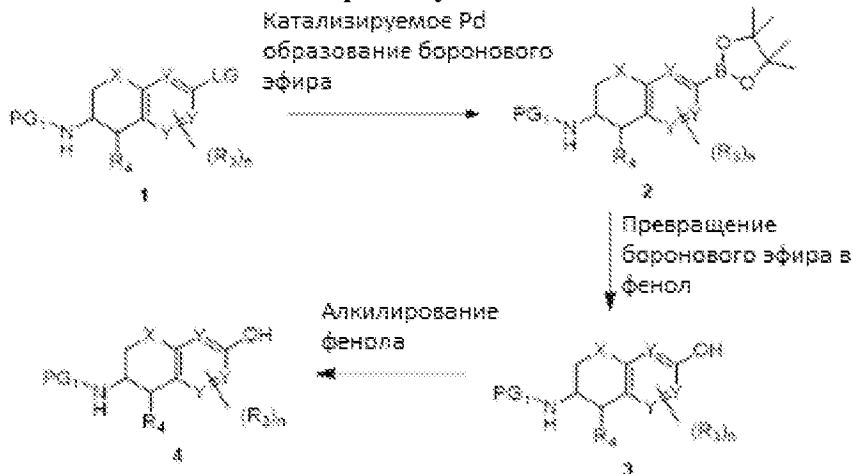
ограничиваясь ими: восстановление и эпексидирование олефина с последующим восстановлением образующегося эпексиды с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **4**.

#### Общая схема синтеза промежуточного соединения **6**.



[00185] Общие методики получения промежуточных соединений настоящего изобретения описаны в схеме синтеза промежуточного соединения **7**. Соответствующим образом замещенный промежуточный продукт **1** может быть введен в реакцию в условиях образования боронного эфира, катализируемого палладием (с использованием палладиевого катализатора, такого как комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  и источника сложного эфира боронной кислоты, такого как бис(пинаколато)дибор, в растворителе, таком как диоксан, при температуре, такой как  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ) с получением эфира боронной кислоты **2**. Сложный эфир боронной кислоты **2** может быть введен в реакцию в присутствии подходящего окислителя (такого как комплекс мочевины-перекись водорода в растворителе, таком как MeOH) с получением промежуточного фенольного соединения **3**. Промежуточный фенол затем может быть алкилирован подходящим электрофилом (например, с использованием условий типа Митсонобу: таких как DIAD с  $\text{PPh}_3$ ) с получением соответственно замещенного промежуточного соединения **4**.

#### Общая схема синтеза промежуточного соединения **7**.





## **ПРИМЕРЫ**

[00186] Данное описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение данного описания по объему или духу конкретными описанными в данном документе методиками. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что этим не предполагается ограничение объема данного описания. Также следует понимать, что можно прибегнуть к разнообразным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отступления от духа настоящего описания и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

### **Аналитические методы, материалы и приборы**

[00187] Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Если не указано иное, реакции проводили в инертной атмосфере азота. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker или Varian при 300 или 400 МГц. Спектры приведены в м. д. ( $\delta$ ) и константы связи, J, указаны в Герцах. Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта. Данные о чистоте и масс-спектров измеряли с использованием одного из двух следующих методов. Способ 1: Система ультраэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) Waters Acquity i-класса с детектором с фотодиодной матрицей Acquity, испарительным детектором по светорассеянию (ELSD) и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные были получены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx 4.1, чистоту характеризовали длиной волны УФ 220 нм, с использованием испарительного детектора по светорассеянию (ELSD) и ионизацией электроспреем в режиме положительных ионов (ИЭР). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; скорость потока 0,6 мл/мин; растворитель А (95/5/0,1%: 10 мМ формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), растворитель В (95/5/0,09%: Ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, выдержка 100% В до 2,2 мин и 5%В при 2,21 мин). Способ 2: SHIMADZU ЖХ-МС, состоящий из детектора UFLC 20-AD и МС-детектора LCMS 2020. (Колонка: Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода, содержащие 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )). Подготовительную очистку с помощью ВЭЖХ проводили, как указано ниже, со скоростью потока 20 мл/мин и детектированием с помощью УФ-излучения с длиной волны 220 нм и 254 нм, если не указано иное. Время от времени определяли абсолютную конфигурацию разделенных энантиомеров соединений в описанных в данном документе примерах. Во всех других случаях абсолютную конфигурацию разделенных энантиомеров не определяли, и в этих случаях конфигурация разделенных материалов произвольно присваивали как R или S в каждом случае.

**Условные сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах в данном документе, представляют собой:**

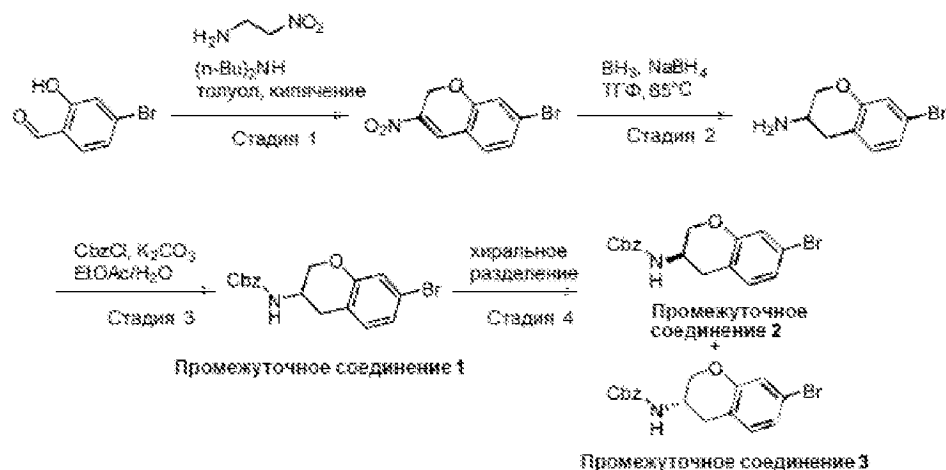
| <b>Условные сокращения</b>      | <b>Наименование</b>   |
|---------------------------------|---|
| ACN                             | ацетонитрил   |
| атм                             | атмосферы   |
| Boc                             | t-бутоксикарбонил   |
| BOP                             | (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония<br>гексафторфосфат                        |
| CbzCl                           | бензилхлорформиат   |
| CDCl <sub>3</sub>               | дейтерированный хлорформ  |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | метиленхлорид, дихлорметан  |
| CO (г)                          | газообразный монооксид углерода   |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | карбонат цезия  |
| DAST                            | диэтиламиносеры трифторид   |
| DBU                             | 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен  |
| ДХМ                             | метиленхлорид, дихлорметан  |
| DI EA                           | диизопропилэтиламин   |
| DMA                             | N, N-диметилацетамид  |
| ДМФА                            | N, N-диметилформаид   |
| ДМСО                            | диметилсульфоксид   |
| DPPA                            | дифенилфосфорилазид   |
| EDCI                            | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид  |
| ИЭР                             | ионизация электроспреем   |
| Et <sub>2</sub> O               | диэтиловый эфир   |
| Et <sub>3</sub> N               | триэтиламин   |
| EtOAc                           | этилацетат  |
| EtOH                            | этанол  |
| ч                               | часы  |
| H <sub>2</sub> O                | вода  |
| HATU                            | 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-<br>b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат |
| HBTU                            | N, N, N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония<br>гексафторфосфат                    |
| HCl                             | соляная кислота   |
| HMTA                            | гексаметилентетрамин  |

|  |   |
|--|---|
| HOBT   | гидроксибензотриазол  |
| ИПС  | изопропанол   |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                               | карбонат калия  |
| ЛДА  | диизопропиламид лития   |
| м-ХПБК   | 3-хлорпероксибензойная кислота                                      |
| MeOH   | метанол   |
| MgSO <sub>4</sub>  | сульфат магния  |
| мин  | минуты  |
| МС   | масс-спектрометрия  |
| MsCl   | метансульфонилхлорид  |
| MTBE   | метил-трет-бутиловый эфир   |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                              | карбонат натрия   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                              | сульфат натрия  |
| NaH  | гидрид натрия   |
| NaHCO <sub>3</sub>   | гидрокарбонат натрия  |
| NaOH   | гидроксид натрия  |
| NBS  | N-бромсукцинимид  |
| NH <sub>2</sub> OH-HCl                                       | гидроксиламина гидрохлорид  |
| NH <sub>4</sub> Cl   | хлорид аммония  |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>                             | гидрокарбонат аммония   |
| NH <sub>4</sub> OH   | гидроксид аммония   |
| NMP  | N-метил-2-пирролидона   |
| ЯМР  | ядерный магнитный резонанс  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                           | трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)                               |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                                      | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)                |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-<br>ДХМ |
| Pd/C   | палладий на угле  |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>   | ацетат палладия (II)  |
| петр. эфир   | петролейный эфир  |
| Препаративная<br>ВЭЖХ  | препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография            |
| препаративная<br>ТСХ   | препаративная тонкослойная хроматография                            |

|                 |   |
|-----------------|---|
| PTSA            | п-толуолсульфоновая кислота   |
| RT              | время удерживания   |
| RuPhos          | 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил   |
| RuPhos Pd G3    | (2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат                   |
| СЖХ             | сверхкритическая жидкостная хроматография   |
| TBS             | трет-бутил(диметил)силил  |
| t-BuOH          | трет-бутанол  |
| t-BuOK          | трет-бутоксид калия   |
| t-BuXPhos Pd G4 | аддукт метансульфонато(2-ди-т-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) и ДХМ |
| TEDA            | триэтилендиамин   |
| ТФУ             | трифторуксусная кислота   |
| ТФУА            | ангидрид трифторуксусной кислоты  |
| ТГФ             | ТГФ   |
| XPhos Pd G3     | (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат                 |

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточные соединения 1, 2 и 3. Бензил-(7-бромхроман-3-ил)карбамат, Бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамат и Бензил-(S)-(7-бромхроман-3-ил)карбамат



### Стадия 1. 7-Бром-3-нитро-2H-хромен

[00188] Смесь 4-бром-2-гидроксибензальдегида (21,6 г, 108 ммоль), 1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-диона (32 г, 216 ммоль) и дибутиламина (7,0 г, 54 ммоль) в толуоле (800 мл) нагревали до кипения в атмосфере  $\text{N}_2$ . 2-Нитроэтан-1-амин (50 г, 550 ммоль) порциями добавляли в течение 2 ч. Смесь перемешивали при кипячении с обратным

холодильником в течение ночи с использованием насадки Дина-Старка. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества отфильтровали. При этом восемь партий запускали параллельно, и фильтрат из восьми партий совмещали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (2 л) и промывали 1N NaOH (2 л). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:6 EtOAc/петролейный эфир) дала 7-бром-3-нитро-2H-хромен в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 256, 258 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Стадия 2. 7-Бромхромен-3-амин**

[00189] К раствору 7-бром-3-нитро-2H-хромена (27 г, 106 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли NH<sub>3</sub> (1M в ТГФ, 600 мл, 600 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (201 мг, 5,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 65 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь затем гасили добавлением 600 мл MeOH и перемешивали в течение 8 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 0% до 50% В в течение 40 мин) с получением 7-бромхромен-3-амина в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 228, 230 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Стадия 3. Бензил-(7-бромхромен-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение 1)**

[00190] Раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,3 г, 140 ммоль) в воде (150 мл) добавляли к раствору 7-бромхромен-3-амина (16,0 г, 70,1 ммоль) в EtOAc (300 мл). Бензилхлорформиат (17,8 г, 104 ммоль) добавляли при -10 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь разбавили EtOAc (200 мл). Органический слой собирали, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали 1:1 EtOAc/петролейным эфиром (200 мл) с получением бензил-(7-бромхромен-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 362, 364 [M+H]<sup>+</sup>.

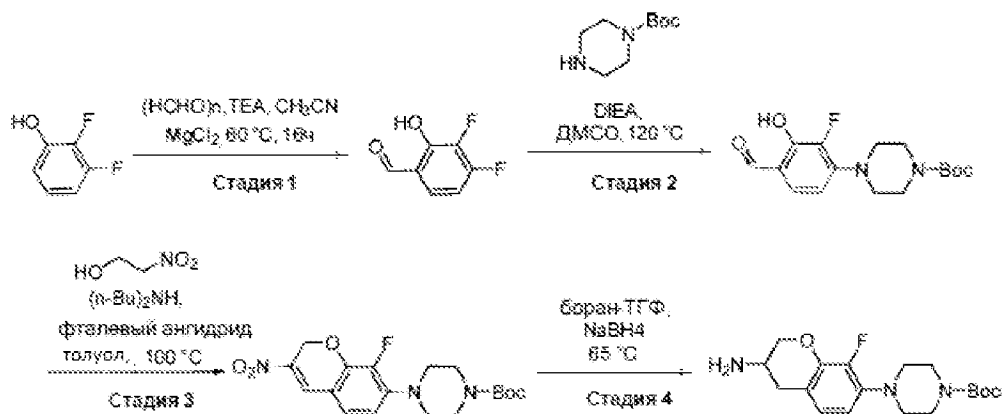
#### **Стадия 4. Бензил-(R)-(7-бромхромен-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение 2) и Бензил-(S)-(7-бромхромен-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение 3)**

[00191] Рацемат бензил-(7-бромхромен-3-ил)карбамата (12,5 г, 34,6 ммоль) разделяли СФХ (Колонка: ChiralArt Amylose-SA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, 80%, В: EtOH, 20%; скорость потока: 40 мл/мин) с получением следующих указанных в заголовке соединений: бензил-(R)-(7-бромхромен-3-ил)карбамат (первый элюируемый изомер, RT=7,98 мин) в виде белого твердого вещества и бензил-(S)-(7-бромхромен-3-ил)карбамат (второй элюируемый изомер, RT=9,21 мин) в виде белого твердого вещества.

Первый элюируемый изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 7,35-7,32 (м, 5H), 7,03-7,01 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,22-5,10 (м, 3H), 4,25 (с, 1H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,04 (дд, J=16,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 2,73 (д, J=16,8 Гц, 1H). МС: (ИЭР, m/z): 362, 364 [M+H]<sup>+</sup>.

Второй элюируемый изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 7,35-7,32 (м, 5H), 7,03-7,01 (м, 2H), 6,90 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,22-5,07 (м, 3H), 4,25 (с, 1 H), 4,18-4,09 (м, 2H), 3,04 (дд,  $J=16,8$  Гц, 4,8 Гц, 1H), 2,73 (д,  $J=16,80$  Гц, 1H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 362, 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 4-1. трет-Бутил-4-(3-амино-8-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**



**Стадия 1. 3,4-Дифтор-2-гидроксибензальдегид**

[00192] В круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 2,3-дифторфенол (10,0 г, 75,33 ммоль), АСН (200 мл), НСНО (23,06 г, 738 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (21,0 мл, 146 ммоль) и  $\text{MgCl}_2$  (14,6 г, 150,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. Реакционную смесь охлаждали до 26 °С, затем разбавляли 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле этилацетатом/петролейным эфиром (1:4) с получением 3,4-дифтор-2-гидроксибензальдегида в виде светло-желтого масла.

**Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-фтор-4-формил-3-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00193] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3,4-дифтор-2-гидроксибензальдегид (5 г, 31,63 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (5,9 г, 31,68 ммоль), ДМСО (100 мл) и DIEA (6,1 г, 47,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 120 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию гасили добавлением 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле этилацетатом/петролейным эфиром (0-30%) с получением трет-бутил-4-(2-фтор-4-формил-3-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(8-фтор-3-нитро-2Н-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00194] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-(2-фтор-4-формил-3-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилат (185 мг, 0,48 ммоль), 1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-дион (166 мг, 1,06 ммоль, 95%), 2-нитрозтан-1-ол (104 мг, 1,08 ммоль), дибутиламин (37 мг, 0,27 ммоль) и толуол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили добавлением 5 мл воды, и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле этилацетатом/петролевым эфиром (1:3), с получением трет-бутил-4-(8-фтор-3-нитро-2Н-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде красного твердого вещества.

**Стадия 4. трет-Бутил-4-(3-амино-8-фторхромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00195] В 3-х круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли трет-бутил-4-(8-фтор-3-нитро-2Н-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,39 ммоль) и ТГФ (20 мл). Комплекс боран-ТГФ (4 мл, 4 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании при 0 °С. К данной реакционной смеси добавляли NaBH<sub>4</sub> (73 мг, 1,93 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 65 °С, затем погасили добавлением метанола (20 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле этилацетатом/петролевым эфиром (0-100%) с получением трет-бутил-4-(3-амино-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[00196] Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 1 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 4-1.

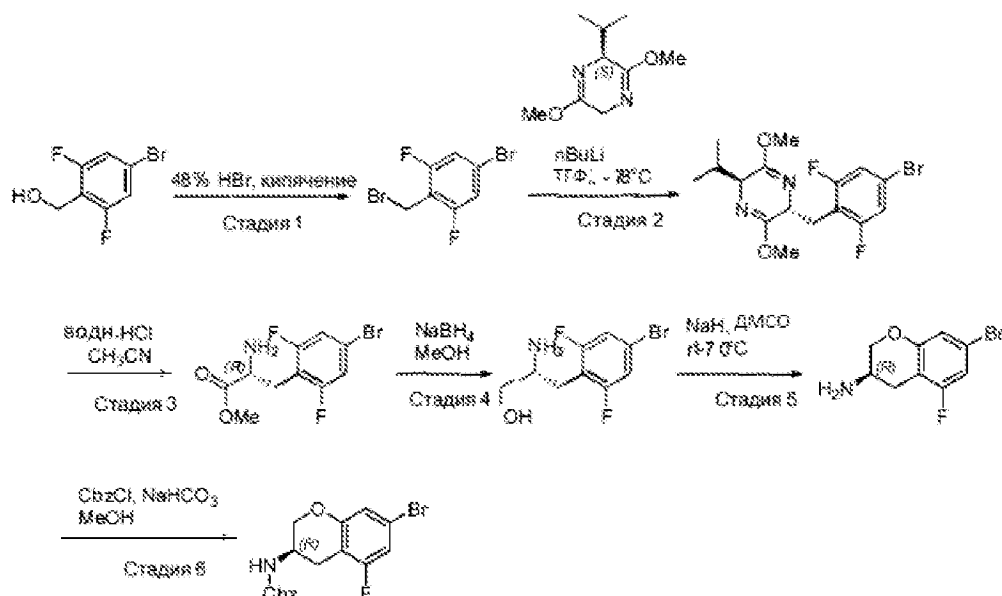
**Таблица 1:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование соединения   | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 4-2 <sup>1</sup>                |  <p>трет-Бутил-4-(3-амино-6-фторхромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p> | 352                         |

<sup>1</sup>Примечания к методикам: Стадия 1 не была обязательной.

**Промежуточное соединение 5-1. Бензил-(R)-(7-бром-5-фторхромен-3-ил)карбамат**

**Способ 1:**



### Стадия 1. 5-Бром-2-(бромметил)-1,3-дифторбензол

[00197] Смесь 48% HBr (130 мл, 1149 ммоль) и (4-бром-2,6-дифторфенил)метанола (40 г, 179 ммоль) нагревали до кипения в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в 80 мл воды и экстрагировали гексанами (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали раствором гидрокарбоната натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-2-(бромметил)-1,3-дифторбензола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 6,94-7,22 (м, 2H), 4,46 (с, 2H).

### Стадия 2. (2R,5S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин

[00198] Раствор nBuLi (6,78 мл, 10,86 ммоль, 1,6 М) в гексанах по каплям добавляли в раствор (S)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (2,0 г, 10,86 ммоль) в 20 мл ТГФ при -78 °С. После перемешивания в течение 30 мин при -78°С добавляли раствор 5-бром-2-(бромметил)-1,3-дифторбензола (3,10 г, 10,86 ммоль) в 10 мл ТГФ, и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 3 ч. Затем добавляли 20 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. После того, как реакционную смесь нагревали до комнатной температуры добавляли 150 мл воды, и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 0 до 15% EtOAc/гексаны) дала (2R,5S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,03 (д, J=7,04 Гц, 2H), 4,14-4,32 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,13-3,33 (м, 1H), 2,79-2,93 (м, 1H), 2,13-2,33 (м, 1H), 1,00 (д, J=7,04 Гц, 3H), 0,64 (д, J=7,04 Гц, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 389, 391 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. Метил-(R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноат

[00199] Раствор (2R,5S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (3,1 г, 8,02 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) обрабатывали HCl (53,5



мл, 16,04 ммоль, 0,3 N). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь подщелочили насыщ. водн. раствор NaHCO<sub>3</sub>, и смесь трижды экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 0 до 100% EtOAc/гексаны) дала метил-(R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноат. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,07 (д, J=6,74 Гц, 2H), 3,54-3,80 (м, 4H), 3,01-3,24 (м, 1H), 2,93 (с, 1H), 1,62 (шир. с, 2H). MS: (ИЭР, m/z): 294, 296 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ол**

[00200] К раствору метил-(R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноата (2,3 г, 7,85 ммоль) в MeOH (70 мл) при комнатной температуре порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,043 г, 27,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и удаляли MeOH при пониженном давлении. Водную смесь трижды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,08 (д, J=6,74 Гц, 2H), 3,54-3,72 (м, 1H), 3,36 (дд, J=10,55, 7,62 Гц, 1H), 3,09 (шир. с, 1H), 2,51-2,86 (м, 2H), 1,74 (шир. с, 3H). MS: (ИЭР, m/z): 266, 268 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. (R)-7-бром-5-фторхроман-3-амин**

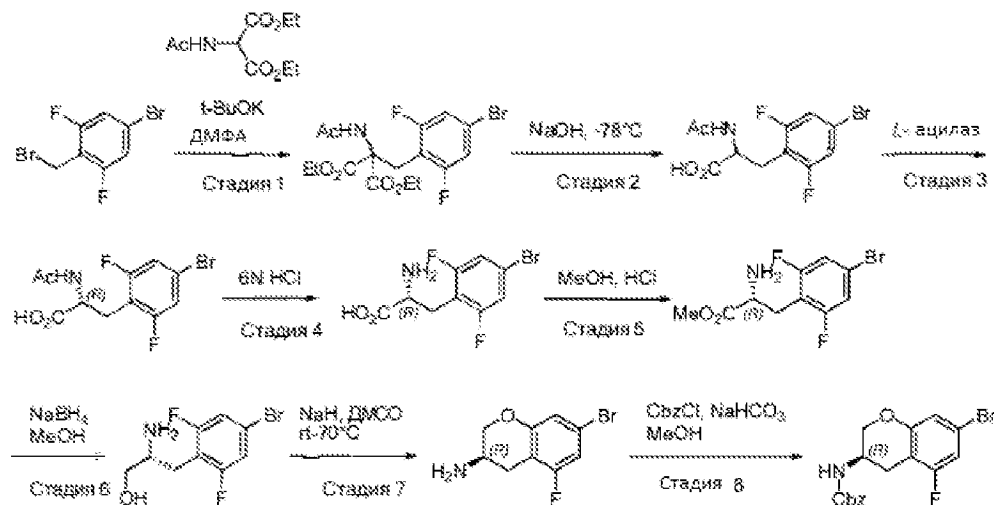
[00201] К раствору (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ола (500 мг, 1,88 ммоль) в ДМСО (3 мл) при комнатной температуре добавляли NaNH<sub>2</sub> (113 мг, 2,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 70°C в течение 30 мин, продолжая перемешивание при 50°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, 30 мл воды, и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного (R)-7-бром-5-фторхроман-3-амин. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 6,61-6,92 (м, 2H), 4,01-4,32 (м, 1H), 3,67-3,88 (м, 1H), 3,35 (ддт, J=7,00, 3,19, 1,80, 1,80 Гц, 1H), 2,79-3,03 (м, 1H), 2,46 (шир. д, J=6,74 Гц, 1H), 1,40-1,89 (м, 2H). MS: (ИЭР, m/z): 246, 248 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамат**

[00202] К раствору (R)-7-бром-5-фторхроман-3-амин (467 мг, 1,90 ммоль) и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (10 мл) в MeOH (20 мл) при 0°C по каплям добавляли бензилхлорформиат (0,405 мл, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, позволяя нагреться до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 7% до 60% EtOAc/гексаны) дала бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамат. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,34 (с, 5 H), 6,65-6,97 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,90-5,08 (м, 1H), 4,26 (шир. с, 1H), 3,97-4,21 (м, 3H), 2,89 (м, 1H), 2,78 (м, 1H). MS: (ИЭР, m/z): 380, 382 [M+H]<sup>+</sup>.

## Промежуточное соединение 5-1. Бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамат

### Способ 2:



#### Стадия 1. Диэтил-2-ацетиамидо-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)малонат

[00203] К перемешиваемому раствору диэтил-2-ацетиамидомалоната (59,2 г, 0,273 моль) в ДМФА (500 мл) добавляли *t*-BuOK (33,1 г, 0,295 моль) порциями при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли 5-бром-2-(бромметил)-1,3-дифторбензол (65,0 г, 0,227 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Медленно добавляли воду (2000 мл), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3 x 250 мл) и сушили под вакуумом с получением диэтил-2-ацетиамидо-2-(4-бром-2,6-дифторбензил) малоната в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

#### Стадия 2. 2-Ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановая кислота

[00204] К перемешиваемому раствору диэтил-2-ацетиамидо-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)малоната (80 г, 0,189 моль) в этаноле (500 мл) добавляли раствор NaOH (30 г, 0,758 моль) в воде (500 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь доводили до pH=5-6 с помощью 2N водной HCl и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH=8-9 10% водным NaOH. Полученную смесь промывали МТВЕ (300 мл), и водную фазу доводили до pH 2-3 с помощью 2N HCl, а затем экстрагировали EtOAc (500 мл×2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали смесь EtOAc (100 мл) и петролейного эфира (150 мл) при перемешивании в течение 1 ч. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили под вакуумом с получением 2-ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,

400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 12,86 (шир. с, 1H), 8,31 (шир. с, 1H), 7,43 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,43 (м, 1H), 3,08-2,87 (м, 2H), 1,77 (с, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 322, 324 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. (R)-2-Ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановая кислота**

[00205] К суспензии 2-ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты (55 г, 0,171 моль) в дистиллированной воде (1,1 л) добавляли 10% водный NaOH по каплям для доведения pH до 8,5. Смесь нагревали до 35-38°C и добавляли L-ацилазу (11,0 г). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 48 ч, поддерживая pH 8,5 10% -ным водным раствором NaOH. Смесь доводили до pH 4-5 с помощью 2N водной HCl и добавляли активированный уголь (2 г). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь доводили до pH 9,5-10 с помощью 10% водного NaOH и фильтровали. Фильтрат доводили до pH 2-3 с помощью 2N водной HCl, а затем экстрагировали EtOAc (400 мл x 2). Объединенные экстракты промывали 0,5N водной HCl (200 мл x 2) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали смесь EtOAc (60 мл) и петролейного эфира (80 мл) при перемешивании в течение 1 ч. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили под вакуумом с получением (R)-2-ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4. (R)-2-Амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты гидрохлорид**

[00206] Смесь (R)-2-ацетиамидо-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты (26 г, 80,7 ммоль) в 6N водной HCl (260 мл) нагревали до кипения в течение 5 ч. Смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме при 50°C с получением неочищенной (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

**Стадия 5. (R)-Метил-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноат**

[00207] К раствору (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропановой кислоты гидрохлорида (25,4 г, 80,7 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли MeOH/HCl (8M, 125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в 5% водном Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 мл), а затем экстрагировали EtOAc (250 мл x 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (R)-метил 2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноата в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 7,08 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,70 (м, 1H), 3,09-2,87 (м, 2H), 1,55 (шир. с, 2H). МС: (ИЭР, m/z): 294, 296 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. (R)-2-Амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ол**

[00208] К перемешиваемому раствору (R)-метил 2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропаноата (23,5 г, 79,9 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (6,08 г, 159,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,52 г, 39,9 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (500 мл) и MeOH удаляли выпариванием в вакууме. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл x 3), и объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 266, 268 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 7. (R)-7-Бром-5-фторхроман-3-амин

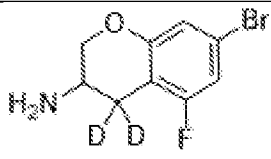
[00209] К перемешиваемому раствору (R)-2-амино-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)пропан-1-ола (18,5 г, 69,5 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 4,17 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч и осторожно добавляли лед-воду (500 мл) для гашения реакционной смеси. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (300 мл x 3), и объединенные экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (R)-7-бром-5-фторхроман-3-амина. МС: (ИЭР, m/z): 246, 248 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 8. Бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамат

[00210] К перемешиваемой смеси неочищенного (R)-7-бром-5-фторхроман-3-амина (17 г, 69,5 ммоль) и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) в MeOH (400 мл) по каплям добавляли бензилхлорформат (17,7 г, 104,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (300 мл x 2), и объединенные экстракты промывали водой (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамата. МС: (ИЭР, m/z): 380, 382 [M+H]<sup>+</sup>.

[00211] Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 2 может быть получено с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных способу 2 промежуточного соединения 5-1.

**Таблица 2:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование соединения   | НПСМ m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 5-2 <sup>1</sup>                |  <p>7-бром-5-фторхроман-4,4-d2-3-амин</p> | 248, 250                    |

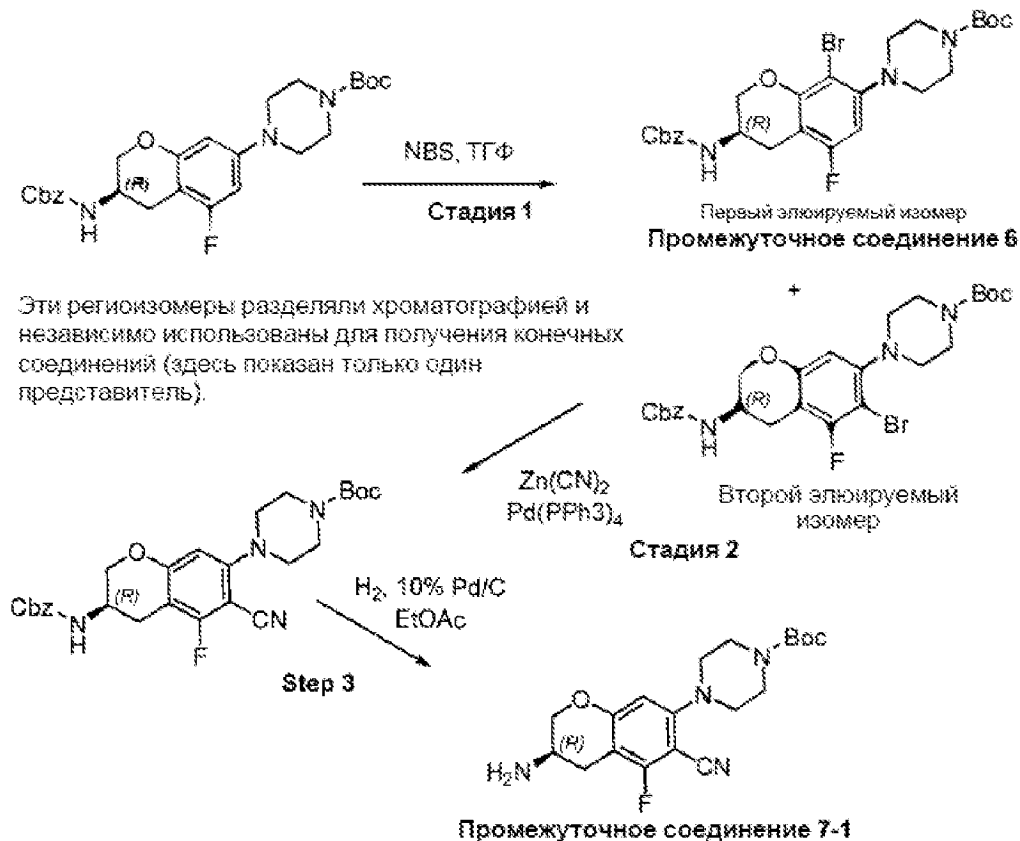
<sup>1</sup>**Примечания к методикам:** Стадию 3 и Стадию 8 не выполняли. На стадии 1 5-бром-2-(бромметил-d2)-1,3-дифторбензол получали из метил-4-бром-2,6-дифторбензоата за две стадии: Метанол (0,806 мл, 19,92 ммоль) осторожно добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2,6-дифторбензоата (5 г, 19,92 ммоль),

тетрагидробората-d4 натрия (0,834 г, 19,92 ммоль) в ТГФ (15 мл). Затем реакцию смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 2×15 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (4-бром-2,6-дифторфенил)метан-d2-ола.

Раствор (4-бром-2,6-дифторфенил)метан-d2-ола (3,00 г, 13,33 ммоль) и PBr<sub>3</sub> (14,21 мл, 14,21 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 40°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь погасили добавлением воды (7,5 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл), и органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бледно-желтого масла. Масло очищали нормально-фазной хроматографией с использованием Biotage (KP-SIL 50 г, 2% EtOAc/гексаны до 25% EtOAc/гексаны. Желаемые фракции объединяли и концентрировали с получением 5-бром-2-(бромметил-d2)-1,3-дифторбензола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 1,54 (с, 1H) 4,46 ( шир. д, J=3,8 Гц, 1H) 7,05-7,21 (м, 2H).

**Промежуточное соединение 6. трет-Бутил-(R)-4-(3-амино-8-бром-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат и**

**Промежуточное соединение 7-1. трет-Бутил-(R)-4-(3-амино-6-циано-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**



**Стадия 1: трет-Бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-8-бром-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-бром-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00212] В 20-мл сосуд добавляли трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси)карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат (570 мг, 1,17 ммоль), ТГФ (10 мл) и NBS (314 мг, 1,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С, затем погасили добавлением воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), В: АСN; Градиент: 45% В, повышая до 70% В в течение 15 мин). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси)карбонил]амино]-8-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (пик 1) (Промежуточное соединение 6) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком и трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси)карбонил]амино]-6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (пик 2) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 564, 566 [M+H]<sup>+</sup>. Эти два соединения независимо использовали в последующих стадиях синтеза.

**Стадия 2: трет-Бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси)карбонил]амино]-6-циано-5-**

**фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

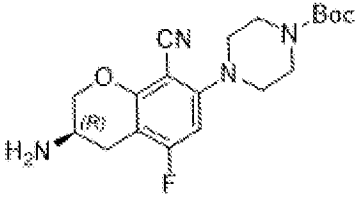
[00213] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат (80 мг, 0,14 ммоль),  $Zn(CN)_2$  (13 мг, 0,11 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (8 мг, 0,01 ммоль),  $PPh_3$  (7 мг, 0,03 ммоль) и NMP (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 120 °С. После охлаждения до 25°С реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в  $H_2O$ , В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: 0% В, повышая до 80% В в течение 30 мин). Собранные фракции концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 511 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: трет-Бутил-4-[(3R)-3-амино-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00214] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продуваемую и поддерживаемую в атмосфере азота, помещали трет-бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат (40 мг, 0,08 ммоль), этилацетат (4 мл) и 10% палладия на угле (40 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°С в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-[(3R)-3-амино-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 7-1**) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 3 может быть получено с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 7-1.

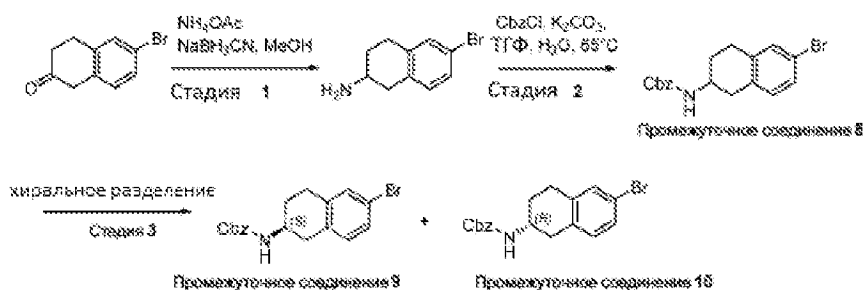
**Таблица 3:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование соединения   | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 7-2                             |  <p>трет-бутил-(R)-4-(3-амино-8-циано-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p> | 377                         |

**Промежуточное соединение 8. Бензил-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат;**

**Промежуточное соединение 9. Бензил-(S)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат и**

**Промежуточное соединение 10. Бензил-(R)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат**



### Стадия 1. 6-Бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин

[00215] Раствор 6-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (5 г, 22,21 ммоль),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (13,8 г, 179 ммоль) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,68 г, 26,67 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (250 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли 2N раствором  $\text{HCl}$  до pH 4-5 и концентрировали в вакууме. Остаточный раствор промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл x 2). Водный слой подщелачивали 1N раствором  $\text{NaOH}$  до pH 10, затем экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 226, 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. Бензил-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение 8)**

[00216] Раствор 6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина (1,8 г, 7,96 ммоль), бензилхлорформиата (1,6 г, 9,55 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 г, 21,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиент от 1:100 до 1:3  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) дала бензил-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение 8) в виде твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 360, 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

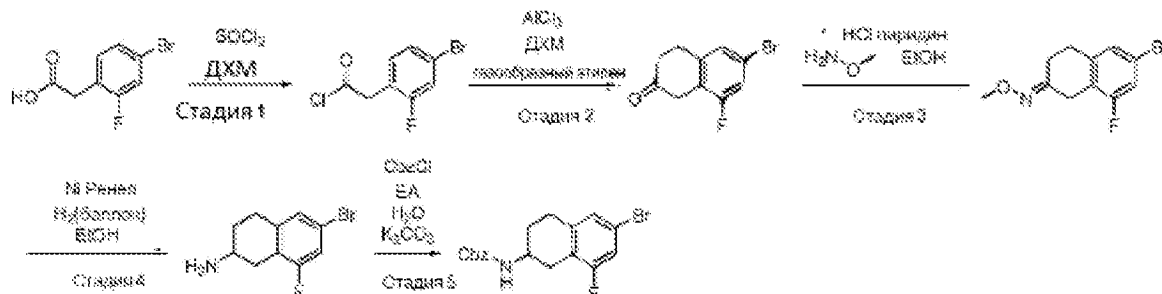
**Стадия 3. Бензил-(S)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение 9) и Бензил-(R)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение 10)**

[00217] Рацемат бензил-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата разделяли СФХ (Колонка: Chiralpak IA-SFC-03, 5x25 см, 5 мкм, подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ , В:  $\text{MeOH}$ ; Скорость потока: 170 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений



ниже: бензил-(S)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (первый элюируемый изомер, RT=6,54 мин) в виде белого твердого вещества и бензил-(R)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат (второй элюируемый изомер, RT=9,06 мин) в виде белого твердого вещества. Первый элюируемый изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 7,30-7,21 (м, 5H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,85-6,83 (д,  $J=8,00$  Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,70 (шир., 1H), 3,95 (м, 1H), 3,01-2,96 (дд,  $J=4,00$  Гц, 16,00 Гц, 2H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,53-2,47 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,68-1,66 (м, 1H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 360, 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Второй элюируемый изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 7,30-7,23 (м, 5H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,84-6,82 (д,  $J=8,00$  Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,70 (шир., 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,01-2,96 (дд,  $J=4,00$  Гц, 16,0 Гц, 2H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,51-2,47 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,68-1,66 (м, 1H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 360, 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 11-1. Бензил-(6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат**



**Стадия 1. 2-(4-Бром-2-фторфенил)ацетилхлорид**

[00218] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту (10 г, 42,05 ммоль), ДХМ (50 мл) и тионилхлорид (6,3 мл, 85,11 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 40 °С. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(4-бром-2-фторфенил)ацетилхлорида в виде коричневого масла.

**Стадия 2. 6-Бром-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-он**

[00219] В круглодонную колбу объемом 500 мл загружали 2-(4-бром-2-фторфенил)ацетилхлорид (5,0 г, 18,49 ммоль) и ДХМ (100 мл). Затем порциями добавляли  $\text{AlCl}_3$  (7,15 г, 53,09 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С, затем в реакционную смесь барботировали слабую струю газообразного этилена в течение 5 ч при 0 °С. Реакционную смесь выливали в лед и добавляли концентрированную соляную кислоту (5 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×50 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:2) с получением 6-бром-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (м. д.): 2,49 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,08 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 7,40-7,42 (м, 2H).

**Стадия 3. (2E)-6-Бром-8-фтор-N-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-имин**

[00220] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 6-бром-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-он (4,2 г, 16,07 ммоль), HCl соль O-метилгидроксиламина (2,16 г, 25,60 ммоль), этанол (50 мл) и пиридин (5 мл, 61,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C на масляной бане, затем охлаждали до 25 °С. После охлаждения полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:2), с получением (2E)-6-бром-8-фтор-N-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-имина в виде коричневого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z) 272, 274 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 6-Бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин**

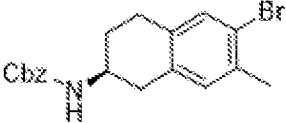
[00221] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую азотом, загружали (2E)-6-бром-8-фтор-N-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-имин (3,5 г, 11,58 ммоль, 90%), этанол (50 мл) и Ni Ренея (2,0 г, 23,11 ммоль). В эту смесь вводили водород (г). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 25 °С. Твердые вещества удаляли фильтрацией через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией, элюируя ДХМ/метанолом (10:1), с получением 6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин в виде коричневого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 244, 246 [M+H]<sup>+</sup>.

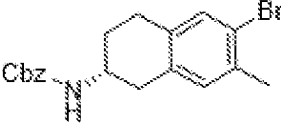
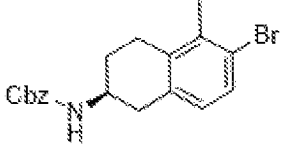
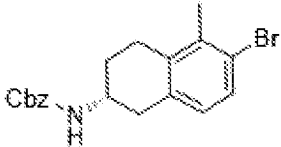
**Стадия 5. Бензил-(6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат**

[00222] В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали 6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин (930 мг, 3,43 ммоль), этилацетат (15 мл), воду (15 мл), карбонат калия (1,58 г, 11,32 ммоль) и бензилхлорформиат (780 мг, 4,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C на масляной бане. После охлаждения до 25 °С, реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:5), с получением бензил-(6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 378, 380 [M+H]<sup>+</sup>.

[00223] Следующее ниже промежуточные соединения в Таблице 4 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 11-1.

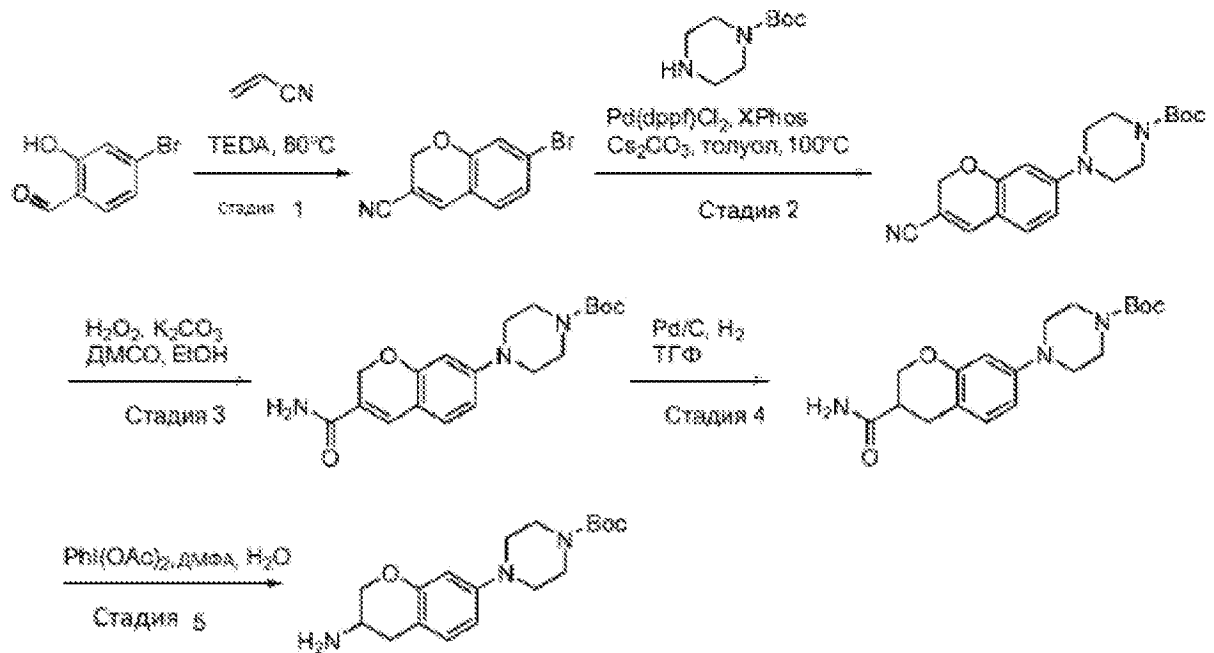
**Таблица 4:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование соединения   | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 11-2 <sup>1</sup>               |  | 374, 376                    |

|                   |  |          |
|-------------------|--|----------|
|                   | бензил-(S)-(6-бром-7-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат  |          |
| 11-3 <sup>1</sup> | <br>бензил-(R)-(6-бром-7-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат | 374, 376 |
| 11-4 <sup>1</sup> | <br>бензил-(S)-(6-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат | 374, 376 |
| 11-5 <sup>1</sup> | <br>бензил-(R)-(6-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамат | 374, 376 |

<sup>1</sup>**Примечания к методикам:** На стадии 2 генерировали смесь региоизомеров 6-бром-7-метил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она и 6-бром-5-метил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (3:1, соответственно). Смесь вводили на стадии 5. Региоизомеры и энантиомеры разделяли методом СФХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-3 и подвижной фазы 50% CO<sub>2</sub>/ИПС (2 mM NH<sub>3</sub>-MeOH) с получением **промежуточного соединения 11-4** в качестве первого элюируемого изомера, **промежуточного соединения 11-2** в качестве второго элюируемого изомера, **промежуточного соединения 11-5** в качестве третьего элюируемого изомера, и **промежуточного соединения 11-3** в качестве четвертого элюируемого изомера. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

**Промежуточное соединение 12. трет-Бутил-4-(3-аминохроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**



### Стадия 1. 7-Бром-2H-хромен-3-карбонитрил

[00224] Раствор 4-бром-2-гидроксибензальдегида (10 г, 47,26 ммоль) и триэтилендиамина (1,12 г, 9,49 ммоль) в акрилонитриле (16 мл) перемешивали в течение 24 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили 1N NaOH (400 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 20:1-9:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением 7-бром-2H-хромен-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 236, 238 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. трет-Бутил-4-(3-циано-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[00225] Смесь 7-бром-2H-хромен-3-карбонитрила (1 г, 3,81 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (950 мг, 4,85 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (327 мг, 0,42 ммоль), XPhos (191 мг, 0,38 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 г, 11,37 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали в течение 18 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 9:1-4:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением 0,7 г трет-бутил-4-(3-циано-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества МС: (ИЭР, m/z): 342 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. трет-Бутил-4-(3-карбамоил-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[00226] Раствор трет-бутил-4-(3-циано-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,32 ммоль), 30% пероксида водорода (0,2 мл, 2,58 ммоль) и карбоната калия (304 мг, 2,09 ммоль) в смеси ДМСО (2 мл) и этанола (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при

комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 10:1-3:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением трет-бутил-4-(3-карбамоил-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

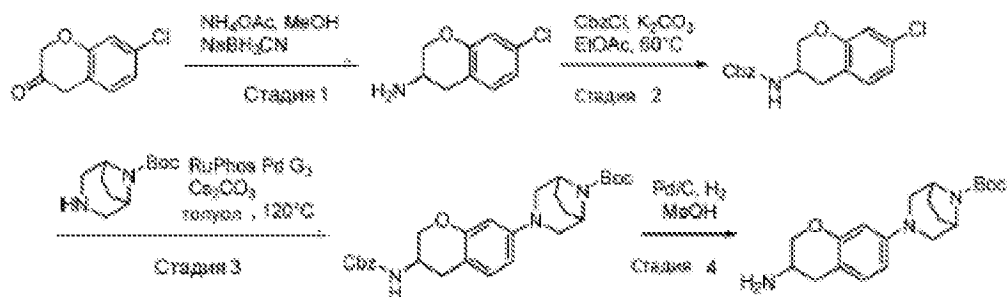
**Стадия 4. трет-Бутил-4-(3-карбамоилхромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00227] Смесь трет-бутил-4-(3-карбамоил-2H-хромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,95 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10%) в ТГФ (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование EtOAc) с получением трет-бутил-4-(3-карбамоилхромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. трет-Бутил-4-(3-аминохромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00228] К перемешиваемому раствору (диацетоксиод)бензола (468 мг, 1,45 ммоль) в смеси ДМФА (3,88 мл) и воды (3,88 мл) добавляли трет-бутил-4-(3-карбамоилхромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 0,97 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Дополнительную порцию (диацетоксиод)бензола (936 мг, 2,90 ммоль) добавляли двумя порциями в течение 24 ч. Полученный раствор разбавляли 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (50 мл). Водный слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire Prep C18, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: АСN; Градиент: от 15% В до 70% В в течение 15 мин) с получением трет-бутил-4-(3-аминохромен-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 334 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 13. трет-Бутил-3-(3-аминохромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**



**Стадия 1. 7-Хлорхромен-3-амин**

[00229] Раствор 7-хлорхромен-3-она (700 мг, 3,83 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (2,37 г, 30,75 ммоль) в MeOH (35 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. К нему добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (364 мг, 5,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 50

мл воды. Значение pH смеси довели до 5 с помощью 1N HCl. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл x 2). Значение pH водного слоя довели до 10 с помощью 1M раствора NaOH. Полученный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-хлорхроман-3-амина в виде светло-желтого масла. MS: (ИЭР, m/z): 184 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-(7-хлорхроман-3-ил)карбамат**

[00230] Смесь 7-хлорхроман-3-амина (350 мг, 1,91 ммоль), карбоната калия (786,6 мг, 5,69 ммоль) и бензилхлорформиата (390 мг, 2,29 ммоль) в смеси EtOAc (15 мл) и воды (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 60 °C. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь выливали в 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 7:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением бензил-(7-хлорхроман-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. MS: (ИЭР, m/z): 318 [M+H]<sup>+</sup>.

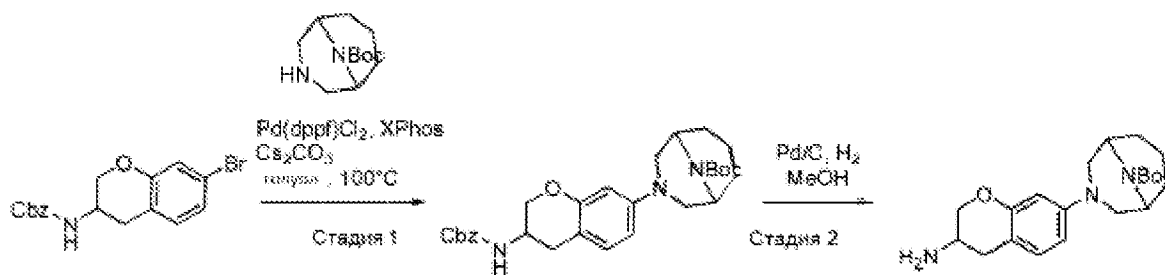
**Стадия 3. трет-Бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00231] В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, поместили бензил-(7-хлорхроман-3-ил)карбамат (95 мг, 0,26 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (70 мг, 0,33 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294 мг, 0,90 ммоль), толуол (5 мл) и RuPhos Pd G3 (25,1 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе в течение 5 ч при 120 °C. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь затем выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 2:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением трет-бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла. MS: (ИЭР, m/z): 494 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-3-(3-аминохроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00232] Смесь трет-бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,60 ммоль) и Pd/C (60 мг, 10%) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-3-(3-аминохроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого масла. MS: (ИЭР, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 14-1. трет-Бутил-3-(3-аминохроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат**



**Стадия 1. трет-Бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат**

[00233] Смесь бензил-(7-бромхроман-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 1**, (400 мг, 1,07 ммоль), трет-бутил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (300 мг, 1,31 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,11 ммоль), Xphos (52 мг, 0,11 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (722 мг, 2,22 ммоль) в толуоле (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (70 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной ТСХ (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 508 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат**

[00234] Смесь трет-бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (120 мг, 0,22 ммоль) и Pd/C (60 мг, 10%) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>.

[00235] Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 5 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 14-1.

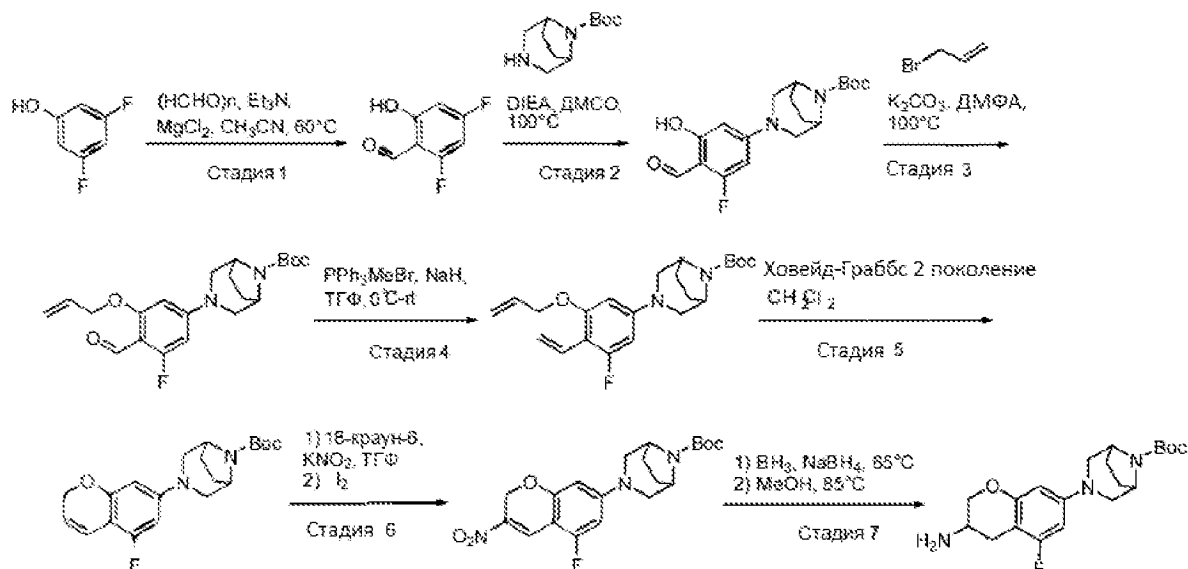
**Таблица 5:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование                      | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 14-2                            | <p>трет-бутил-4-(3-аминохроман-7-ил)-2,3-</p> | 362                         |

## диметилпиперазин-1-карбоксилат

<sup>1</sup>Примечания к методикам: На стадии 1 использовали RuPhos Pd G3/RuPhos в качестве системы катализатор/лиганд.

**Промежуточное соединение 15-1. трет-Бутил-3-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**



**Стадия 1. 2,4-Дифтор-6-гидроксибензальдегид**

[00236] Раствор 3,5-дифторфенола (10 г, 73 ммоль), параформальдегида (23 г, 728 ммоль), Et<sub>3</sub>N (21 мл) и MgCl<sub>2</sub> (14,6 г, 153,34 ммоль) в ACN (200 мл) перемешивали в течение 14 ч при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:10 до 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала 2,4-дифтор-6-гидроксибензальдегид в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 159 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-3-(3-фтор-4-формил-5-гидроксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00237] Раствор 2,4-дифтор-6-гидроксибензальдегида (600 мг, 3,80 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (800 мг, 3,75 ммоль) и DIEA (700 мг, 5,42 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:4 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(3-фтор-4-формил-5-гидроксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.



**Стадия 3. трет-Бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-формилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00238] Раствор трет-бутил-3-(3-фтор-4-формил-5-гидроксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,4 г, 3,60 ммоль), карбоната калия (3 г, 21,71 ммоль) и аллилбромид (500 мг, 4,13 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-формилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-винилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00239] К раствору метилтрифенилфосфония бромида (3,3 г, 8,86 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли гидрид натрия (178 мг, 4,45 ммоль, 60% дисперсия в масле) порциями при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После этого по каплям прибавляли раствор трет-бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-формилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,2 г, 2,77 ммоль) в ТГФ (20 мл) и перемешивание продолжали в течение 3 ч при 30 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (60 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:6 до 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-винилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. трет-Бутил-3-(5-фтор-2Н-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00240] Раствор трет-бутил-3-(3-(аллилокси)-5-фтор-4-винилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (800 мг, 2,06 ммоль) и катализатора Граббса 2-го поколения (48 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(5-фтор-2Н-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 361 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. трет-Бутил-3-(5-фтор-3-нитро-2Н-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00241] Раствор KNO<sub>2</sub> (945 мг, 11,10 ммоль) и 18-краун-6 (2,2 г, 8,32 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем I<sub>2</sub> (2,3 г, 9,06

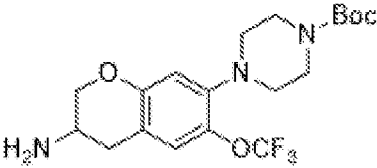
ммоль) добавляли, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. В конце раствор трет-бутил-3-(5-фтор-2H-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1 г, 2,77 ммоль) и пиридин (110 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к раствору, и перемешивание продолжали в течение 14 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:6 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(5-фтор-3-нитро-2H-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

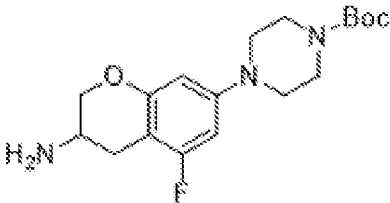
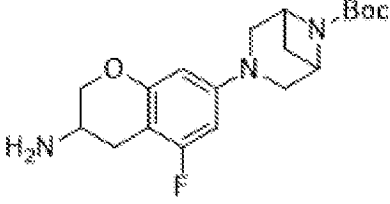
**Стадия 7. трет-Бутил-3-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00242] Раствор трет-бутил-3-(5-фтор-3-нитро-2H-хромен-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,30 ммоль), ВН<sub>3</sub>-ТГФ (1 М, 20 мл, 20,0 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (116 мг, 3,07 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 14 ч при 65 °С. Затем добавляли метанол (20 мл), и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 85 °С. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% до 50% В в течение 40 мин) дала трет-бутил-3-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 378 [M+H]<sup>+</sup>.

[00243] Следующее ниже промежуточные соединения в Таблице 6 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 15-1.

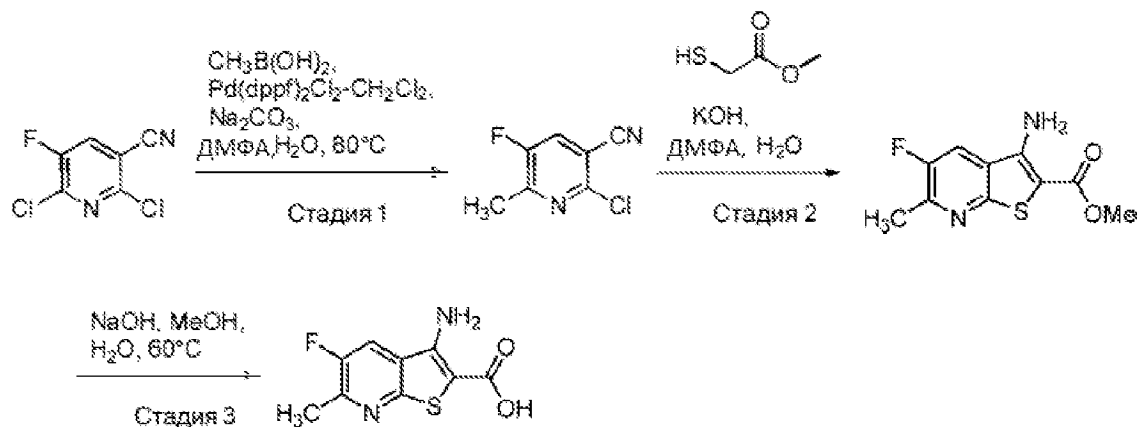
**Таблица 6:**

| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 15-2 <sup>1</sup>               |  <p>трет-бутил-4-(3-амино-6-(трифторметокси)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p> | 418                         |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 15-3 |  <p>трет-бутил-4-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>                      | 352 |
| 15-4 |  <p>трет-бутил-3-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат</p> | 364 |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** Стадия 6: нитрование проводили при обработке ультразвуком раствора трет-бутил-4-[6-(трифторметокси)-2H-хромен-7-ил] пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2,00 ммоль), ACN (2,2 г, 4,00 ммоль), NaNO<sub>2</sub> (1,4 г, 20,29 ммоль) и уксусной кислоты (1,44 г, 23,98 ммоль) в хлороформе (40 мл) в течение 6 ч при 50 °С. Реакционную смесь погасили насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), и экстракционную обработку проводили EtOAc.

**Промежуточное соединение 16. 3-Амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 2-Хлор-5-фтор-6-метилникотинитрил**

[00244] Смесь 2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-карбонитрила (5 г, 26,18 ммоль), метилбороновой кислоты (1,58 г, 26,36 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,33 г, 78,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (958mg, 1,31 ммоль) в ДМФА (40 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала 2-хлор-5-фтор-6-метилникотинонитрил в виде розового твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 171 [M+H]<sup>+</sup>.

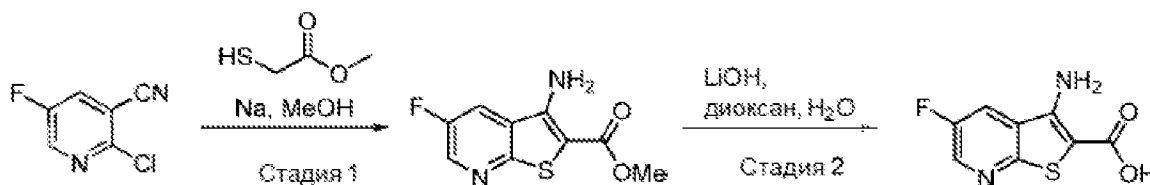
**Стадия 2. Метил-3-амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2- карбоксилат**

[00245] Раствор 2-хлор-5-фтор-6-метилникотинонитрила (1,40 г, 8,21 ммоль), КОН (1,38 г, 24,63 ммоль) и метил-2-меркаптоацетата (1,74 г, 16,42 ммоль) в ДМФА (20 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью 1N раствора HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением метил-3-амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2- карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 241 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 3-Амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00246] Раствор метил-3-амино-5- фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2- карбоксилата (200 мг, 0,83 ммоль) и NaOH (66 мг, 1,66 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 мл воды. Значение pH смеси доводили до 5 с помощью 1N раствора HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 227 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 17. 3-амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2- карбоновая кислота**



**Стадия 1. Метил-3-амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат**

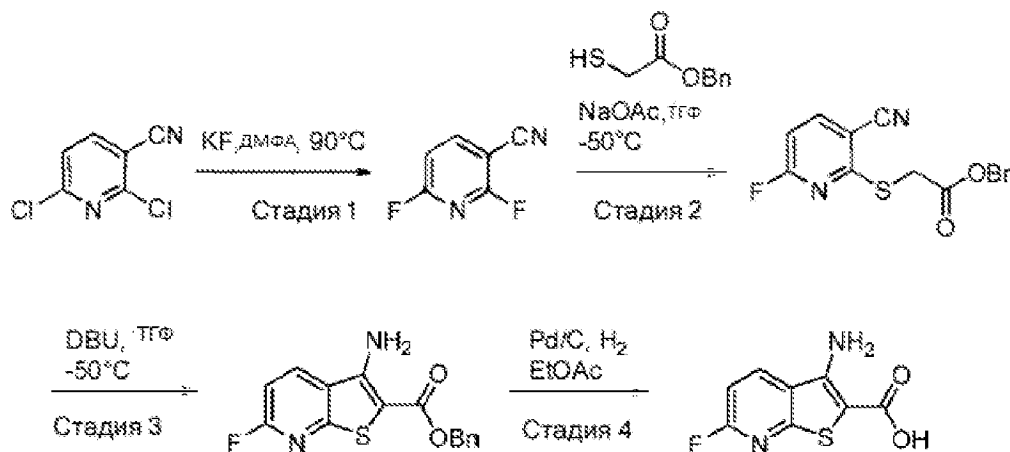
[00247] Натрий (230 мг, 10,00 ммоль) добавляли к MeOH (20 мл) при 0 °С, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°С до тех пор, пока весь натрий не израсходовался. К данной реакционной смеси добавляли 2-хлор-5-фторникотинонитрил (900 мг, 5,75 ммоль) и метил-2-меркаптоацетат (1,8 мл, 14,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением 50 мл воды и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала метил-3-амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 227 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 3-Амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00248] Раствор метил-3-амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (1 г, 3,76 ммоль) и LiOH (100 мг, 3,97 ммоль) в воде (10 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали

в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Значение pH водного слоя доводили до 6 с помощью 6N раствора HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-5-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 213 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 18. 3-Амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 2,6-Дифторникотинитрил**

[00249] Смесь 2,6-дихлорникотинитрила (6,92 г, 40,00 ммоль) и KF (6,98 г, 120,14 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала 2,6-дифторникотинитрил в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 141 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-2-((3-циано-6-фторпиридин-2-ил)тио)ацетат**

[00250] К смеси 2,6-дифторникотинитрила (1 г, 6,42 ммоль) и NaOAc (878 мг, 10,70 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли бензил-2-меркаптоацетат (1,17 г, 6,42 ммоль) при -70 °С. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь погасили добавлением 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 2:25 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-2-((3-циано-6-фторпиридин-2-ил)тио)ацетат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 303[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Бензил-3-амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат**

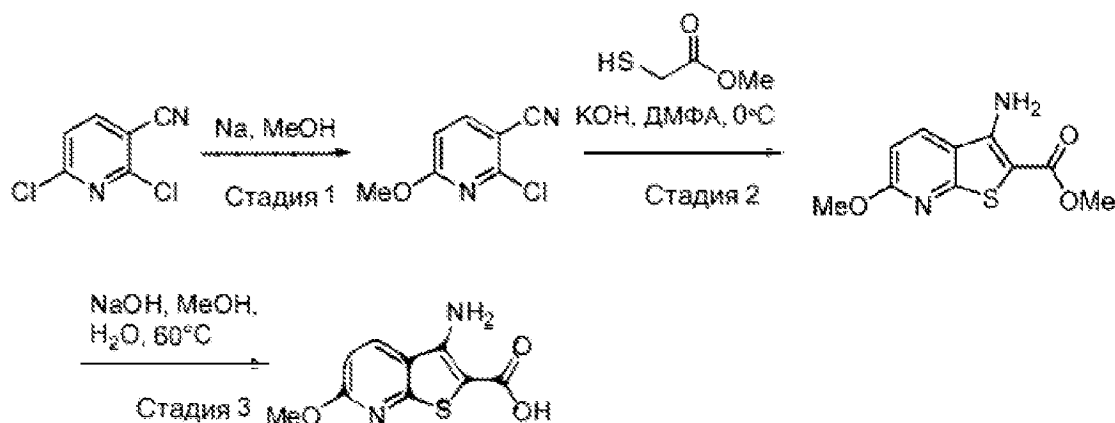
[00251] Раствор бензил-2-((3-циано-6-фторпиридин-2-ил)тио)ацетата (120 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли при -50°C к раствору DBU (120 мг, 0,79 ммоль)

в ТГФ (3 мл). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-3-амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 303 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4. 3-Амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота

[00252] Смесь бензил-3-амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (89 мг, 0,29 ммоль) и Pd/C (20 мг, 10%) в EtOAc (15 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме получением 3-амино-6-фтортиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 213 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение 19. 3-Амино-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота



#### Стадия 1. 2-Хлор-6-метоксиникотинитрил

[00253] Натрий (1,5 г, 65,22 ммоль) добавляли к MeOH (25 мл) при 0 °С, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре до тех пор, пока весь натрий не израсходовался. К данной реакционной смеси добавляли 2,6-дихлорникотинитрил (5 г, 28,90 ммоль) в течение 5 мин, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/гексаны) дала 2-хлор-6-метоксиникотинитрил в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 169 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Метил-3-амино-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат

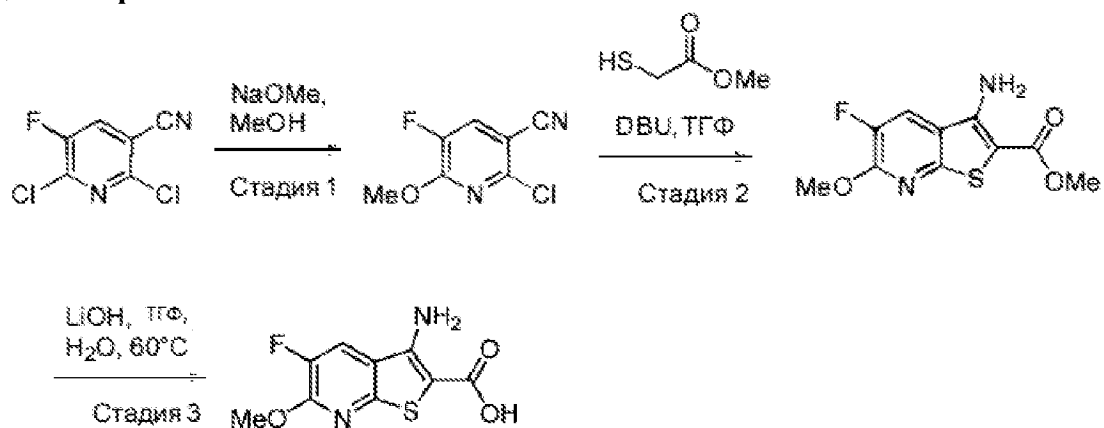
[00254] К раствору 2-хлор-6-метоксиникотинитрила (3,9 г, 23,13 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли KOH (5,2 г) при 0°C в течение 5 мин с последующим добавлением метил-2-меркаптоацетата (2,46 г, 23,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь погасили добавлением 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:10 до 1:1 EtOAc/гексаны) дала метил-3-амино-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,40 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,24 (шир., 2H), 6,89 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,77 (с, 3H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3. 3-Амино-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00255] Раствор метил-3-амино-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (110 мг, 0,46 ммоль) и LiOH (100 мг, 4,18 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл воды. Значение pH раствора довели до 7 с помощью 1N HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 225  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 20. 3-Амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 2-Хлор-5-фтор-6-метоксиникотинитрил**

[00256] Смесь 2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-карбонитрила (3,0 г, 15,71 ммоль) и MeONa (1,28 г, 23,70 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала 2-хлор-5-фтор-6-метоксиникотинитрил в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 187, 189  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. Метил-3-амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат**

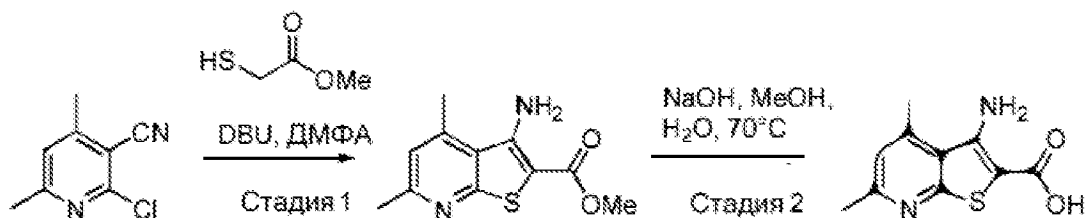
[00257] Раствор 2-хлор-5-фтор-6-метоксиникотинитрила (1,90 г, 10,22 ммоль) метил-2-меркаптоацетата (1,3 г, 12,26 ммоль) и DBU (7,2 г, 47,29 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением 50 мл воды и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный

эфир) дала метил-3-амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 257  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3. 3-Амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00258] Смесь метил-3-амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 1,95 ммоль) и LiOH (236 мг, 9,85 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (8 мл) перемешивали в течение ночи при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Значение pH остатка доводили до 7 с помощью 3N HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-5-фтор-6-метокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 243  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 21. 3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**



**Стадия 1. Метил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат**

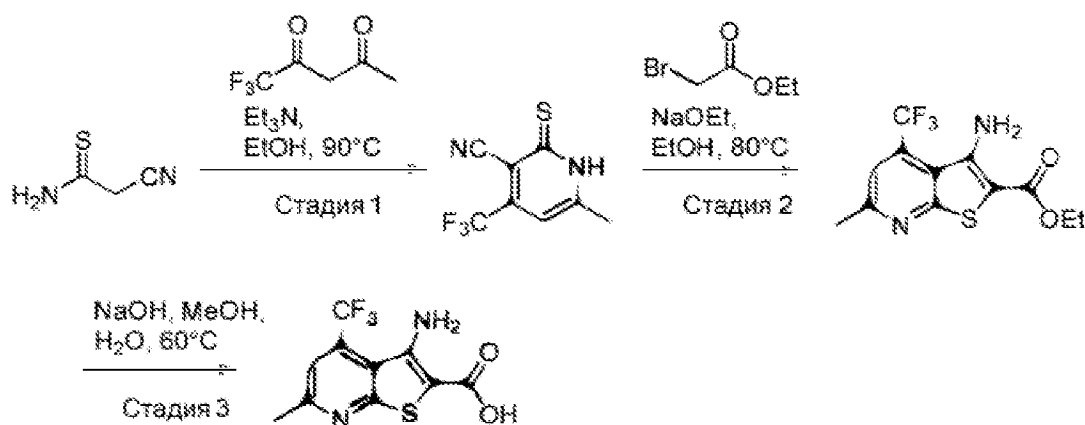
[00259] К раствору 2-хлор-4,6-диметилникотинонитрила (2,000 г, 12,00 ммоль) и DBU (5,00 г, 32,84 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли метил-2-сульфанилацетат (1,019 г, 9,60 ммоль) по каплям при перемешивании при -50 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (50 мл), и твердые вещества собирали фильтрацией с получением метил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 237  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2. 3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00260] К раствору метил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,27 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (254 мг, 6,35 ммоль) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Значение pH остатка доводили до 6 с помощью 3N HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 223  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 22. 3-Амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота**





**Стадия 1. 6-Метил-2-тиоксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил**

[00261] Раствор 2-цианоэтантоамида (2 г, 19,97 ммоль) 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (3 г, 19,47 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в этаноле (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в печи при пониженном давлении с получением 6-метил-2-тиоксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 219 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Этил-3-амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат**

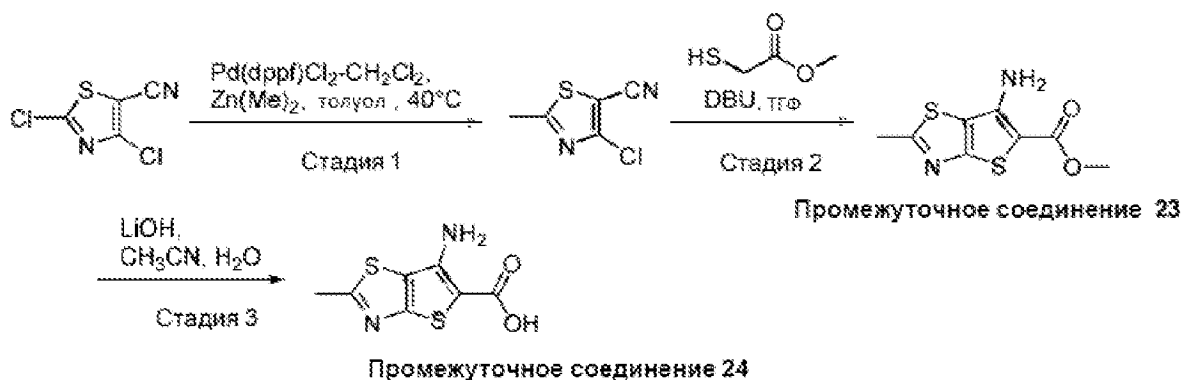
[00262] Раствор 6-метил-2-тиоксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (800 мг, 3,67 ммоль), этил-2-бромацетата (609 мг, 3,65 ммоль) и NaOEt (297 мг, 4,37 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:10 до 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала этил-3-амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 305 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 3-Амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота**

[00263] Раствор этил-3-амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (1,0 г, 3,29 ммоль) и гидроксида натрия (470 мг, 11,75 ммоль) в воде (2 мл) и метаноле (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл воды. Значение pH раствора довели до 3 с помощью 3N HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 3-амино-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 277 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 23. Метил-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксилат и**

**Промежуточное соединение 24. 6-Амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 4-Хлор-2-метилтиазол-5-карбонитрил**

[00264] Смесь 2,4-дихлортиазол-5-карбонитрила (1,00 г, 5,59 ммоль), диметилцинка (1М в Et<sub>2</sub>O) (8,8 мл, 8,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (911 мг, 1,12 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали в течение 4 ч при 40 °С. Реакционную смесь погасили добавлением 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала 4-хлор-2-метилтиазол-5-карбонитрил в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 159 [M+H]<sup>+</sup>.

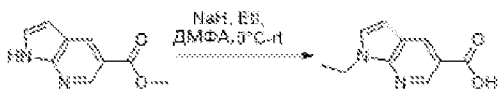
**Стадия 2. Метил-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксилат**

[00265] К раствору 4-хлор-2-метилтиазол-5-карбонитрила (550 мг, 3,47 ммоль) и DBU (1,06 г, 6,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор метил-2-меркаптоацетата (443 мг, 4,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям при перемешивании при -40 °С. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь погасили 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:7 EtOAc/петролейный эфир) дала метил-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 6-Амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоновая кислота**

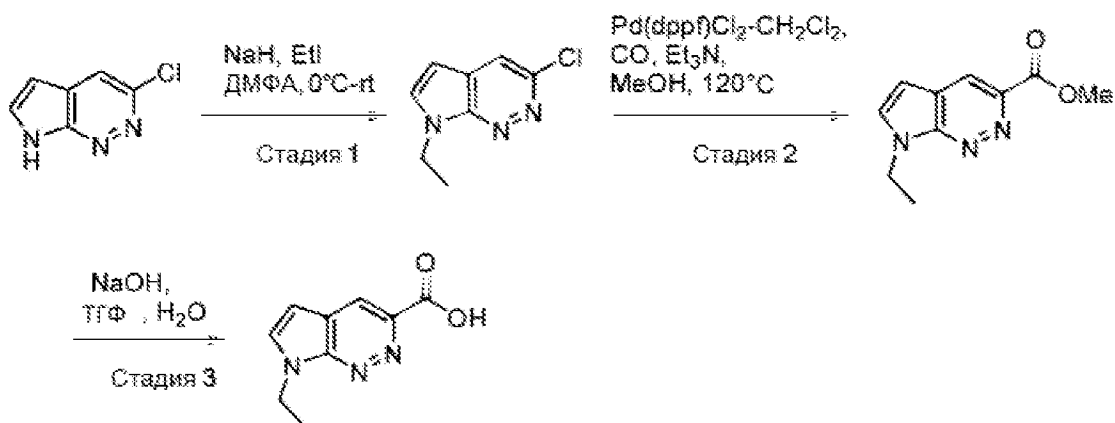
[00266] К раствору метил-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксилата (174 мг, 0,76 ммоль) в ACN (11 мл) добавляли раствор LiOH (100 мг, 4,18 ммоль) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30 °С, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 1 мл воды. Значение pH остатка довели до 7 с помощью 1N раствора HCl. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 214 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 25. 1-Этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-**

**карбоновая кислота**

[00267] К раствору метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоксилата (3 г, 17,03 ммоль) в ДМФА (80 мл) порциями добавляли гидрид натрия (2,04 г, 51,09 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Затем иодметан (5,32 г, 34,06 ммоль) добавляли при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили 10 мл воды. После перемешивания в течение 30 мин значение pH раствора довели до 7~8 с помощью 3N HCl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (6×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (неочищенное, чистота 90%). МС: (ИЭР, m/z): 191 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 26. 7-Этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 3-Хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин**

[00268] К раствору 3-хлор-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (700 мг, 4,56 ммоль) в ДМФА (17 мл) порциями добавляли NaH (365 мг, 9,12 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Затем иодэтан (856 мг, 5,49 ммоль) добавляли при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 40 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ТСХ (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала 3-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 182, 183 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Метил-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилат**

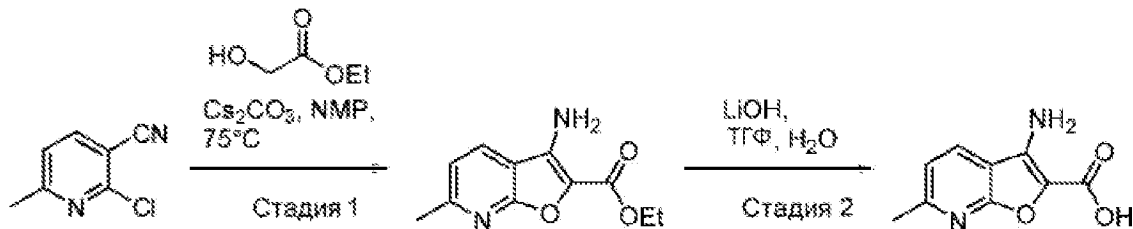
[00269] В реакторе высокого давления объемом 30 мл раствор 3-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (300 мг, 1,65 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (121 мг, 0,15 ммоль) и

$\text{Et}_3\text{N}$  (0,69 мл, 4,96 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) перемешивали в течение 48 ч при  $120^\circ\text{C}$  под давлением 50 атм.  $\text{CO}$  (г). После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ТСХ (элюирование 1:1  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) дала метил-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 206  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 3. 7-Этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновая кислота

[00270] Смесь метил-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилата (238 мг, 1,04 ммоль) и гидроксида натрия (206 мг, 5,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл воды. Значение pH смеси довели до 5 с помощью 2N  $\text{HCl}$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 30$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (неочищенное). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение 27. 3-Амино-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота



### Стадия 1. Этил-3-амино-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат

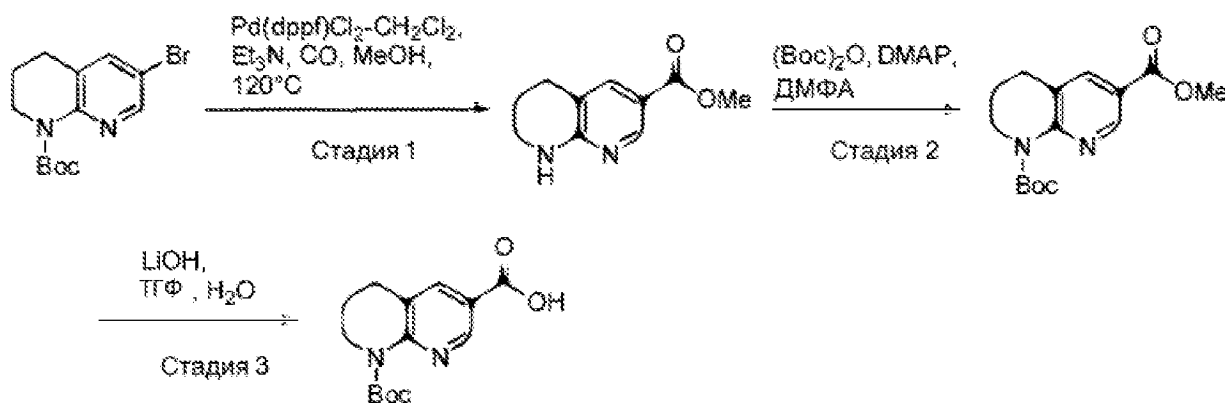
[00271] Раствор 2-хлор-6-метилникотинитрила (5 г, 32,77 ммоль), этил-2-гидроксиацетата (3,36 г, 32,28 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (32,2 г, 98,83 ммоль) в NMP (80 мл) перемешивали в течение ночи при  $75^\circ\text{C}$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) дала этил-3-амино-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат в виде розового твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 221  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 2. 3-Амино-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота

[00272] К раствору этил-3-амино-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (110 мг, 0,53 ммоль) в метаноле (1 мл) и ТГФ (1 мл) по каплям добавляли раствор  $\text{LiOH}$  (24 мг, 1,00 ммоль) в воде (0,5 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 8 с помощью 1N HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 30 мин) дала 3-амино-6-метилфуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновую кислоту в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, *m/z*): 193 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 28. 8-(трет-Бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота**



**Стадия 1. Метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат**

[00273] В реакторе высокого давления объемом 30 мл смесь трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (300 мг, 0,86 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,11 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1 мл) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 48 ч при 120°C под давлением 5 атм. CO (г). После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 EtOAc/петролейный эфир) с получением 0,15 г метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, *m/z*): 193 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 1-(трет-Бутил)-6-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1,6(2H)-дикарбоксилат**

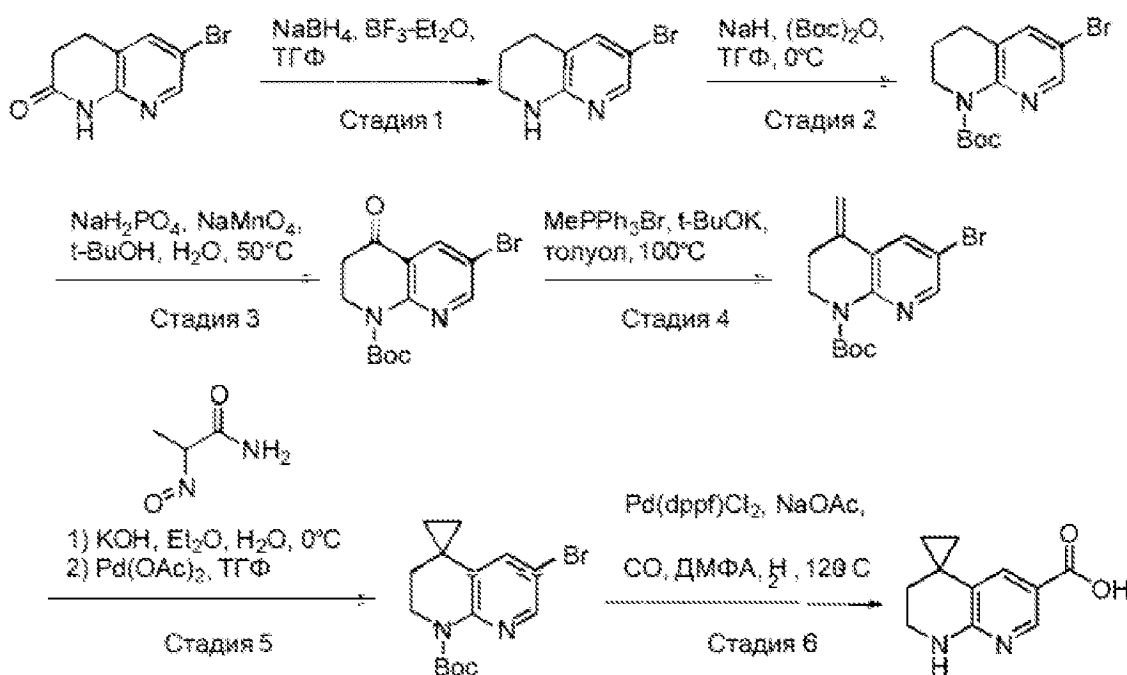
[00274] Раствор метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (110 мг, 0,52 ммоль), DMAP (126 мг, 1,03 ммоль) и (t-BuO)<sub>2</sub>O (227 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 5 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:8 EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-(трет-бутил)-6-метил-3,4-дигидро-1,8-

нафтиридин-1,6(2H)-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 293 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 8-(трет-Бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота**

[00275] Раствор 1-(трет-бутил)-6-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1,6(2H)-дикарбоксилата (280 мг, 0,86 ммоль) и LiOH (81 мг, 3,38 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,05% муравьиной кислоты), В: АСN; Градиент: от 0% В до 60% В за 40 мин) с получением 8-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 29. 2',3'-Дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-6'-карбоновая кислота**



**Стадия 1. 6-Бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин**

[00276] К раствору 6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-она (5,0 г, 21,80 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (4,18 г, 110,49 ммоль) в ТГФ (140 мл) по каплям добавляли BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (20 мл, 157,83 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Раствор 1N HCl (100 мл) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Значение pH смеси довели до 8 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-

бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридина в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 213, 215 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат**

[00277] К смеси гидроксида натрия (1,41 г, 58,76 ммоль, 60% дисперсия в масле) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор 6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридина (5,0 г, 22,53 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. К данной смеси затем добавляли раствор (Вос)<sub>2</sub>О (10,15 г, 46,51 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь нагревали до кипения в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (150 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 313, 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат**

[00278] К раствору трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,0 г, 6,13 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,92 г, 16,00 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и воде (15 мл) добавляли раствор NaMnO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O (6,13 г, 38,31 ммоль) в воде (5мл) по каплям при 50 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С. После охлаждения до комнатной температуры, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> добавляли, и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат разбавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 327, 329 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-6-бром-4-метилен-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат**

[00279] Раствор метилтрифенилфосфония бромиды (3,29 г, 9,21 ммоль) и t-BuOK (1М в ТГФ) (9,2 мл, 9,02 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100 °С. К реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,5 г, 4,40 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученный раствор выдерживали в течение 1 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиент от 1:100 до 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6-бром-4-метилен-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 325, 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. трет-Бутил-6'-бром-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-1'-карбоксилат**

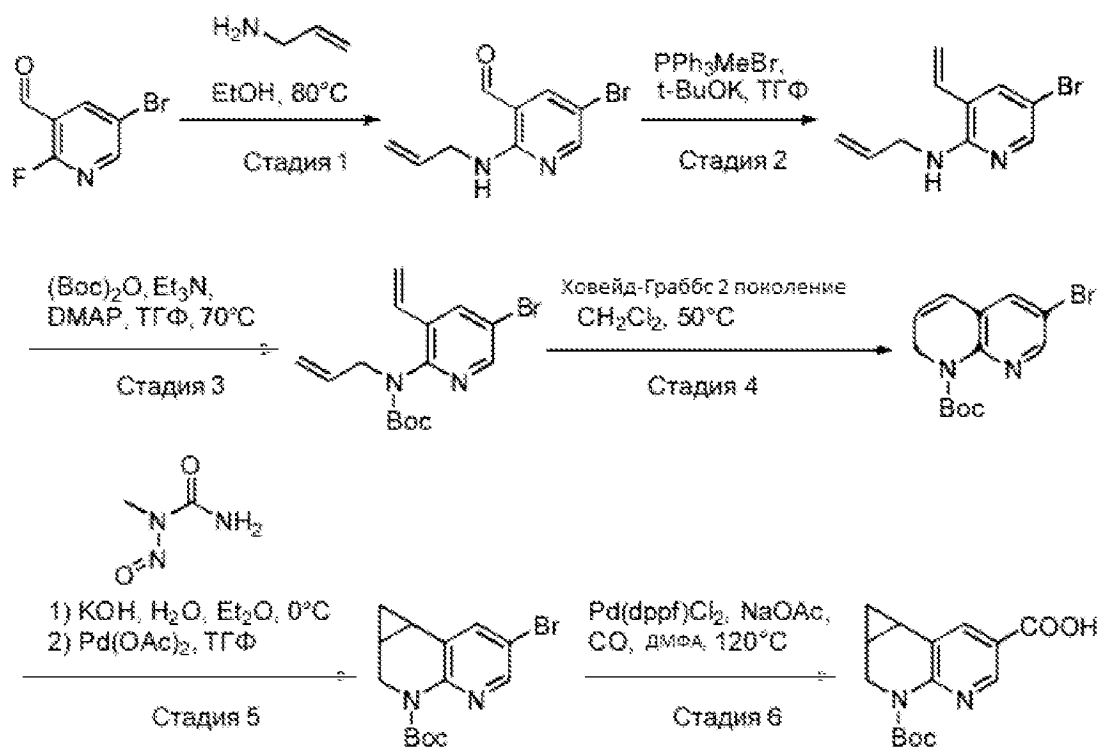
[00280] К раствору гидроксида калия (4,8 г, 85,55 ммоль) в воде (7,2 мл) добавляли раствор 2-нитрозопропанамида (3,76 г, 36,83 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана в Et<sub>2</sub>O. К раствору трет-бутил-6-бром-4-метилен-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (400 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор диазометана при 0°С с последующим добавлением смеси Pd(OAc)<sub>2</sub> (28 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6'-бром-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-1'-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 339, 341 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. 2',3'-Дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-6'-карбоновая кислота**

[00281] В реактор высокого давления объемом 30 мл, снабженный магнитной мешалкой, поместили смесь трет-бутил-6'-бром-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-1'-карбоксилата (140 мг, 0,40 ммоль), тригидрата ацетата натрия (167 мг, 1,23 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (6 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°С в атмосфере монооксида углерода под давлением 50 атм. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода, В: ACN; Градиент: от 0% В до 10% В в течение 10 мин) дала 2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-[1,8]нафтиридин]-6'-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 205 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 30. 3-(трет-Бутоксикарбонил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1Н-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновая кислота**





### Стадия 1. 2-(Аллиламино)-5-бромникотинальдегид

[00282] В две параллельные герметично закрытые пробирки объемом 30 мл в каждую помещали 5-бром-2-фторникотинальдегид (1,83 г, 9,0 ммоль), аллиламин (1,03 г, 18,0 ммоль) и этанол (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор выливали в 30 мл соляной кислоты (1N), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 EtOAc/петролейный эфир) дала 2-(аллиламино)-5-бромникотинальдегид в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 241, 243 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. N-Аллил-5-бром-3-винилпиридин-2-амин

[00283] Раствор метилтрифенилфосфония бромида (6,22 г, 17,42 ммоль) и трет-бутоксид калия (1,96 г, 17,42 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем раствор 2-(аллиламино)-5-бромникотинальдегида (2,10 г, 87,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли при комнатной температуре, и реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением 20 мл воды и экстрагировали ДХМ (3×40). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:20

EtOAc/петролейный эфир) дала N-аллил-5-бром-3-винилпиридин-2-амин в виде светло-желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 239, 241 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-аллил(5-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамат**

[00284] Раствор N-аллил-5-бром-3-винилпиридин-2-амина (590 мг, 2,47 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,62 г, 7,40 ммоль), триэтиламина (749 мг, 7,40 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (90 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали в течение ночи при 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь гасили добавлением 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:30 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-аллил(5-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 339, 341 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-6-бром-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат**

[00285] Раствор трет-бутил-аллил(5-бром-3-винилпиридин-2-ил)карбамата (600 мг, 1,77 ммоль) и дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](бензилиден)(трициклогексилфосфин)рутения(II) (катализатор Граббса 2-го поколения) (75 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение ночи при 50 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:20 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6-бром-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 311, 313 [M+H]<sup>+</sup>.

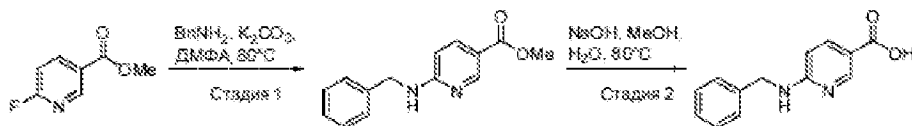
**Стадия 5. трет-Бутил-6-бром-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-карбоксилат**

[00286] К раствору гидроксида калия (5,68 г, 101,24 ммоль) в воде (8 мл) добавляли раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (2,98 г, 28,92 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (40 мл) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Затем органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана в Et<sub>2</sub>O. К раствору трет-бутил-6-бром-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (450 мг, 1,45 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли раствор диазометана в Et<sub>2</sub>O (40 мл) с последующим добавлением раствора Pd(OAc)<sub>2</sub> (32 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:50 до 1:20 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-6-бром-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 325, 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. 3-(трет-Бутоксикарбонил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновая кислота**

[00287] В реактор высокого давления объемом 30 мл помещали трет-бутил-6-бром-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,62 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,12 ммоль), NaOAc (151 мг, 1,85 ммоль), ДМФА (4,5 мл) и воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 120°C под давлением 50 атм. СО (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 30 мин) дала 3-(трет-бутоксикарбонил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновая кислота в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 291 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 31. 6-(Бензиламино)никотиновая кислота



#### Стадия 1. Метил-6-(бензиламино)никотинат

[00288] Смесь метил-6-фторпиридин-3-карбоксилата (1 г, 6,12 ммоль), фенилметанамина (1,38 г, 12,88 ммоль) и карбоната калия (2,67 г, 19,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили добавлением 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 3:10 EtOAc:петролейный эфир) дала метил-6-(бензиламино)никотинат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 243 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. 6-(Бензиламино)никотиновая кислота

[00289] Смесь метил 6-(бензиламино)никотината (500 мг, 1,86 ммоль), метанола (20 мл), воды (2 мл) и NaOH (165 мг, 4,13 ммоль) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл воды. Значение pH раствора доводили до 6 с помощью соляной кислоты (6 N). Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 6-(бензиламино)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 32. трет-Бутил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



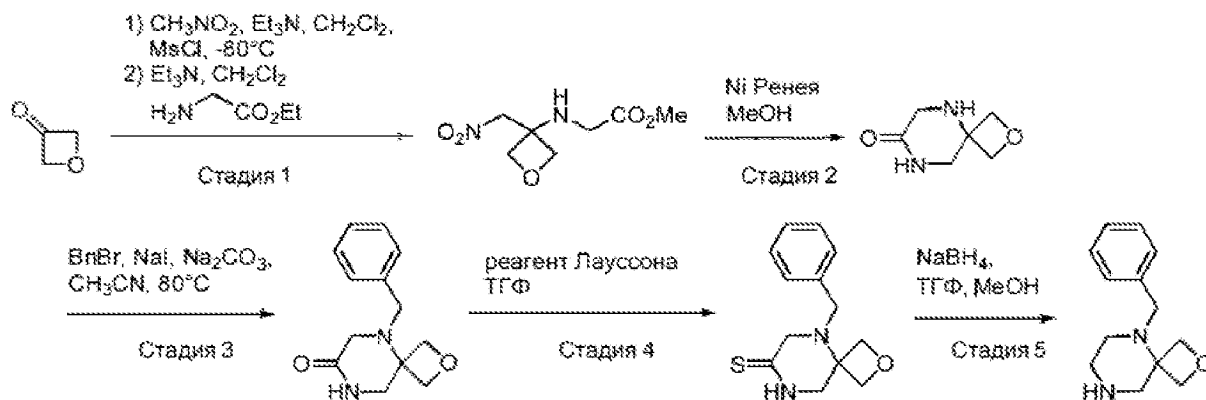
#### Стадия 1: трет-Бутил-7-бензил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-

**карбоксилат**

[00290] Раствор трет-бутил-7-бензил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (5 г, 14,94 ммоль) и DAST (12,2 г, 75,69 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 5:1 петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ ) дала 700 мг трет-бутил-7-бензил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2: трет-Бутил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат**

[00291] Смесь трет-бутил-7-бензил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (460 мг, 1,24 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (50 мг, 10%) в  $\text{EtOAc}$  (20 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере водорода. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD,  $19 \times 250$  мм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В:  $\text{ACN}$ ; Градиент: от 20% В до 45% В в течение 7 мин) с получением трет-бутил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 33. 5-Бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан****Стадия 1. Метил-2-(3-(нитрометил)оксетан-3-иламино)ацетат**

[00292] К раствору оксетан-3-она (5 г, 69,38 ммоль), нитрометана (5,93 г, 97,15 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,1 г, 13,28 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли раствор  $\text{MsCl}$  (10 г, 87,30 ммоль) в ДХМ (70 мл) при  $-80^\circ\text{C}$ . Перемешивание продолжали при  $-80^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 90 мин. Отдельно раствор гидрохлорида этилового эфира глицина (19,4 г, 139 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (21 г, 139 ммоль) в ДХМ (300 мл) оставляли вступать в реакцию при перемешивании в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученный раствор порциями добавляли в первую реакцию при  $-80^\circ\text{C}$ . После добавления реакцию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением 100 мл воды и экстрагировали  $2 \times 300$  мл ДХМ.

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% В до 50% В в течение 30 мин) дала метил-2-(3-(нитрометил)оксетан-3-иламино)ацетат в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 205 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 2-Окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-он**

[00293] Суспензию метил-2-(3-(нитрометил)оксетан-3-иламино)ацетата (8,5 г, 41,63 ммоль) и Ni Ренея (2 г) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% В до 80% В в течение 30 мин) дала 2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-он в виде красного твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 143 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 5-Бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-он**

[00294] Смесь 2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-она (4 г, 28,14 ммоль), (бромметил)бензола (12 г, 70,16 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,9 г, 197,18 ммоль) и NaI (10,5 г, 70,05 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дала 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-он в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 233 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 5-Бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-тион**

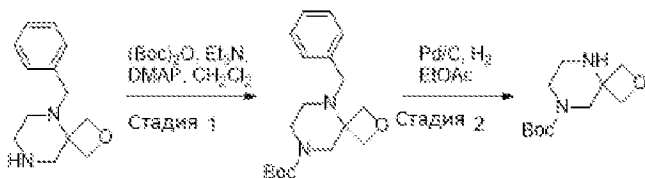
[00295] Раствор 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-она (2,9 г, 11,86 ммоль) и 2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитидифосфетан (реагент Лауссона) (2,44 г, 6,03 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение дополнительных 3 ч при 65 °С. Реакционную смесь затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-тион в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 249 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 5-Бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан**

[00296] Раствор 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-тиона (300 мг, 1,15 ммоль) и борогидрида натрия (412 мг, 11,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (15 мл) и перемешивали в течение дополнительных 14 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% В до 75% В в течение 30 мин) дала 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 219 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 34. трет-Бутил- 2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат**

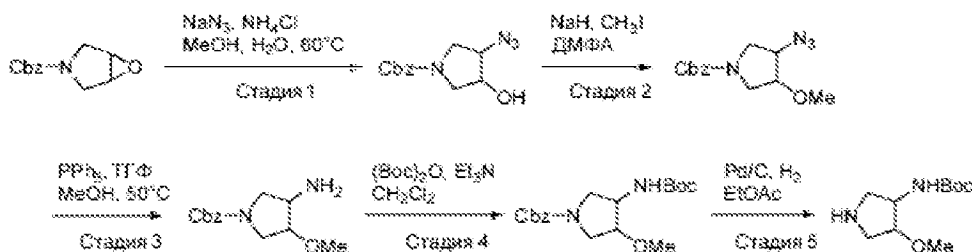


**Стадия 1. трет-Бутил-5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат** [00297] Раствор 5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонана, **Промежуточного соединения 31**, (200 мг, 0,82 ммоль), (Boc)<sub>2</sub>O (200 мг, 0,92 ммоль), Et<sub>3</sub>N (185 мг, 1,83 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (11 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:4 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 319 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат**

[00298] Смесь трет-бутил-5-бензил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилата (190 мг, 0,60 ммоль) и Pd/C (20 мг, 10%) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 35. трет-Бутил-N-(4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**



**Стадия 1. Бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00299] Раствор бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (5 г, 22,81 ммоль), NaN<sub>3</sub> (3 г, 46,15 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (1,23 г, 22,99 ммоль) в MeOH (60 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 65 °С. После охлаждения до комнатной температуры, значение pH доводили до 7-8 с помощью водн. 0,5N NaOH. Полученную

смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 2. Бензил-3-азидо-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

[00300] К раствору бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (4 г, 15,25 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли NaN (1,2 г, 60% дисперсия в масле) при < 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Иодметан (2,8 мл, 44,98 ммоль) добавляли, и перемешивание продолжали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-3-азидо-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 277 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 3. Бензил-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

[00301] Раствор бензил-3-азидо-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (2 г, 7,24 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (2,1 г, 8,01 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем в течение дополнительных 5 ч при 50 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% В до 80% В в течение 30 мин) дала бензил 3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 251 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 4. Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

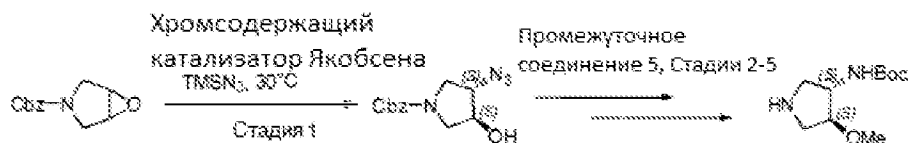
[00302] Раствор бензил- 3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,40 ммоль), Et<sub>3</sub>N (457 мг, 4,52 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (786 мг, 3,60 ммоль) в ТГФ (12 мл) и воде (12 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 5. трет-Бутил-N-(4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**

[00303] Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,57 ммоль) и Pd/C (200 мг, 10%) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOAc (3×10мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с

получением трет-бутил-N-(4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 217 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 36. трет-бутил-((3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**



**Стадия 1. Бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00304] К смеси бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (10 г, 44,70 ммоль) и (1R,2R)-(-)-[1,2-циклогександиамино-N,N'-бис(3,5-ди-*t*-бутилсалицилиден)]хромия (III) хлорида (хромсодержащий катализатор Якобсена) (682 мг, 1,08 ммоль) добавляли азидотриметилсилан (6,52 г, 56,59 ммоль) при 30 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 30 °С. Добавляли метанол (30 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 30 °С в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

[00305] Указанное в заголовке соединение получали согласно методикам получения промежуточного соединения 35, стадии 2, исходя из бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата. МС: (ИЭР, m/z): 277 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Бензил-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

[00306] Указанное в заголовке соединение получали согласно методикам получения промежуточного соединения 35, стадии 3, исходя из бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата. МС: (ИЭР, m/z): 251 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Бензил-(3S,4S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат**

[00307] Указанное в заголовке соединение получали согласно методикам получения промежуточного соединения 35, стадии 4, исходя из бензил-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата. МС: (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

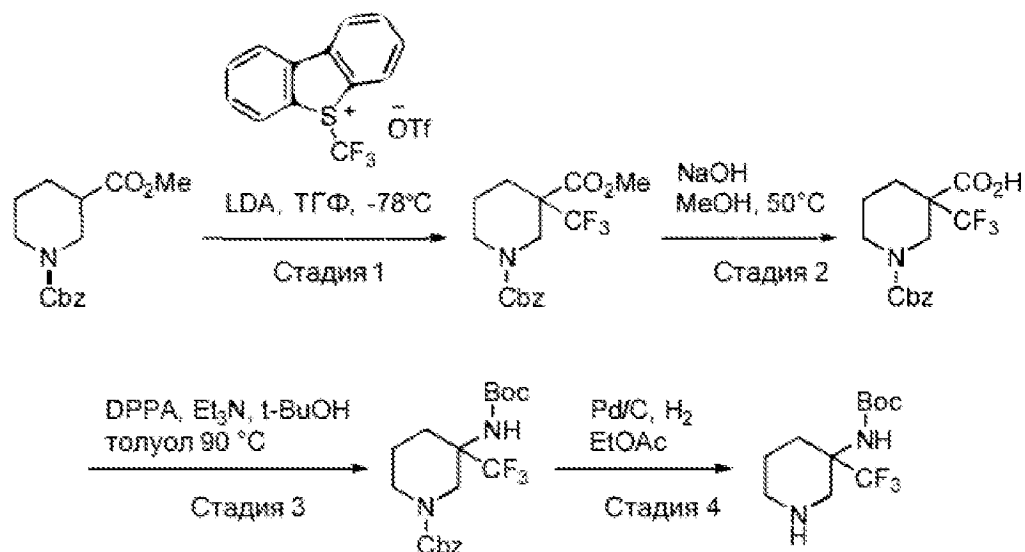
**Стадия 5. трет-бутил-((3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**

[00308] Указанное в заголовке соединение получали согласно методикам получения промежуточного соединения 35, стадии 5, исходя из бензил-(3S,4S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата. МС: (ИЭР, m/z): 217 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 37. трет-Бутил-3-(трифторметил)пиперидин-3-**



## илкарбамат

**Стадия 1. 1-Бензил-3-метил-3-(трифторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат**

[00309] К раствору 1-бензил 3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (2,0 г, 7,14 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли LDA (2,0 М в ТГФ) (10,8 мл, 21,66 ммоль) по каплям при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После того, как раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли S-(трифторметил)добензотиофения трифторметансульфонат (4,35 г, 10,81 ммоль). После добавления полученному раствору дают возможность прореагировать при перемешивании еще в течение 2 ч при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем гасили добавлением 30 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 70$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:4  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) дала 1-бензил 3-метил-3-(трифторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат в виде желтого масла. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. 1-((Бензилокси)карбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-карбоновая кислота**

[00310] Раствор 1-бензил-3-метил-3-(трифторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (310 мг, 0,83 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и водн. 1N  $\text{NaOH}$  (2,7 мл, 2,70 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 5 мл воды. Значение рН раствора довели до 3-4 с помощью 6N  $\text{HCl}$ . Собранные фильтрацией твердые вещества с получением 1-((бензилокси)карбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3. Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат**

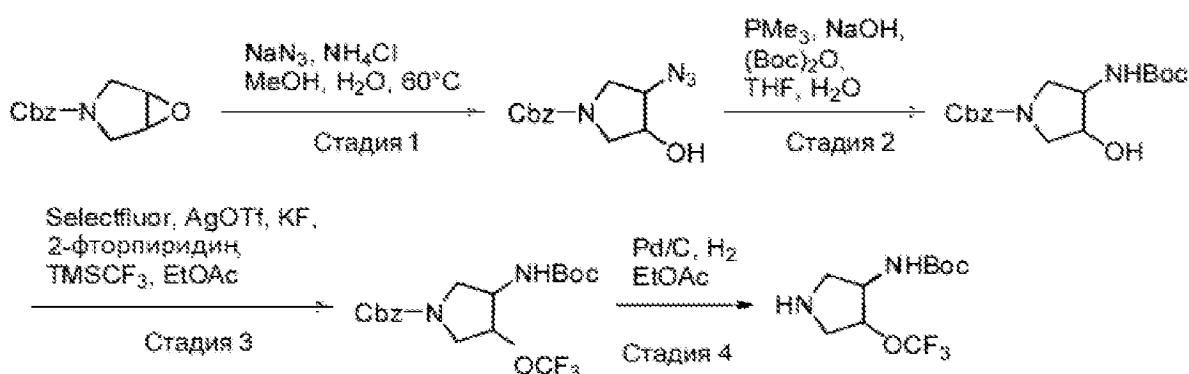
[00311] Раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,76 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (229 мг, 2,26 ммоль) и DPPA (415 мг, 1,51 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . трет-Бутанол (279 мг, 3,76

ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:10 до 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 403 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-(3-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамат**

[00312] Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль) и Pd/C (10 мг, 10%) в EtOAc (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(3-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 269 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 38. трет-Бутил-(4-(трифторметокси)пирролидин-3-ил)карбамат**



**Стадия 1. Бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00313] Раствор бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (5 г, 22,81 ммоль), NaN<sub>3</sub> (3 г, 46,15 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (1,23 г, 22,99 ммоль) в MeOH (60 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 65 °С. После охлаждения до комнатной температуры, значение pH довели до 7-8 с помощью водн. 0,5N NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00314] Раствор бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (6 г, 22,88 ммоль), водн. 1 N NaOH (46 мл, 46 ммоль), PMe<sub>3</sub> (1M в ТГФ) (70 мл, 70 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (15,0 г, 68,73 ммоль) в ТГФ (228 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной

температуре. Реакционную смесь разбавляли 50 мл воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 70% В за 40 мин) дала бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

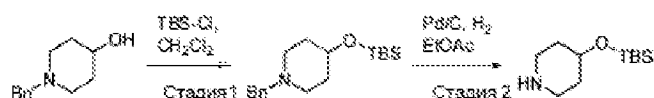
**Стадия 3. Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(трифторметокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00315] Раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1 г, 2,97 ммоль), Selectfluor® (5,26 г, 14,85 ммоль),  $\text{AgOTf}$  (7,6 г, 29,7 ммоль), KF (1,72 г, 29,61 ммоль), 2-фторпиридина (2,88 г, 29,66 ммоль) и TMS- $\text{CF}_3$  (4,22 г, 29,68 ммоль) в EtOAc (14 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 80% В в течение 40 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(трифторметокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 4. трет-Бутил-(4-(трифторметокси)пирролидин-3-ил)карбамат**

[00316] Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(трифторметокси)пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,47 ммоль) и Pd/C (20 мг, 10%) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(4-(трифторметокси)пирролидин-3-ил)карбамата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 39. 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин**



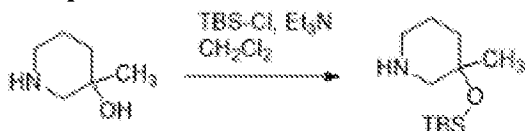
**Стадия 1. 1-Бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин**

[00317] Раствор 1-бензилпиперидин-4-ола (1 г, 5,23 ммоль), имидазола (712 мг, 10,46 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорида (867 мг, 5,75 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем разбавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала 1-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. 4-(трет-Бутилдиметилсилилокси)пиперидин**

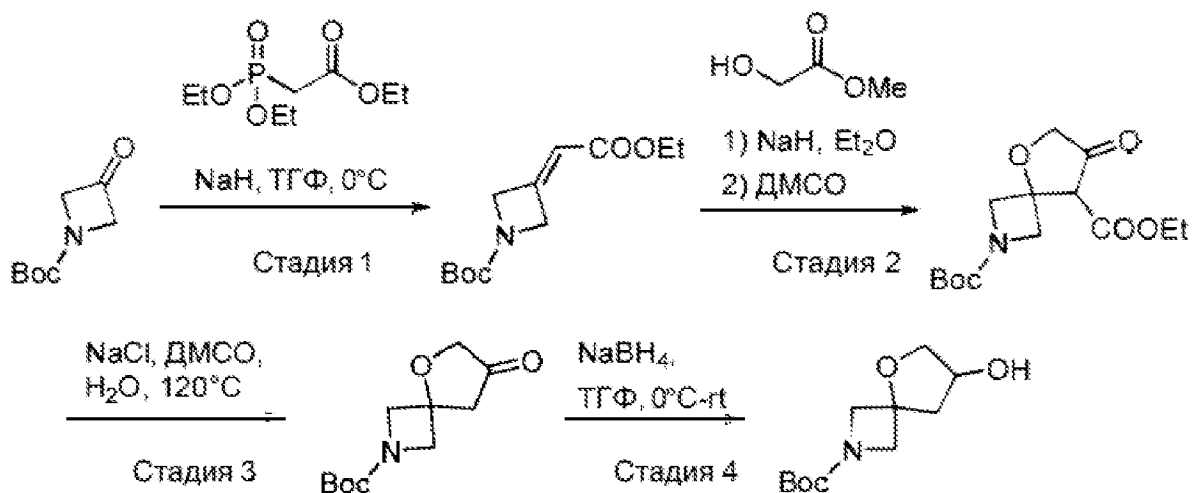
[00318] Смесь 1-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидина (500 мг, 1,64 ммоль) и Pd/C (50 мг, 10%) в EtOAc (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидина в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 216 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 40. 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпиперидин**



[00319] Раствор 3-метилпиперидин-3-ола (500 мг, 3,91 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорида (497 мг, 3,30 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (837 мг, 8,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:20 до 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпиперидин в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 230 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 41. трет-Бутил-7-гидрокси-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат**



**Стадия 1. трет-Бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат**

[00320] К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (26,2 г, 116,86 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли NaH (4,68 г, 117,01 ммоль, 60% дисперсия в масле) порциями при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (10 г, 58,41 ммоль) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили

добавлением 30 мл смесью воды/льда. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 242 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: 2-(трет-Бутил) 8-этил 7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат**

[00321] К раствору NaN (1,2 г, 30,00 ммоль, 60% дисперсия в масле) в Et<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли метил-2-гидроксиацетат (2,69 г, 29,86 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 мл ДМСО и добавляли трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат (6 г, 24,87 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 4-5 с помощью соляной кислоты (1N). Полученную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:10 до 1:5 EtOAc/петролейный эфир) дала 2-(трет-бутил) 8-этил-7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 300 [M+H]<sup>+</sup>.

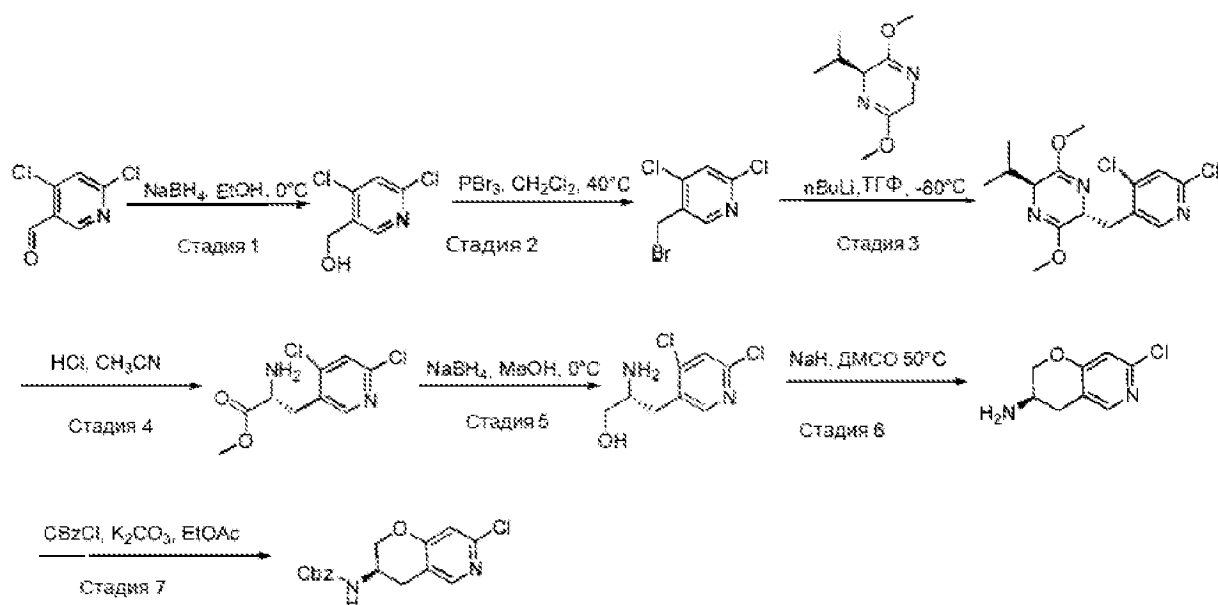
**Стадия 3. трет-Бутил-7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат**

[00322] Раствор 2-(трет-бутил)-8-этил-7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (4 г, 13,4 ммоль) и NaCl (1,33 г, 22,76 ммоль) в ДМСО/воде (10:1, 20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь погасили 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 228 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-7-гидрокси-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат**

[00323] К раствору трет-бутил-7-оксо-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (1,1 г, 4,84 ммоль) в ТГФ (8 мл) порциями добавляли NaN (276 мг, 7,49 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили 50 мл смесью воды/льда. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,5% ТФУ), В: АСN; Градиент: от 0% до 50% В в течение 35 мин) дала трет-бутил-7-гидрокси-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 230 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 42. Бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-c]пиридин-3-ил)карбамат**



### Стадия 1. (4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метанол

[00324] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,6-дихлорникотинальдегид (8 г, 43,18 ммоль) и этанол (200 мл).  $\text{NaBH}_4$  (5,2 г, 141,21 ммоль) порциями добавляли при  $0^\circ\text{C}$ . Затем полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $3 \times 300$  мл), и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением ((4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 178 180  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 2. 5-(Бромметил)-2,4-дихлорпиридин

[00325] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанол (5 г, 26,68 ммоль), ДХМ (100 мл) и  $\text{PBr}_3$  (7,7 г, 28,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $40^\circ\text{C}$  на масляной бане. После охлаждения до  $25^\circ\text{C}$  реакционную смесь затем гасили добавлением воды (120 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $2 \times 150$  мл), и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:30 этилацетат/петролейный эфир) с получением 5-(бромметил)-2,4-дихлорпиридина в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 240, 242, 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 3. (2R,5S)-2-((4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин

[00326] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (2S)-3,6-диметокси-2-(пропан-2-

ил)-2,5-дигидропиразин (3 г, 15,47 ммоль) и ТГФ (200 мл). Раствор n-BuLi в н-гексане (2,5 М) (9,8 мл, 24,5 ммоль) добавляли при  $-80^{\circ}\text{C}$  в бане с жидким азотом. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-80^{\circ}\text{C}$  в бане с жидким азотом. Затем добавляли раствор 5-(бромметил)-2,4-дихлорпиридина (4,7 г, 18,53 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученному раствору давали прореагировать при перемешивании в течение дополнительного 1 ч, поддерживая температуру  $-80^{\circ}\text{C}$  на бане с жидким азотом. Реакционную смесь затем гасили добавлением 120 мл хлорида аммония (насыщ. водн.). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $2 \times 150$  мл), и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением (2R,5S)-2-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-3,6-диметокси-5-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразина в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 344, 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Метил-(2R)-2-амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноат**

[00327] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (2R,5S)-2-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-3,6-диметокси-5-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразин (3,5 г, 9,66 ммоль), соляную кислоту (0,3М) (70 мл) и АСН (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем гасили добавлением 100 мл гидрокарбоната натрия (насыщ. водн.). Полученную смесь экстрагировали  $2 \times 150$  мл ДХМ, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2R)-2-амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 249, 251 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. (2R)-2-Амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ол**

[00328] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-(2R)-2-амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноат (1,5 г, 5,72 ммоль) и метанол (50 мл). NaBH<sub>4</sub> (690 мг, 18,24 ммоль) порциями добавляли при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $2 \times 50$  мл), и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 метанол/ДХМ) с получением (2R)-2-амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 221, 223 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. (R)-7-Хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-c]пиридин-3-амин**

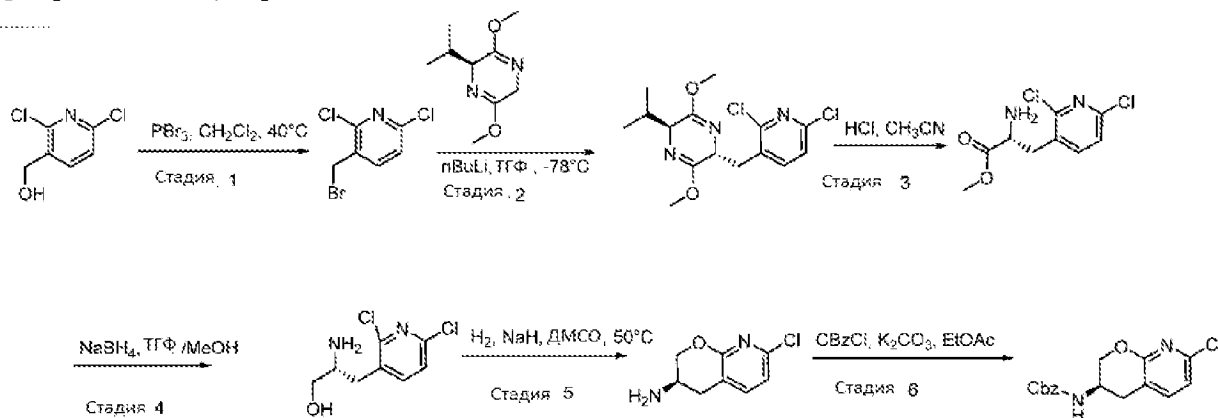
[00329] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (2R)-2-амино-3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ол (1 г, 4,30 ммоль), гидрид натрия (271 мг, 6,78 ммоль, 60%) и ДМСО (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при  $50^{\circ}\text{C}$  на масляной бане. После охлаждения до  $25^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $2 \times 30$  мл), и органические слои объединяли,

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 30% В в течение 30 мин). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением (R)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-амина в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 185, 187 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. Бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)карбамат**

[00330] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (R)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-амин (500 мг, 2,57 ммоль, этилацетат (15 мл, 153,23 ммоль), воду (15 мл), бензилхлорформат (558 мг, 3,27 ммоль) и карбонат калия (751 мг, 5,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 319, 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 43. Бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-в]пиридин-3-ил)карбамат**



**Стадия 1. 3-(Бромметил)-2,6-дихлорпиридин**

[00331] В 3-х горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (2,6-дихлорпиридин-3-ил)метанол (10 г, 56,17 ммоль), ДХМ (200 мл) и PBr<sub>3</sub> (15,3 г, 56,52 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 40°C на масляной бане. Значение pH раствора довели до 7 с помощью NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (насыщ. водн.). Полученную смесь экстрагировали 3×200 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:10 до 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением 3-(бромметил)-2,6-дихлорпиридина в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 240, 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>.



**Стадия 2. (2R,5S)-2-((2,6-Дихлорпиридин-3-ил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин**

[00332] В две 3-х круглодонные колбы объемом 250 мл, продуваемые и поддерживаемые в инертной атмосфере азота, помещали (2S)-3,6-диметокси-2-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразин (2 г, 10,86 ммоль) и ТГФ (15 мл). Далее следовало добавление бутиллития (2,5 М) (6,5 мл, 16,25 ммоль) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. К нему добавляли 3-(бромметил)-2,6-дихлорпиридин (2,62 г, 10,88 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 1 ч при -78°С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 5 мл NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (насыщенный), и смесь разбавляли 10 мл H<sub>2</sub>O. Полученную смесь из двух партий объединяли и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1/5 этилацетат/петролейный эфир) с получением (2R,5S)-2-((2,6-дихлорпиридин-3-ил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 344, 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Метил-(R)-2-амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноат**

[00333] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали (2R,5S)-2-((2,6-дихлорпиридин-3-ил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин (5,4 г, 16,35 ммоль), ацетонитрил (100 мл) и соляную кислоту (0,3 N) (157 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 24 °С. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:5 до 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-(R)-2-амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 249, 251 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (R)-2-Амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ол**

[00334] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-(R)-2-амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропаноат (3,2 г, 12,85 ммоль), метанол (15 мл), ТГФ (60 мл) и NaBH<sub>4</sub> (1,46 г, 39,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 24 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 5 мл воды. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:20 метанол/ДХМ) с получением (R)-2-амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ола в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 221, 223 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. (R)-7-Хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-амин**

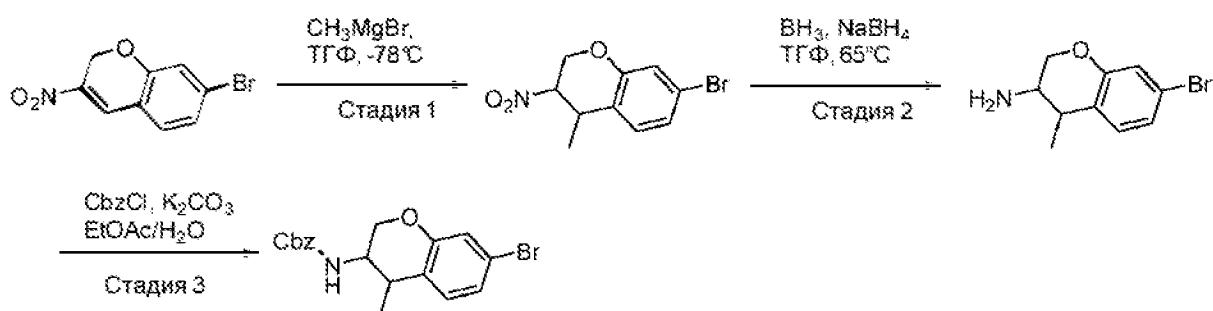
[00335] В круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную водородным баллоном, помещали (R)-2-амино-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ол (2,6 г, 11,76 ммоль) и ДМСО (30 мл). Далее следовало добавление гидрида натрия (706 мг, 29,42

ммоль, 60%) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 24°С в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение ночи при 50 °С. После охлаждения до 25°С реакционную смесь затем гасили добавлением 60 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×60 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 30% В в течение 30 мин). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением (R)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-амина в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 185, 187 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)карбамат**

[00336] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-амин (1,3 г, 6,34 ммоль), этилацетат (15 мл), воду (10 мл), карбонат калия (1,95 г, 14,11 ммоль) и бензилхлорформиат (1,44 г, 8,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×30 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией из петролейного эфира. Собранные фильтрацией твердые вещества с получением бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 319, 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00337] Промежуточное соединение 44. трет-Бутил-4-[(3R)-3-[[бензилокси)карбонил]амино]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат**



**Стадия 1. 7-Бром-4-метил-3-нитро-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран**

[00338] К раствору 7-бром-3-нитро-2H-хромена (2,2 г, 8,59 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (1 М в ТГФ) (13 мл, 13,00 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на

силикагеле (элюирование 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением 7-бром-4-метил-3-нитро-3,4-дигидро-2Н-1-бензопирана в виде желтого масла. ГХМС: (ИЭР, m/z): 271, 273 [M+H]<sup>+</sup>.

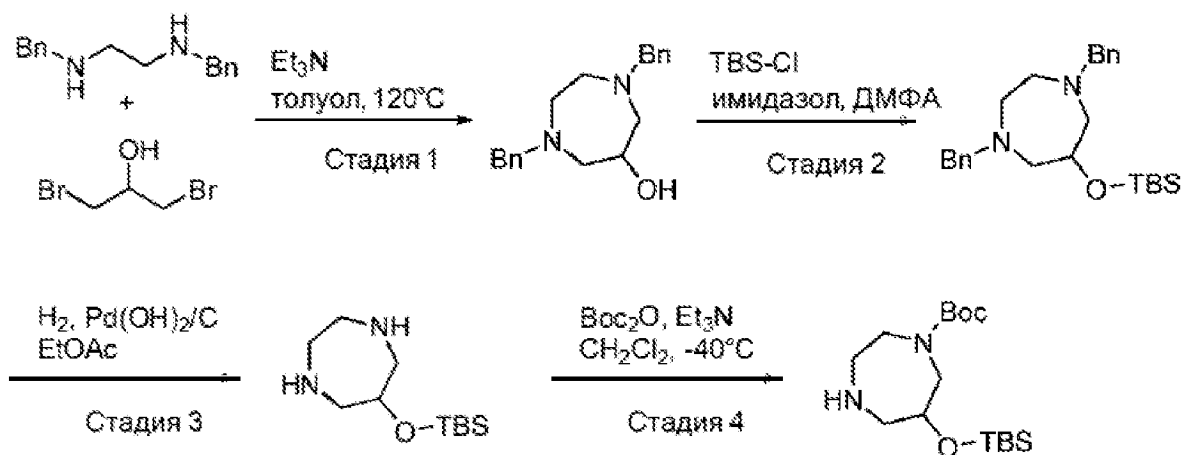
### Стадия 2. 7-Бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-амин

[00339] К раствору ВН<sub>3</sub>-ТГФ (1М) (40 мл, 40,00 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (1,26 г, 33,30 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли 7-бром-4-метил-3-нитро-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (900 мг, 3,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч при 75 °С. Затем добавляли метанол (40 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 80 °С. После охлаждения до 25°С растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли 50 мл льда/воды. Полученную смесь экстрагировали 3×50 этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), В: АСН; Градиент: от 0% В до 40% в течение 45 мин) с получением 7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-амина в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. Бензил-N-(7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил) карбамат

[00340] Раствор 7-бром-4-метил-3,4-дигидро- 2Н-1-бензопиран-3-амина (500 мг, 2,07 ммоль) и CbzCl (423 мг, 2,48 ммоль) в этилацетате (8 мл) и раствор карбоната калия (567 мг, 4,10 ммоль) в воде (8 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученный раствор разбавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением бензил-N-(7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 376, 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 45. трет-Бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат



**Стадия 1. 1,4-Дибензил-1,4-дiazепан-6-ол**

[00341] Раствор 1,3-дибромпропан-2-ола (12,37 г, 56,77 ммоль), бензил(2-(бензиламино)этил)амина (13,56 г, 56,42 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (17,17 г, 169,68 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали в течение 48 ч при 120 °С. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь затем гасили добавлением 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 2×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением 1,4-дибензил-1,4-дiazепан-6-ола в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 297 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 1,4-Дибензил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан**

[00342] Раствор 1,4-дибензил-1,4-дiazепан-6-ола (2,0 г, 6,61 ммоль), имидазола (900 мг, 13,22 ммоль) и TBS-Cl (1,2 г, 7,96 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 2×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением 1,4-дибензил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепана в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 411 [M+H]<sup>+</sup>.

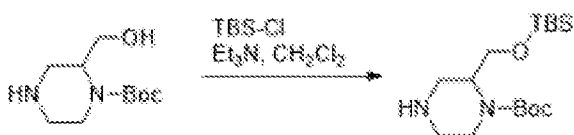
**Стадия 3. 6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан**

[00343] Смесь 1,4-дибензил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепана (1,5 г, 3,47 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (20 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 28 ч при 20 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепана в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 231 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат**

[00344] Раствор 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепана (1,2 г, 4,95 ммоль), Вос<sub>2</sub>O (700 мг, 3,21 ммоль) и триэтиламина (500 мг, 4,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при -40 °С на бане сухой лед/этанол и перемешивали в течение дополнительных 1 ч при 20 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 40 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 2×40 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 метанол/ДХМ) с получением трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 331 [M+H]<sup>+</sup>.

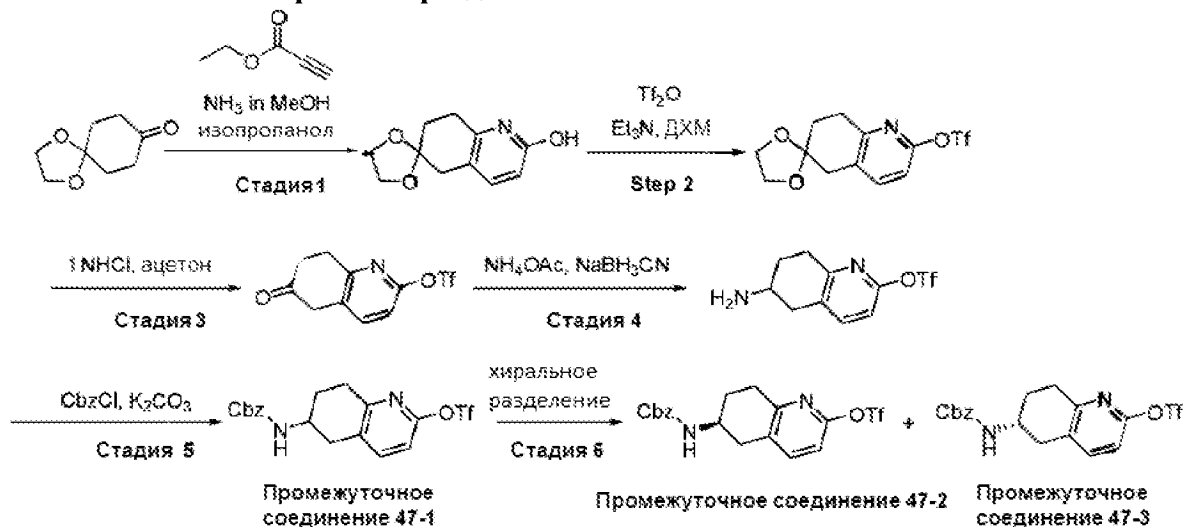
**Промежуточное соединение 46. трет-Бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат**



[00345] К раствору трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 4,39 ммоль) и триэтиламина (1,53 мл, 10,98 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (693 мг, 4,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 20 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 20:1 этил ДХМ/метанол) с получением трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 47-1. Бензил-N-[2-((трифторметан)сульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**  
**Промежуточное соединение 47-2. Бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**  
**Промежуточное соединение 47-3. Бензил-N-[(6R)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

#### Способ 1: Хиральное разделение



#### Стадия 1. 7',8'-Дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-ол

[00346] Раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (50,0 г, 320 ммоль), этилпроп-2-иноата (68 мл, 672 ммоль) и раствор  $\text{NH}_3$  в MeOH (230 мл, 7M) в изoproпаноле (1,3 л) перемешивали в течение 14 ч при 130 °С. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Собранные фильтрацией твердые вещества. Фильтр-прессную лепешку промывали 2×30 мл петролейным эфиром и сушили в вакууме с получением 7',8'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-ола в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 208 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 7',8'-Дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-илтрифторметансульфонат**

[00347] К раствору 7',8'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-ола (24,0 г, 116 ммоль) и триэтиламина (64,4 мл, 464 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (58,4 мл, 347 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 3:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением 7',8'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-илтрифторметансульфоната в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 340 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. 6-Оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфонат**

[00348] Раствор 7',8'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,6'-хинолин]-2'-илтрифторметансульфоната (35,0 г, 103 ммоль) и соляной кислоты (206 мл, 1N) в ацетоне (300 мл) перемешивали в течение 1 ч при 75 °С. Смесь охлаждали до 20 °С. Ацетон концентрировали в вакууме. Значение pH остатка довели до 7-8 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (насыщ., водн.). Полученную смесь экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией из 100 мл смеси растворителей этилацетата и петролейного эфира (10:1) с получением 6-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфоната в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 296 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 6-Амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфонат**

[00349] Смесь 6-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфоната (16,0 г, 54,2 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (50,1 г, 650 ммоль) в метаноле (250 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. NaBH<sub>3</sub>CN (4,10 г, 65,2 ммоль) порциями добавляли при 10 °С. Полученную смесь оставляли вступать в реакцию в течение 13 ч при 20 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды/льда. Растворитель концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 100 мл соляной кислоты (1N). Полученную смесь экстрагировали 2×100 мл ДХМ. Значение pH водной фазы довели до 10 с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насыщ. водн.). Водную фазу экстрагировали 4×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфоната в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 297 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Бензил-N-[2-[(трифторметан)сульфонилокси]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00350] Смесь 6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфоната (12,0 г, 40,5 ммоль), карбоната калия (14,0 г, 101 ммоль) и CbzCl (7,4 мл, 52,8 ммоль) в этилацетате (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 100 мл воды/льда. Смесь экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

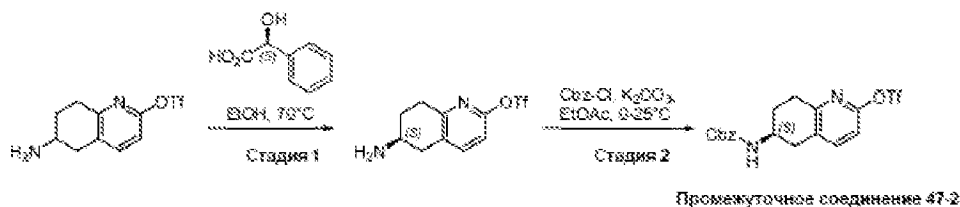
концентрировали в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией из 80 мл смеси растворителей этилацетата и петролейного эфира (10:1) с получением бензил-N-[2-[(трифторметан)сульфонилокси]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 431 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат и бензил-N-[(6R)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат**

[00351] Рацемат бензил-N-[2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-1**) (7,00 г, 16,3 ммоль,) разделяли СФХ (Колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: CO<sub>2</sub>: 55% и В: MeOH: 45%; Скорость потока: 150 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=4,23 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. И второй элюируемый изомер (RT=5,16 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-N-[(6R)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-3**) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z) для обоих изомеров: 431 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 47-2. Бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат**

**Способ 2: Хиральное разделение**



**Стадия 1. (S)-6-Амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфонат**

[00352] Раствор 6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфоната (183 г, 525,65 ммоль) и L-(-)-миндальной кислоты (39,99 г, 262,83 ммоль) в EtOH (1830 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь оставляли медленно охлаждаться до 25°C и перемешивали в течение в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением хиральной соли в виде белого твердого вещества. Соль растворяли в H<sub>2</sub>O (350 мл), и значение pH водной фазы доводили до 12-14 с помощью NaOH (1 N, водн.). Водную фазу экстрагировали EtOAc (500 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением свободного основания хирального амина (S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфоната в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц,

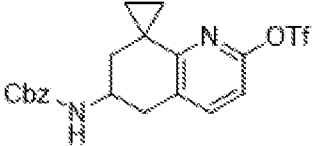
1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,97-2,81 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,61-2,58 (м, 2H), 1,64-1,59 (м, 1H).

**Стадия 2. Бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00353] К раствору (S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтрифторметансульфоната (48,0 г, 162,02 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,98 г, 405,04 ммоль) в EtOAc (480 мл) по каплям добавляли CbzCl (35,93 г, 210,62 ммоль, 29,94 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. Затем реакцию гасили водой/льдом (150 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (350 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (200 мл) при 20 °С. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде бледно-розового твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 431 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 6H), 5,04 (с, 2H), 3,82 (м, 1H), 3,08 (дд, J=16,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,76-2,72 (м, 1H), 2,02-2,00 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H).

[00354] Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 7 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 47-1.

**Таблица 7:**

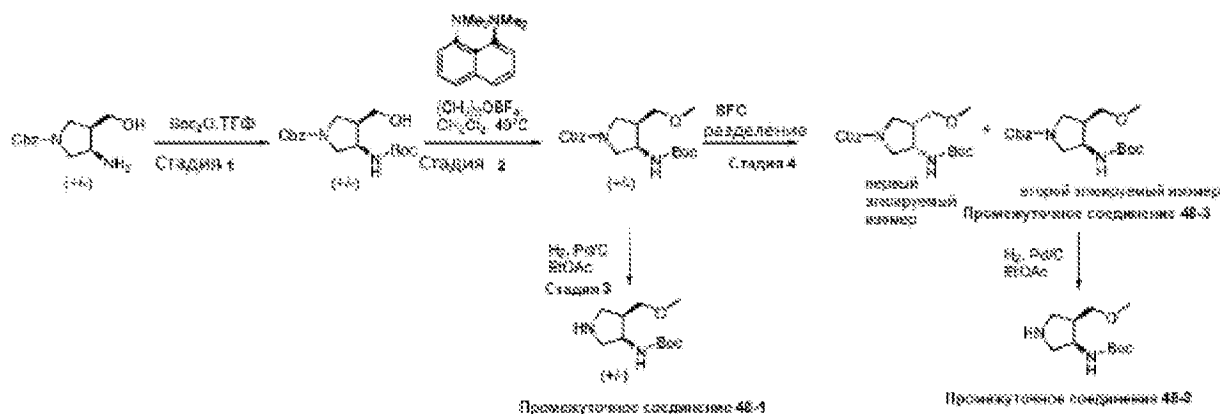
| Номер промежуточного соединения | Структура и наименование  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 47-4 <sup>1</sup>               |  <p>бензил-N-[2'-(трифторметансульфонилокси)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хинолин]-6'-ил]карбамат</p> | 457                         |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 используемый кетон представлял собой 6,9-диоксаспиро[2,1,4<sup>5</sup>,3<sup>3</sup>]додекан-12-он, который получали следующим методом: (2-хлорэтил)диметилсульфония иодид (88,0 г, 347 ммоль) медленно добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (60,0 г, 384 ммоль) и t-BuOK (88,0 г, 784 ммоль) в t-BuOH (1,50 л) в течение 4 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Твердые вещества фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (400 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×400 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и



концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением 6,9-диоксадиспиро[2,1,4<sup>5</sup>,3<sup>3</sup>]додекан-12-она в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 183 [M+H]<sup>+</sup>.

|  |                   |              |                                 |
|--|-------------------|--------------|---------------------------------|
| <b>Промежуточное</b>   | <b>соединение</b> | <b>48-1.</b> | <b>цис-трет-Бутил-N-[4-</b>     |
| <b>(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат;</b>                         |                   |              |                                 |
| <b>Промежуточное</b>   | <b>соединение</b> | <b>48-2.</b> | <b>трет-Бутил-N-[(3R,4R)-4-</b> |
| <b>(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат и</b>                        |                   |              |                                 |
| <b>Промежуточное</b>   | <b>соединение</b> | <b>48-3.</b> | <b>Бензил-(3R,4R)-3-[[трет-</b> |
| <b>бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат</b> |                   |              |                                 |



**Стадия 1. цис-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00355] Раствор цис-бензил-3-амино-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 7,99 ммоль), Et<sub>3</sub>N (2,13 мл, 23,7 ммоль) и (Hoc)<sub>2</sub>O (2,20 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. цис-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00356] Раствор тетрафторборат триметилоксония (1,50 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1,8-бис(диметиламино)нафталина (2,20 г, 10,3 ммоль) и цис-бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,20 г, 6,09 ммоль) в ДХМ (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 40 °С. рН смеси доводили до 4-6 с помощью HCl (3N, водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1

этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-бензил 3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. цис-трет-Бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00357] Смесь цис-бензил-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,74 ммоль) и палладия на угле (1,00 г, 10%) в этилацетате (50 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 48-1**) в виде желтого масла (неочищенное). МС (ИЭР, m/z): 231 [M+H]<sup>+</sup>.

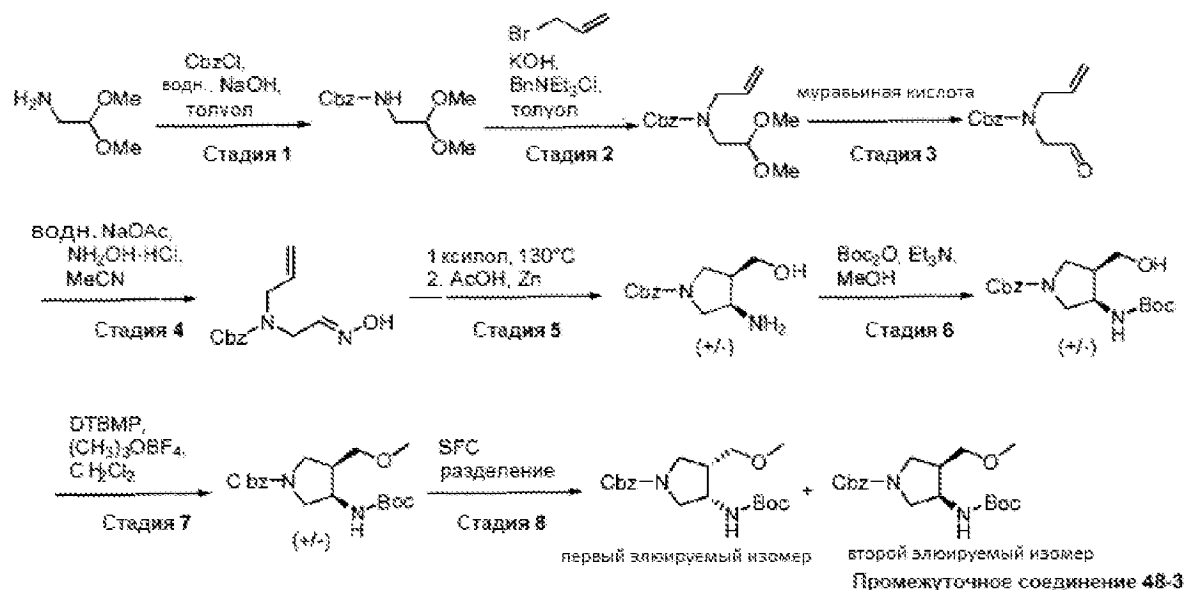
**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3R,4R)-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00358] Рацемат цис-бензил-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата разделяли на его энантиомеры с помощью СФХ (Колонка: Chiralpak IA-SFC, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: CO<sub>2</sub>: 70% и В: MeOH (содержащий 2 mM NH<sub>3</sub> в MeOH): 30%; Скорость потока: 150 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=3,91 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-(3S,4S)-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. Второй элюируемый изомер (RT=5,04 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-(3R,4R)-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 48-3**) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

[00359] Смесь бензил-(3R,4R)-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 48-3**) (0,800 г, 2,20 ммоль) и палладия на угле (0,800 г, 10%) в этилацетате (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3R,4R)-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 48-2**) в виде желтого масла (неочищенное). МС (ИЭР, m/z): 231 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 48-3. Бензил-(3R,4R)-3-[[трет-бутокси)карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

**Способ 2:**



### Стадия 1. Бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)карбамат

[00360] К раствору 2,2-диметоксиэтан-1-амина (1600 г, 15,22 моль) в толуоле (8 л) добавляли раствор NaOH (858 г, 21,45 моль) в воде (4,42 л). Далее следовало добавление CbzCl (2598 г, 15,23 моль) по каплям при перемешивании при  $<20$  °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли и промывали 3×5 л солевого раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)карбамата в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2. Бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат

[00361] К раствору бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)карбамата (1700 г, 7,10 моль), KOH (1755 г, 31,28 моль) и хлорида бензилтриэтиламмония (32,37 г, 142,1 ммоль) в толуоле (7,82 л) добавляли 3-бромпроп-1-ен (1117,4 г, 9,24 моль) по каплям при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Синтезы двух партий проводили параллельно. Затем реакцию погасили добавлением 10 л воды. Полученный раствор экстрагировали 2×7 л толуола, и органические слои объединяли. Органическую фазу промывали 2×10 л солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата в виде бледно-желтого масла.

### Стадия 3. Бензил-N-(2-оксоэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат

[00362] Раствор бензил-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата (3900 г, 13,96 моль) в 88% муравьиной кислоты (5460 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 л этилацетата, промывали 4×10 л солевого раствора. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением бензил-N-(2-оксоэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата в виде коричневого масла.

**Стадия 4. Бензил-N-[2-(гидроксиимино)этил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат**

[00363] К раствору бензил-N-(2-оксоэтил)-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата (1700 г, 7,29 моль) и  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (638 г, 9,18 моль) в  $\text{ACN}$  (9,52 л) добавляли раствор  $\text{NaOAc}$  (669 г, 8,16 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (4,96 л). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Синтезы двух партий проводили параллельно. Полученную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали  $3 \times 10$  л этилацетата, и органические слои объединяли. Органическую фазу промывали  $3 \times 5$  л солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:9  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) с получением бензил-N-[2-(гидроксиимино)этил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата в виде бесцветного масла.

**Стадия 5. цис-Бензил-3-амино-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00364] Раствор бензил-N-[2-(гидроксиимино)этил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата (1200 г, 4,83 моль) и ксилола (6 л) перемешивали в течение ночи при  $130^\circ\text{C}$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли  $\text{HOAc}$  (6 л). Затем  $\text{Zn}$  (1200 г, 18,35 моль) добавляли к данной смеси при  $15^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре на водяной бане. Синтезы двух партий проводили параллельно. Партии объединяли и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ксилолом. Объединенный фильтрат разбавляли 20 л воды. Смесь экстрагировали ксилолом ( $4 \times 5$  л). Водную фазу концентрировали в вакууме. Значение pH остатка довели до 9-10 насыщенным карбонатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали 5 л ТГФ и концентрировали в вакууме с получением цис-бензил-3-амино-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла.

**Стадия 6. цис-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00365] К раствору цис-бензил 3-амино-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (900 г, 3,60 моль) и триэтиламина (728 г, 7,19 моль) в метаноле (9 л) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (863 г, 3,95 моль) по каплям при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 2:3  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) с получением цис-бензил 3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

**Стадия 7. цис-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00366] К смеси цис-бензил 3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (600 г, 1,71 моль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина (1406 г, 6,85 моль) в ДХМ (12 л) добавляли тетрафторборат триметиллоксония (506,5 г, 3,42 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи

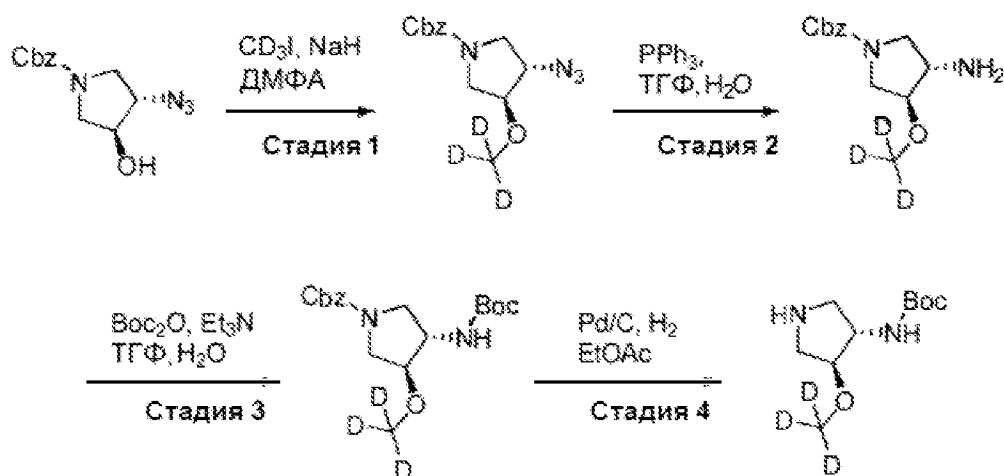
при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 3:7 EtOAc/петролейный эфир) с получением *цис*-бензил-3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

**Стадия 8. Бензил-(3*R*,4*R*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00367] Рацемат *цис*-бензил-3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата разделяли на его энантиомеры с помощью СФХ (Колонка: Lux 5мкм Amylose-1, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>: 50%, и В: MeOH: 50%; Скорость потока: 160 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=4,2 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-(3*S*,4*S*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,31-7,44 (м, 5H), 5,14-5,36 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 3,46-3,70 (м, 4H), 3,32-3,46 (м, 5H), 2,54 (с, 1H), 1,47 (с, 9H).

[00368] Второй элюируемый изомер (RT=5,7 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением бензил-(3*R*,4*R*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 48-3**) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,33-7,40 (м, 5H), 5,09-5,40 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 3,46-3,73 (м, 4H), 3,32-3,46 (м, 5H), 2,53-5,55 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

**Промежуточное соединение 49. трет-Бутил-((3*S*,4*S*)-4-(метокси-d3)пирролидин-3-ил)карбамат**



**Стадия 1. Бензил-(3*S*,4*S*)-3-азидо-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилат**

[00369] К раствору бензил-(3*S*,4*S*)-3-азидо-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (202,7 мг, 0,773 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 37,1 мг, 0,927 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли иодметан-d<sub>3</sub> (0,058 мл, 0,927 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 6 ч. Реакционную смесь

разбавляли 5 мл EtOAc и промывали 2×3 мл H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 280 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилат**

[00370] Раствор бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилата (215,8 мг, 0,773 ммоль) и трифенилфосфина (223 мг, 0,850 ммоль) в ТГФ (1,405 мл) и воде (0,14 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 50°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge Prep C18 OBD 5 мкм, 19×50 мм; подвижная фаза градиент от 0% до 35% ACN, 0,1% муравьиной кислоты в течение 8 мин; скорость потока: 23 мл/мин) с получением бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 254 [M+H]<sup>+</sup>.

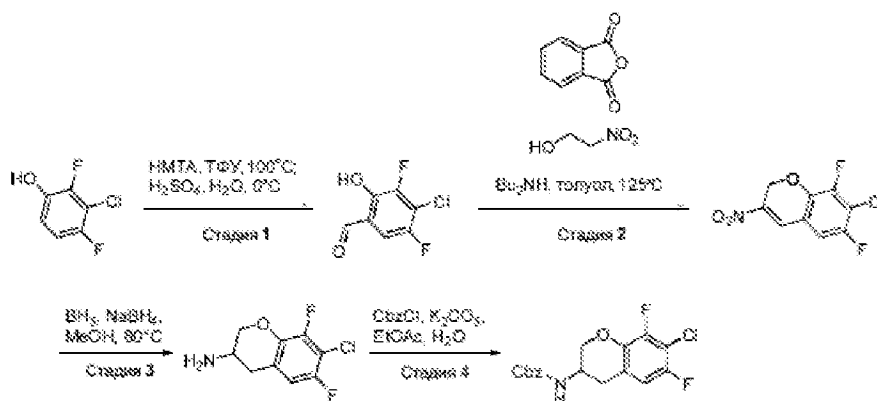
**Стадия 3. Бензил-(3S,4S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилат**

[00371] Раствор бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилата (217 мг, 0,858 ммоль), Et<sub>3</sub>N (225 мкл, 1,61 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (0,299 мл, 1,29 ммоль) в ТГФ (1,43 мл) и воде (1,43 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали 2×30 мл ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-(3S,4S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метокси-d3)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 354 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-((3S,4S)-4-(метокси-d3)пирролидин-3-ил)карбамат**

[00372] Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,57 ммоль) и Pd/C (200 мг, 10%) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и промывали 3×10 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-(4-метокси-пирролидин-3-ил)карбамата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 220 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,04-8,26 (м, 1H), 4,41-4,86 (м, 1H), 3,93-4,22 (м, 1H), 3,09-3,92 (м, 3H), 1,46 (с, 9H).

**Промежуточное соединение 50. Бензил-N-(7-хлор-6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)карбамат**



### Стадия 1. 4-Хлор-3,5-дифтор-2-гидроксibenзальдегид

[00373] Раствор 3-хлор-2,4-дифторфенола (4,00 г, 23,6 ммоль) и НМТА (6,60 г, 47,2 ммоль) в ТФУ (60 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С. После охлаждения до 0 °С, конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл) добавляли в смесь при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20 °С, а затем разбавляли H<sub>2</sub>O (40 мл). Значение pH смеси доводили до 7-8 с помощью дибутиламина. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1: 5 этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-хлор-3,5-дифтор-2-гидроксibenзальдегида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ГХМС (ИЭР, m/z): 192 194 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. 7-Хлор-6,8-дифтор-3-нитро-2H-хромен

[00374] 2-Нитроэтан-1-ол (3,72 мл, 51,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-хлор-3,5-дифтор-2-гидроксibenзальдегида (1,50 г, 7,77 ммоль), дибутиламина (0,659 мл, 3,89 ммоль) и фталевого ангидрида (2,20 г, 14,8 ммоль) в толуоле (80 мл) через инъекционный насос со скоростью потока 0,5 мл/ч при 125 °С. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч при 125 °С. После охлаждения до 20 °С полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением 7-хлор-6,8-дифтор-3-нитро-2H-хромена в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 248, 250 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. 7-Хлор-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-амин

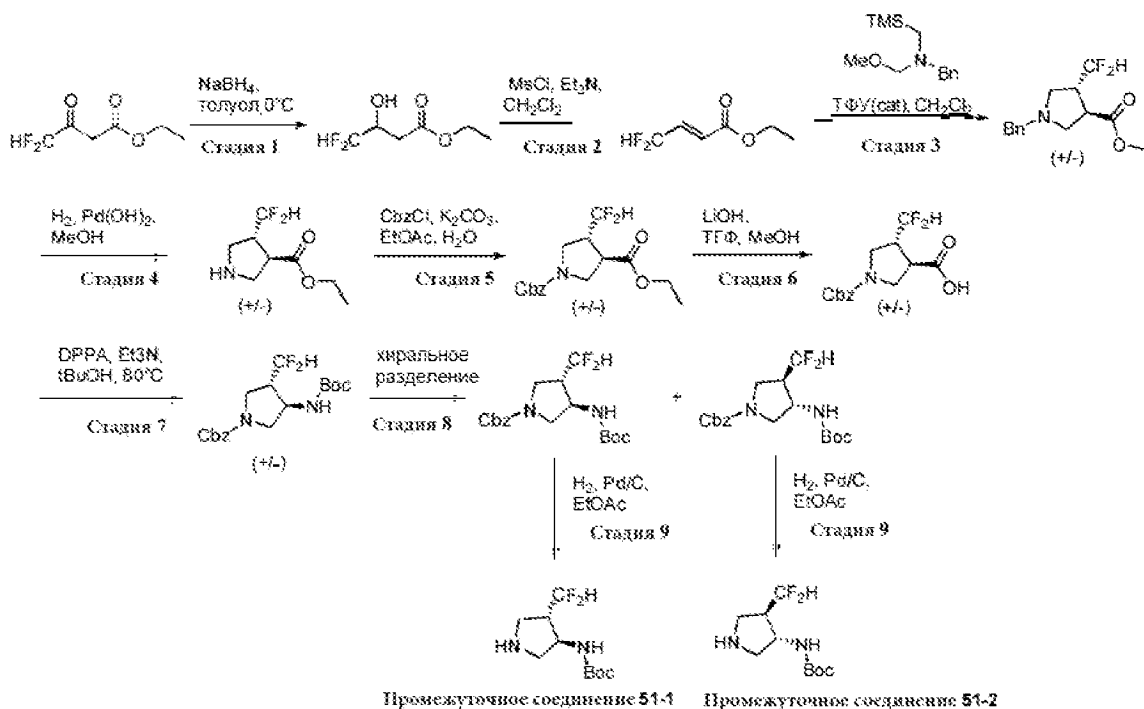
[00375] Смесь 7-хлор-6,8-дифтор-3-нитро-2H-хромена (1,30 г, 5,25 ммоль), NH<sub>3</sub> (40 мл, 1M в ТГФ) и NaBH<sub>4</sub> (399 мг, 10,5 ммоль) перемешивали в течение 16 ч при 65 °С. MeOH (80 мл) медленно добавляли в смесь при <10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при 80 °С. После охлаждения до 20 °С полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 75% в течение 20 мин)) с получением 7-хлор-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-амина в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 220, 222 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Бензил-N-(7-хлор-6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)карбамат**

[00376] CbzCl (0,500 мл, 3,55 ммоль) добавляли в смесь 7-хлор-6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-амина (650 мг, 2,96 ммоль) и карбоната калия (822 мг, 5,92 ммоль) в этилацетате (20 мл) и воде (20 мл) при <10 °С. Полученный раствор затем перемешивали в течение 1 ч при 25°С и разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-(7-хлор-6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 354, 356 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 51-1. трет-Бутил-N-[(3R,4S)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

**Промежуточное соединение 51-2. трет-Бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**



**Стадия 1. Этил-4,4-дифтор-3-гидроксипуаноат**

[00377]  $\text{NaBH}_4$  (34,2 г, 902 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор этил-4,4-дифтор-3-оксипуаноата (100 г, 602 ммоль) в толуоле (1 л) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, а затем нагревали до 25°С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (400 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением



этил-4,4-дифтор-3-гидроксипутирата в виде светло-желтого масла. ГХМС (ИЭР, m/z): 168 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Этил-(2E)-4,4-дифторбут-2-еноат**

[00378] К раствору этил-4,4-дифтор-3-гидроксипутирата (40,0 г, 238 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (99,0 мл, 712 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли MsCl (28,0 мл, 244 ммоль) по каплям при 0 °С. Полученную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-(2E)-4,4-дифторбут-2-еноата в виде желто-зеленого масла. ГХМС (ИЭР, m/z): 150 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. транс-Этил-1-бензил-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилат**

[00379] К перемешиваемому раствору этил-(2E)-4,4-дифторбут-2-еноата (12,0 г, 79,9 ммоль) и бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (30,7 мл, 120 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли раствор ТФУ (0,59 мл, 5,21 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение 2 мин при 0 °С. Полученную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь погасили прибавлением воды (500 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Органические слои объединяли, промывали раствором гидрокарбоната натрия (насыщ., 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование от 1:10 до 1:5 этилацетат/петролейный эфир). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением транс-этил-1-бензил-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 284 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. транс-Этил-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилат**

[00380] Смесь транс-этил-1-бензил-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилата (5,50 г, 19,4 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2,00 г, 10%) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением транс-этил 4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 194 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия**

**5.**

**транс-Бензил-3-(дифторметил)-4-**

**[этокси(гидрокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат**

[00381] CbzCl (4,05 г, 23,741 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор транс-этил-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоксилата (3,90 г, 19,8 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,20 г, 59,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (20 мл) и этилацетат (40 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: АСN (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением транс-бензил-3-(дифторметил)-4-[этокси(гидрокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. транс-1-[(Бензилокси)карбонил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоновая кислота**

[00382] К перемешиваемому раствору транс-бензил-3-(дифторметил)-4-[этокси(гидрокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (6,00 г, 18,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) и MeOH (20 мл) добавляли раствор LiOH (4,30 г, 180 ммоль) в воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Значение pH остатка доводили до 5-6 с помощью NH<sub>4</sub>Cl (насыщ. водн.). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали раствором гидрокарбоната натрия (насыщ., 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: АСN (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением транс-1-[(бензилокси)карбонил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 300 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. транс-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00383] К перемешиваемому раствору транс-1-[(бензилокси)карбонил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,00 г, 13,1 ммоль) в t-BuOH (100 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (2,73 мл, 19,6 ммоль) и DPPA (4,33 г, 15,7 ммоль) по каплям при 0 °С. После добавления полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: АСN (от 0% до 100% в течение 40 мин)) с получением желаемого продукта. Его дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 2:5 ТГФ/петролейный эфир) с получением транс-бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 371 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. трет-Бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат и трет-бутил-N-[(3R,4S)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00384] транс-Бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (1,70 г, 4,58 ммоль) разделяли СФХ (Колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: CO<sub>2</sub>:70% и В: MeOH (содержащий 2 mM NH<sub>3</sub>-MeOH): 30%; Скорость потока: 180 мл/мин) с получением первого элюируемого изомера (RT=4,23 мин) в виде белого твердого вещества, стереохимию произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3R,4S)-4-

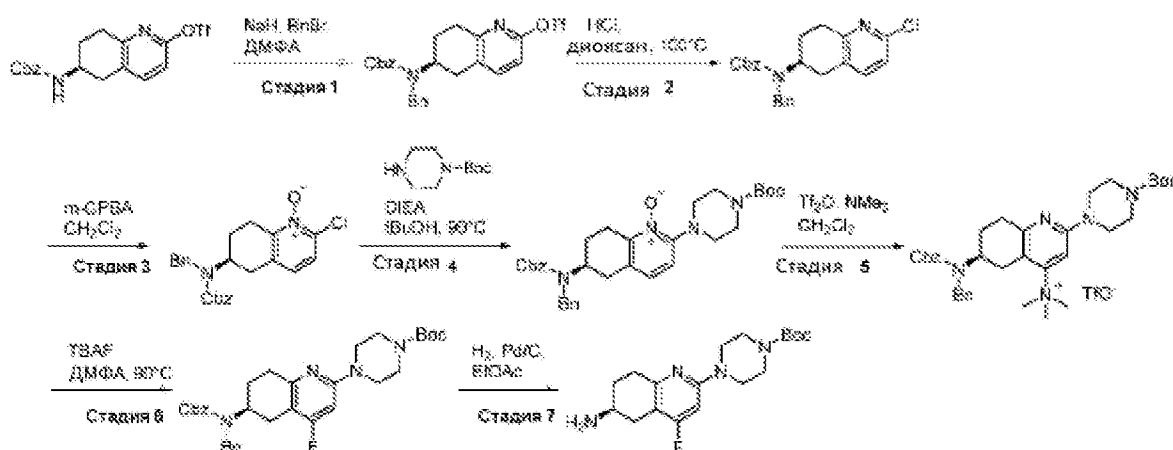
(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата; и второго элюируемого изомера (RT=6,14 мин) в виде белого твердого вещества, стереохимию произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата. МС (ИЭР, m/z): 371 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9. трет-Бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат и трет-Бутил-N-[(3R,4S)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00385] Смесь бензил-(3S,4R)-3-[[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,76 ммоль) и Pd/C (450 мг, 10%) в этилацетате (14 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 237 [M+H]<sup>+</sup>.

[00386] трет-Бутил-N-[(3R,4S)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат аналогично получали из бензил-(3R,4S)-3-[[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР, m/z): 237 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 52-1. трет-Бутил-4-[(6S)-6-амино-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат**



**Стадия 1. Бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00387] NaH (260 мг, 6,50 ммоль, 60%) добавляли в перемешиваемый раствор бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (1,00 г, 2,23 ммоль) в ДМФА (5 мл) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. К указанной выше смеси добавляли бензибромид (795 мг, 4,56 ммоль) по каплям в течение 30 мин при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 26°C в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды (30 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин)).

Собранную фракцию концентрировали с получением бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 521 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00388] Раствор бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (925 мг, 1,69 ммоль) и раствор HCl (1 мл, 4M в диоксане) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 15 мин при 100 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали с получением бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/z): 407, 409 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. (6S)-6-[Бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-ий-1-олат**

[00389] Раствор бензил-N-бензил-N-[(6S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (632 мг, 1,49 ммоль) и м-ХПБК (1,31 г, 7,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (насыщ. водн., 30 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (насыщ. водн., 30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-ий-1-олата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 423, 425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (6S)-6-[Бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-ий-1-олат**

[00390] Раствор (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-ий-1-олата (470 мг, 1,06 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (1,04 г, 5,58 ммоль) и DIEA (0,990 мл, 5,57 ммоль) в t-BuOH (5 мл) перемешивали в течение 10 ч при 90 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали с получением (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-ий-1-олата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. ТФУ соль (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-N, N, N-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-**

**аминия**

[00391] Раствор (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-1-ий-1-олата (460 мг, 0,760 ммоль) в ДХМ (9 мл) обрабатывали раствором триметиламина (3,63 мл, 1М в ТГФ) при 0°C с последующим добавлением  $Tf_2O$  (0,365 мл, 2,13 ммоль) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ ) и В: АСN (от 5% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали с получением соли ТФУ (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-N, N, N-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-аминия в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 615 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. трет-Бутил-4-[(6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00392] Раствор соль ТФУ (6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-N, N, N-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-аминия (230 мг, 0,300 ммоль) и раствор ТВАФ (3,30 мл, 1М в ТГФ) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ ) и В: АСN (от 5% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали с получением трет-бутил-4-[(6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

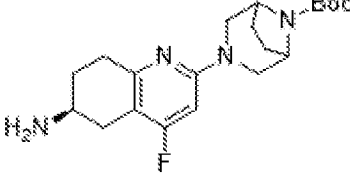
**Стадия 7. трет-Бутил-4-[(6S)-6-амино-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00393] Смесь трет-бутил-4-[(6S)-6-[бензил[(бензилокси)карбонил]амино]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,170 ммоль) и палладия на угле (100 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25°C в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(6S)-6-амино-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

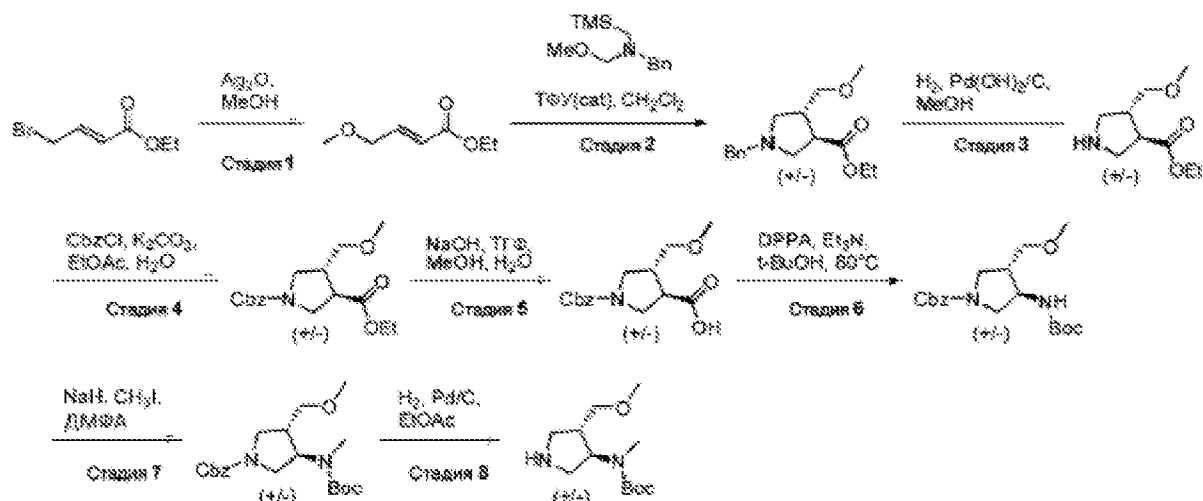
[00394] Следующее ниже промежуточное соединение в Таблице 8 получали с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 52-1.

**Таблица 8**

| Номер промежуточного | Структура и наименование соединения | НРМС m/z |
|----------------------|-------------------------------------|----------|
|----------------------|-------------------------------------|----------|

| соединения |  | [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|--|--------------------|
| 52-2       |  <p>трет-бутил-3-[(6S)-6-амино-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p> | 377                |

Промежуточное соединение 53. транс-трет-Бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат



#### Стадия 1. Этил-(2E)-4-метоксибут-2-еноат

[00395] Смесь этил-(2E)-4-бромбут-2-еноата (33,0 г, 171 ммоль), Ag<sub>2</sub>O (39,6 г, 171 ммоль) и MeOH (100 мл) перемешивали в течение 12 ч при 25 °С без освещения. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% до 75% в течение 20 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением этил-(2E)-4-метоксибут-2-еноата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 145 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. транс-Этил-1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилат

[00396] Раствор ТФУ (0,480 мл, 4,20 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-(2E)-4-метоксибут-2-еноата (9,30 г, 64,5 ммоль) и бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (22,9 г, 96,7 ммоль) в ДХМ (400 мл) при <10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (насыщ. водн., 150 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-этил-1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 278 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. транс-Этил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилат**

[00397] Смесь транс-этил-1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилата (14,0 г, 50,4 ммоль), Pd(OH)<sub>2</sub>/C (8,43 г, 10%) и MeOH (200 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-этил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 188 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. транс-1-Бензил-3-этил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат**

[00398] CbzCl (9,01 мл, 64,0 ммоль) добавляли в смесь транс-этил 4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксилата (8,00 г, 42,7 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,7 г, 106 ммоль) в этилацетате (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-1-бензил-3-этил 4-(метоксиметил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 322 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. транс-1-[(Бензилокси)карбонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновая кислота**

[00399] Раствор транс-1-бензил-3-этил 4-(метоксиметил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (5,00 г, 15,6 ммоль) и NaOH (3,11 г, 77,7 ммоль) в H<sub>2</sub>O (40 мл), ТГФ (40 мл) и MeOH (40 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Значение pH остатка доводили до pH 6 с помощью соляной кислоты (3N). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением транс-1-[(бензилокси)карбонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 294 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. транс-Бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00400] Раствор транс-1-[(бензилокси)карбонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (3,00 г, 10,2 ммоль), DPPA (3,38 г, 12,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (4,25 мл, 30,6 ммоль) в t-BuOH (60 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. Смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: ACN (от 5% до 75% в течение 20 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 ТГФ/петролейный эфир) с получением транс-бензил-3-

[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

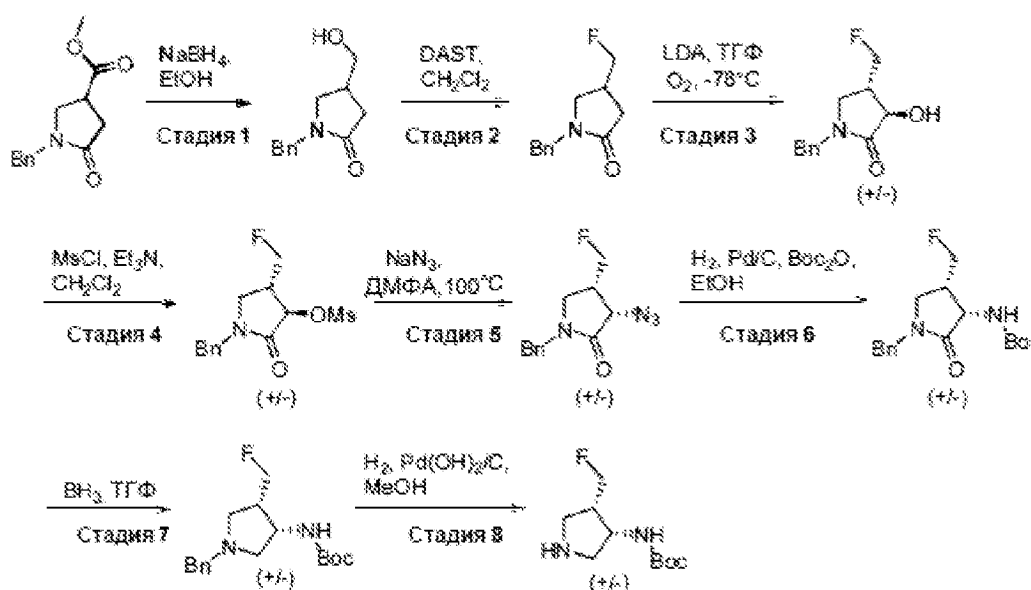
**Стадия 7. транс-трет-Бутил-N-[1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат**

[00401] NaH (59,0 мг, 1,48 ммоль, 60%) добавляли к раствору транс-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (350 мг, 0,983 ммоль) в ДМФА (4 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Затем CH<sub>3</sub>I (0,018 мл, 0,281 ммоль) добавляли при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 379 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. транс-трет-Бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат**

[00402] Смесь транс-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (330 мг, 0,828 ммоль) и палладия на угле (300 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Полученную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением транс-трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 54. цис-трет-Бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**



**Стадия 1. 1-Бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-он**



[00403]  $\text{NaBH}_4$  (24,0 г, 634 ммоль) добавляли к раствору метил-1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (50,0 г, 214 ммоль) в этаноле (800 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой (50 мл). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 10:1 дихлорметан/метанол) с получением 1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 206  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. 1-Бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-он**

[00404] DAST (32,2 мл, 244 ммоль) добавляли к раствору 1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (20,0 г, 97,5 ммоль) в ДХМ (300 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18 колонка; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: ACN (от 0% до 50% в течение 45 мин)) с получением 1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3. транс-1-Бензил-4-(фторметил)-3-гидроксипирролидин-2-он**

[00405] Раствор LDA (24,0 мл, 2М в ТГФ) добавляли к раствору 1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она (5,00 г, 23,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Затем вводили  $\text{O}_2$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением транс-1-бензил-4-(фторметил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/z): 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 4. транс-1-Бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-илметансульфонат**

[00406]  $\text{MsCl}$  (2,75 мл, 35,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору транс-1-бензил-4-(фторметил)-3-гидроксипирролидин-2-она (5,40 г, 23,7 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,59 мл, 47,4 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с

получением транс-1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил метансульфоната в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/z): 302 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. цис-3-Азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-он**

[00407] Смесь транс-1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил метансульфоната (6,00 г, 19,5 ммоль) и NaN<sub>3</sub> (3,81 г, 58,6 ммоль) в ДМФА (150 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (500 мл) при 25 °С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-3-азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 249 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. цис-трет-Бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамат**

[00408] Смесь 3-азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она (4,00 г, 15,8 ммоль), палладия на угле (4,00 г, 10%) и ди-трет-бутилдикарбоната (6,89 г, 31,6 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 323 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. цис-трет-Бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

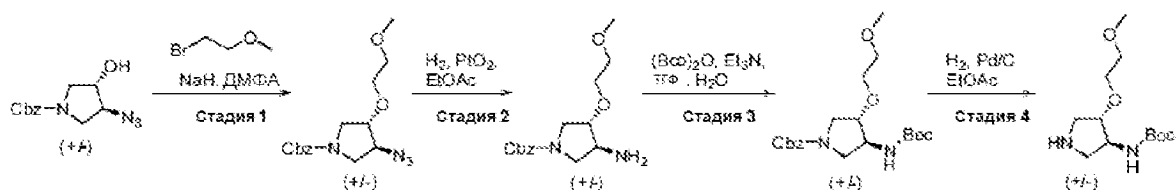
[00409] Раствор NH<sub>3</sub> (30 мл, 1М в ТГФ) добавляли к перемешиваемому раствору цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата (2,40 г, 7,30 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем добавляли EtOH (60 мл), H<sub>2</sub>O (15 мл) и Et<sub>3</sub>N (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Полученную смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18 колонка; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 100% в течение 30 мин)) с получением цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 309 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. цис-трет-Бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00410] Смесь трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (450 мг, 1,43 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (450 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Полученную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением цис-трет-бутил-N-[4-

(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/z): 219 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 55. транс-трет-Бутил-N-[4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамат**



**Стадия 1. транс-Бензил-3-азидо-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00411] NaH (1,91 г, 47,7 ммоль, 60%) добавляли в перемешиваемый раствор транс-бензил-3-азидо-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 19,1 ммоль) в ДМФА (70 мл) при <10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при < 10 °С. Затем 1-бром-2-метоксиэтан (7,95 г, 57,2 ммоль) добавляли к смеси при < 10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 26 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды/льда (70 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 10% до 75% в течение 25 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением транс-бензил-3-азидо-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. транс-Бензил-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00412] Смесь транс-бензил-3-азидо-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата (5,60 г, 17,4 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (2,00 г, 8,80 ммоль) в этилацетате (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 26°С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-бензил-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде черного масла. МС (ИЭР, m/z): 295 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. транс-Бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилат**

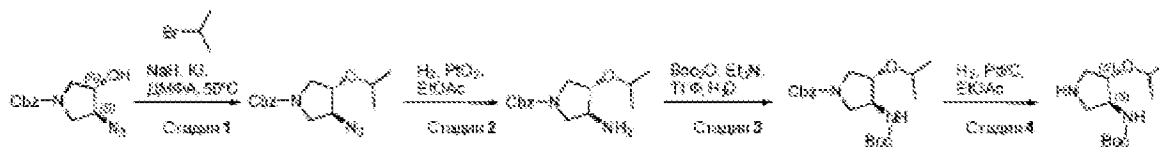
[00413] (Boc)<sub>2</sub>O (5,45 г, 25,0 ммоль) добавляли в раствор транс-бензил-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 17,0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (7,08 мл, 70,0 ммоль) в ТГФ (70 мл) и H<sub>2</sub>O (70 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 26 °С. ТГФ удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. транс-трет-Бутил-N-[4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00414] Смесь транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата (1,60 г, 4,06 ммоль) и палладия на угле (1,60 г, 10%) в этилацетате (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 26°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-трет-бутил-N-[4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 261 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 56. трет-Бутил-N-[(3S,4S)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат**



**Стадия 1. Бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00415] Гидрид натрия (688 мг, 17,2 ммоль, 60%) добавляли к перемешиваемому раствору бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (3,00 г, 11,44 ммоль), 2-бромпропана (10,7 мл, 113 ммоль) и KI (3,80 г, 2,89 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50 °С. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O/льда (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка, силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% муравьиной кислоты) и В: АСN (от 0% до 80% в течение 40 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 305 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00416] Смесь бензил-(3S,4S)-3-азидо-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,72 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (33,0 мг, 0,150 ммоль) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/z): 279 [M+H]<sup>+</sup>.

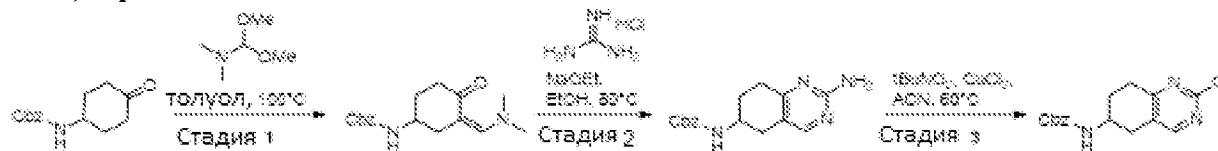
**Стадия 3. Бензил-(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилат**

[00417] Раствор бензил-(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,720 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,190 мл, 1,35 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (236 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 379 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3S,4S)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00418] Смесь бензил-(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,660 ммоль) и палладия на угле (250 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Отфильтрованное концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3S,4S)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 57. Бензил-N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамат**



**Стадия 1. Бензил-N-[(3Z)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксоциклогексил]карбамат**

[00419] Раствор бензил-N-(4-оксоциклогексил)карбамата (10,0 г, 40,4 ммоль) и (диметоксиметил)диметиламина (4,80 г, 40,4 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением бензил-N-[(3Z)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксоциклогексил]карбамата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-N-(2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамат**

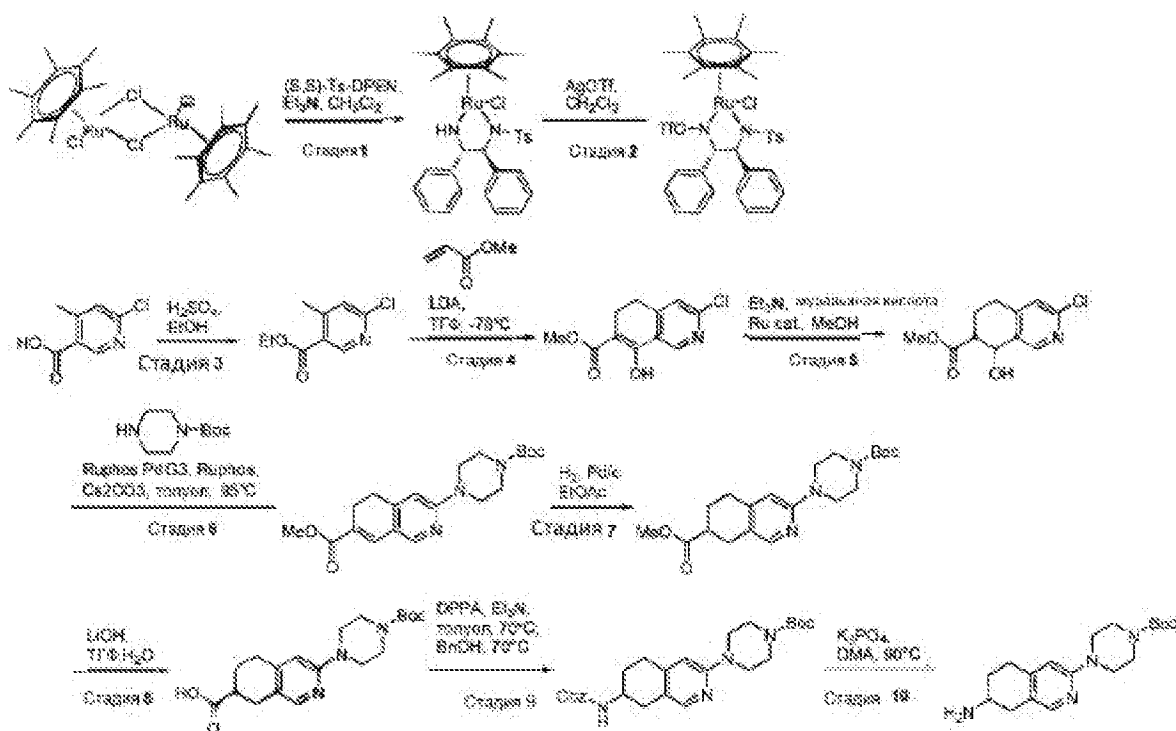
[00420] Раствор гидрохлорида гуанидина (3,45 г, 36,1 ммоль) и этоксида натрия (2,47 г, 36,3 ммоль) в этаноле (150 мл) перемешивали в течение 30 мин при 23 °С. Затем добавляли бензил-N-[(3Z)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксоциклогексил]карбамат (11 г, 21,8 ммоль, чистота: 60%). Полученный раствор перемешивали в течение в течение ночи при 80 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 MeOH/ДХМ) с получением бензил-N-

(2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 299 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. Бензил-N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамат

[00421] Смесь бензил-N-(2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамата (1,85 г, 6,20 ммоль), t-BuNO<sub>2</sub> (3,72 мл, 31,0 ммоль) и CuCl<sub>2</sub> (4,14 г, 30,8 ммоль) в ACN (40 мл) перемешивали в течение 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли диэтиловый эфир (20 мл). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин)) с получением бензил-N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 318, 320 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 58. трет-Бутил-4-(7-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



### Стадия 1. RuCl<sub>2</sub>(S, S)-Ts-DPEN(гексаметилбензол)

[00422] Раствор N-[(1S,2S)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензол-1-сульфонамида (S, S-Ts-DPEN) (1,09 г, 3,00 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,90 мл, 6,47 ммоль) и [RuCl<sub>2</sub>(гексаметилбензола)]<sub>2</sub> (1,00 г, 1,50 ммоль) в ДХМ (40 мл) перемешивали в течение 5 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 MeOH/ДХМ) с получением RuCl<sub>2</sub>(S, S)-Ts-DPEN(гексаметилбензола) в виде красного твердого вещества.

### Стадия 2. RuCl<sub>2</sub>(S, S)-Ts-DPEN-OTf(гексаметилбензол)

[00423] Раствор RuCl-(S, S)-Ts-DPEN(гексаметилбензола) (1,95 г, 2,99 ммоль) и трифторметансульфоната серебра (0,800 г, 3,17 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали в течение 6 ч при 25 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением RuCl-(S, S)-Ts-DPEN-OTf (гексаметилбензол) в виде коричневого твердого вещества.

**Стадия 3. Этил-6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксилат**

[00424] Добавляли серную кислоту (15,6 мл, 306 ммоль) в раствор 6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 58,3 ммоль) в EtOH (250 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 25 °С. Насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> в воде (500 мл) добавляли к реакционной смеси. Затем выпаривали EtOH. Остаток экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:15 этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 200, 202 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилат**

[00425] Раствор LDA (12,5 мл, 2М в ТГФ) добавляли к раствору этил-6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Затем метилпроп-2-еноат (2,25 мл, 24,9 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Затем реакционную смесь гасили (50 мл). ТГФ удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 240, 242 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат**

[00426] Et<sub>3</sub>N (7,62 мл, 54,8 ммоль) добавляли к раствору муравьиной кислоты (1,89 мл, 50,1 ммоль) в MeOH (90 мл) при 0 °С. Затем добавляли метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилат (3,00 г, 12,5 ммоль) и RuCl-(S, S)-Ts-DPEN-OTf(гексаметилбензол) (82 мг, 0,099 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем выливали в воду (200 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 242, 244 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6-**

**дигидроизохинолин-7-карбоксилат**

[00427] Смесь метил-3-хлор-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата (0,500 г, 2,07 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,750 г, 4,03 ммоль), RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль), RuPhos (62,0 мг, 0,140 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 г, 6,16 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 95 °С. Синтез четырех партий данной реакции ставили паралельно. После охлаждения до комнатной температуры четыре партии реакционной смеси выливали в воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ацетацеметом (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:4 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. Метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилат**

[00428] Смесь метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6-дигидроизохинолин-7-карбоксилата (550 мг, 1,47 ммоль) и палладия на угле (500 мг, 10%) в этилацетате (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 376 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. 3-[4-[(трет-Бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоновая кислота**

[00429] Раствор LiOH (200 мг, 8,35 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору метил-3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата (500 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 0% до 30% в течение 25 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением 3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9. трет-Бутил-4-(7-[[бензилокси)карбонил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00430] Раствор 3-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты (400 мг, 1,11 ммоль), DPPA (476 мг, 2,20 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,460 мл, 3,72 ммоль) в толуоле (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С, а затем 2 ч при 70 °С. Затем добавляли бензиловый спирт (1,14 мл, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70 °С. После охлаждения до

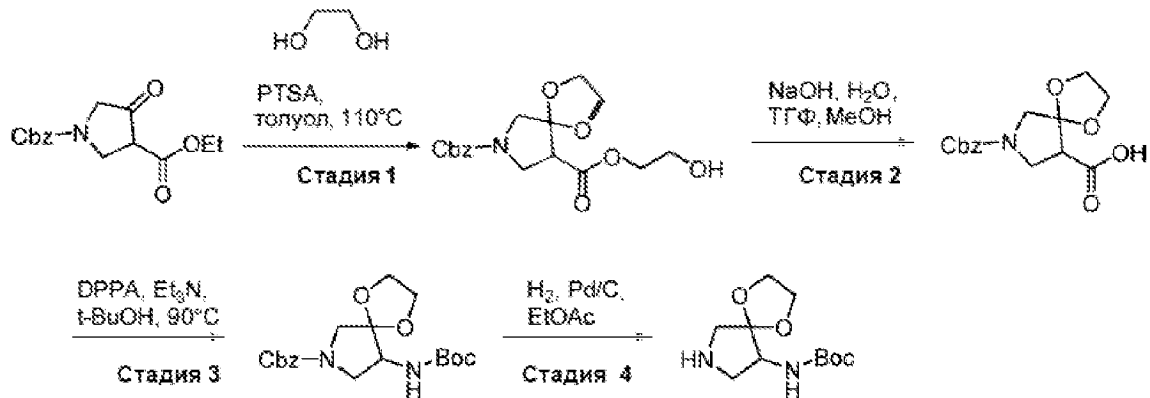


комнатной температуры, реакционную смесь затем выливали в воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали ацилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-4-(7-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 10. трет-Бутил-4-(7-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00431] Смесь трет-бутил-4-(7-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,430 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (228 мг, 1,07 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 10% до 50% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(7-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 333 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 59. трет-Бутил-N-[1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**



**Стадия 1. 7-Бензил 9-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилат**

[00432] Смесь 1-бензил 3-этил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (5,00 г, 17,2 ммоль), этан-1,2-диола (3,20 г, 51,5 ммоль) и PTSA (296 мг, 1,72 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 3 ч при 110°С с насадкой Дина-Старка. Смесь охлаждали до 27°С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: ACN (от 5% до 55% в течение 20 мин)) с получением 7-бензил-9-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 7-[(Бензилокси)карбонил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-**

**карбоновая кислота**

[00433] Смесь 7-бензил 9-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилата (2,80 г, 7,96 ммоль) и гидроксида натрия (199 мг, 4,98 ммоль) в MeOH (40 мл), ТГФ (40 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мл) перемешивали в течение 2 ч при 28 °С. ТГФ и MeOH удаляли в вакууме. Полученную смесь подкисляли до pH 7-8 с помощью HCl (1M), а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: ACN (от 5% до 30% в течение 20 мин)) с получением 7-[(бензилокси)карбонил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоновой кислоты в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 308 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Бензил 9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилат**

[00434] DPPA (632 мг, 2,30 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 7-[(бензилокси)карбонил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоновой кислоты (600 мг, 1,91 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,398 мл, 2,87 ммоль) в t-BuOH (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Смесь оставляли охлаждаться. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением бензил-9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 379 [M+H]<sup>+</sup>.

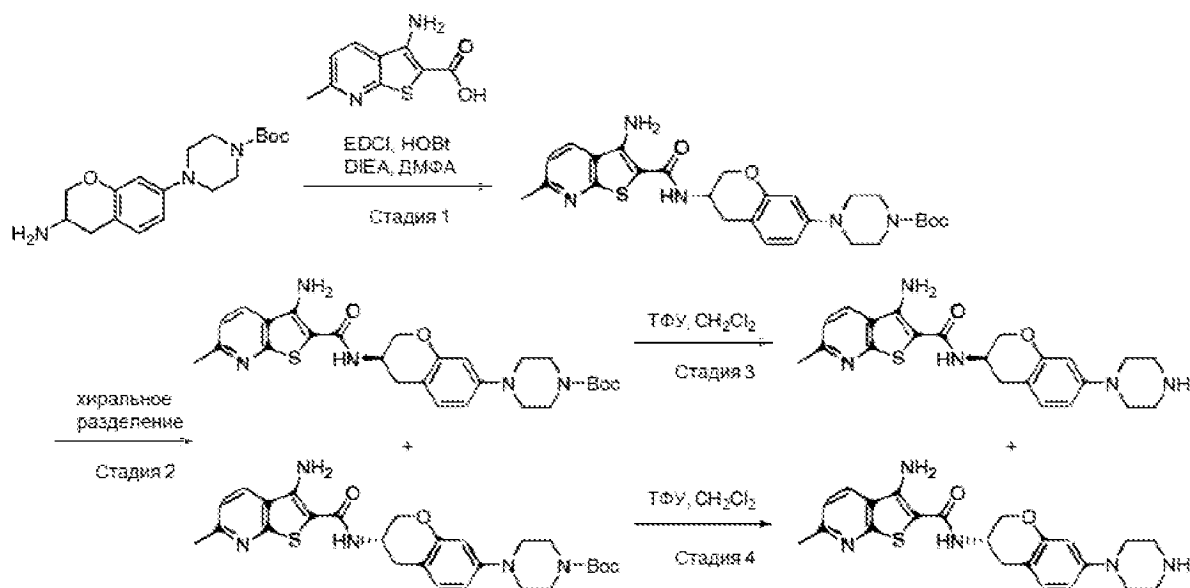
**Стадия 4. трет-Бутил-N-[1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00435] Смесь бензил-9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата (200 мг, 0,518 ммоль) и Pd/C (200 мг, 10%) в EtOAc (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода. Полученную смесь отфильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде коричневого вещества МС (ИЭР, m/z): 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I):**

**Пример 1-1. (R)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 1-2. (S)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*])пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00436] Раствор трет-бутил-4-(3-аминохроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата, **Промежуточного соединения 12**, (130 мг, 0,27 ммоль), EDCI (81 мг, 0,42 ммоль), HOBT (57 мг, 0,42 ммоль), DIEA (108 мг, 0,84 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (58 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 40% В до 60% В в течение 13 мин) дала трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

**Стадия 2. трет-Бутил-(*R*)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат и трет-Бутил-(*S*)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00437] Рацемическую смесь трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Lux cellulose-4, 0,46×5 см, 3 мкм; подвижная фаза: гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH):EtOH=60:40 в течение 6 мин) с получением указанных в заголовке соединений ниже: трет-бутил-(*R*)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (первый элюируемый изомер, RT=3,87 мин, стереохимию присвоили) и трет-бутил-(*S*)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (второй элюируемый изомер, RT=4,74 мин, стереохимию присвоили).

**Стадия 3. (R)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

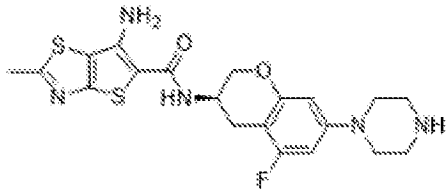
[00438] Раствор (R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (6 мг, 0,01 ммоль) и ТФУ (0,5 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep  $\text{C}_{18}$  OBD, 19×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: АСN; Градиент: от 5% В до 30% В в течение 13 мин) с получением (R)-3-амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,18 (д,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=8,4$ Гц, 1H), 6,95 (д,  $J=8,4$ Гц, 1H), 6,54-6,56 (м, 1H), 6,41(д,  $J=2,4$ Гц, 1H), 4,40-4,47 (м, 1H), 4,21-4,24( м, 1H), 3,88-3,93 (м, 1H), 3,07-3,12 (м, 4H), 2,95-3,02 (м, 5H), 2,82-2,88 (м, 1H), 2,62 (с, 3H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

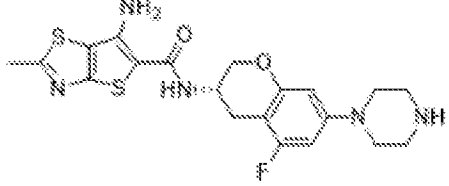
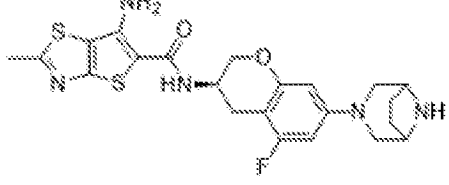
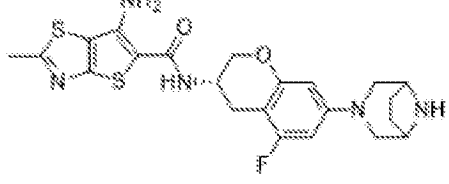
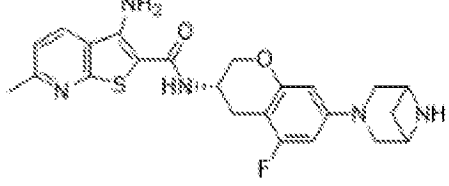
**Стадия 4. (S)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

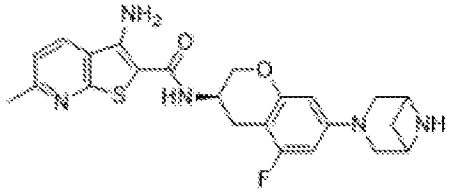
[00439] Методику, аналогичную стадии 3 применяли к (S)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилату (8 мг, 0,02 ммоль) с получением (S)-3-амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,18 (д,  $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 6,54-6,58 (м, 1H), 6,41(д,  $J=2,1$ Гц, 1H), 4,39-4,86 (м, 1H), 4,22-4,25 (м, 1H), 3,88-3,96 (м, 1H), 3,04-3,10 (м, 5H), 2,89-3,02 (м, 4H), 2,81-2,87 (м, 1H), 2,63 (с, 3H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00440] Следующие ниже примеры в Таблице 9 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примеров 1-1 и 1-2.

**Таблица 9:**

| Номер примера      | Структура и наименование соединения  | НРМС $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ | $^1\text{H}$ ЯМР  |
|--------------------|--|------------------------------------|---|
| 1-37 <sup>15</sup> |  <p>(R)-6-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>]тиазол-5-карбоксамид</p> | 448                                | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц) $\delta$ (м. д.): 6,33 (дд, $J=2,4, 12,6$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,40-4,20 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,75-2,66 (м, 1H). |

| Номер примера      | Структура и наименование соединения  | НРМС<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|--------------------|--|-----------------------------------|---|
| 1-38 <sup>15</sup> |  <p>(S)-6-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>                        | 448                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 6,34 (дд, J=2,4, 12,6 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,40-4,20 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,75-2,66 (м, 1H). |
| 1-39 <sup>16</sup> |  <p>N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>    | 474                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 6,22 (дд, J=2,4, 12,9 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,42-3,31 (м, 2H), 3,11-2,65 (м, 7H), 1,87-1,85 (м, 4H).               |
| 1-40 <sup>16</sup> |  <p>N-((3S)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>  | 474                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 6,21 (дд, J=2,4, 12,9 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,32-3,31 (м, 2H), 3,11-2,65 (м, 7H), 1,87-1,85 (м, 4H).               |
| 1-41 <sup>17</sup> |  <p>N-((3S)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p> | 454                               | (DMCO-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,13 (дд, J=2,1, 12,9 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,34-4,25 (м,  |

| Номер примера      | Структура и наименование соединения   | НРМС<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|--------------------|---|-----------------------------------|---|
|                    | 5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |                                   | 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,41-3,32 (м, 4H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,69 (шир. с, 1H), 1,50-1,45 (м, 1H).   |
| 1-42 <sup>17</sup> |  <p>N-((3R)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 454                               | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H). 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 3H), 3,55-3,49 (м, 4H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,68-1,67 (м, 1H). |

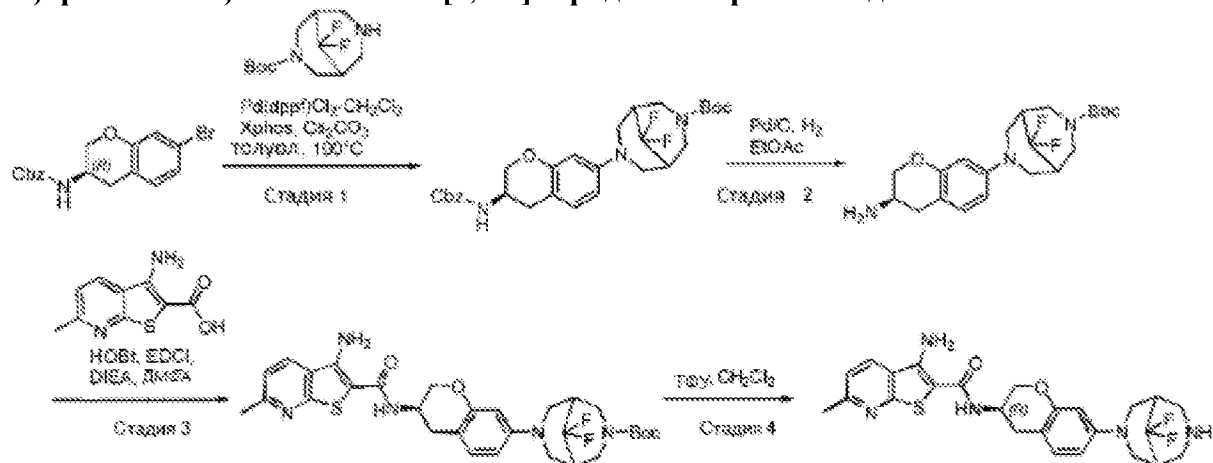
<sup>15</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное соединение 15-3** амина и **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiral Art Cellulose-SB и подвижной фазы 10% ИПС/МТВЕ для получения предшественника примера 1-37 в качестве первого элюируемого изомера и предшественника примера 1-38 в качестве второго элюируемого изомера.

<sup>16</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak ID-2 и подвижной фазы 40% EtOH/гексаны для получения предшественника примера 1-39 в качестве первого элюируемого изомера и предшественника примера 1-40 в качестве второго элюируемого изомера.

<sup>17</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное соединение 15-3** амина. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IG и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны для получения предшественника примера 1-41 в качестве первого элюируемого изомера и предшественника примера 1-42 в качестве второго элюируемого изомера.

**Пример 2-1. 3-Амино-N-((3R)-7-(9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-**

**ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-7-((R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат**

[00441] Смесь бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 2**, (400 мг, 1,08 ммоль), трет-бутил-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата, **Промежуточного соединения 32**, (288 мг, 1,06 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,11 ммоль), Xphos (105 мг, 0,22 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,076 г, 3,30 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:4 EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-7-((R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 544 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-7-((R)-3-аминохроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат**

[00442] Смесь трет-бутил-7-((R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (110 мг, 0,19 ммоль) и Pd/C (20 мг, 10%) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 30°С в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-7-((R)-3-аминохроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-7-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат**

[00443] Раствор трет-бутил-7-((R)-3-аминохроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (70 мг, 0,16 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (43 мг, 0,20 ммоль), HOBT (45 мг, 0,33 ммоль), EDCI (65 мг, 0,34 ммоль) и DIEA (66 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 25 мл воды.

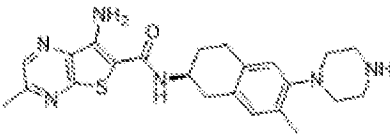
Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-7-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 600 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-((3R)-7-(9,9-дифтор-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

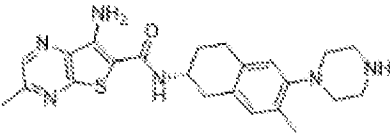
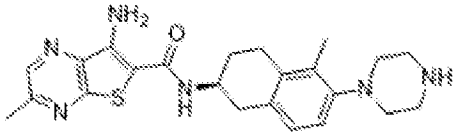
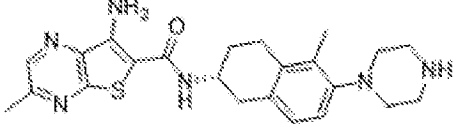
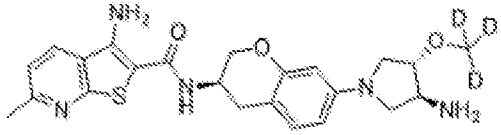
[00444] Раствор трет-бутил-7-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-9,9-дифтор-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) и ТФУ (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в NH<sub>3</sub> (7M в MeOH) (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 30% В до 50% В в течение 7 мин) с получением 3-амино-N-((3R)-7-(9,9-дифтор-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,41-4,48 (м, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,82-3,96 (м, 3H), 3,35-3,37 (м, 2H), 3,13-3,19 (м, 4H), 2,80-2,98 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,15-2,18 (м, 2H). МС: (ИЭР, m/z): 500 [M+H]<sup>+</sup>.

[00445] Следующие ниже примеры в Таблице 10 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 2-1.

**Таблица 10:**

| Номер примера      | Структура и наименование соединения  | НПС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|--------------------|--|----------------------------|---|
| 2-34 <sup>27</sup> |  <p>(S)-7-амино-3-метил-N-(7-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> | 437                        | (CDCl <sub>3</sub> , 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,46 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 4H), 3,18-3,10 (м, 5H), 2,97-2,84 (м, 3H), 2,73-2,63 (м, 5H), 2,31-2,10 (м, 5H), 1,95-1,85 (м, 1H). |



|                    |   |     |  |
|--------------------|---|-----|--|
| 2-35 <sup>27</sup> |  <p>(R)-7-амино-3-метил-N-(7-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                | 437 | (CDCl <sub>3</sub> , 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,47 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,42-4,40 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 4H), 3,18-3,10 (м, 5H), 2,98-2,84 (м, 3H), 2,74-2,63 (м, 5H), 2,29-2,10 (м, 5H), 1,94-1,85 (м, 1H) |
| 2-36 <sup>27</sup> |  <p>(S)-7-амино-3-метил-N-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                | 437 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,58 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,09-3,00 (м, 5H), 2,95-2,75 (м, 7H), 2,69 (с, 3H), 2,25-2,19 (м, 4H), 1,92-1,79 (м, 1H).                                      |
| 2-37 <sup>27</sup> |  <p>(R)-7-амино-3-метил-N-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>              | 437 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,59 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 5H), 2,99-2,79 (м, 7H), 2,76 (с, 3H), 2,27-2,19 (м, 4H), 1,92-1,79 (м, 1H).                                      |
| 2-38 <sup>28</sup> |  <p>3-амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 457 | не определяли  |

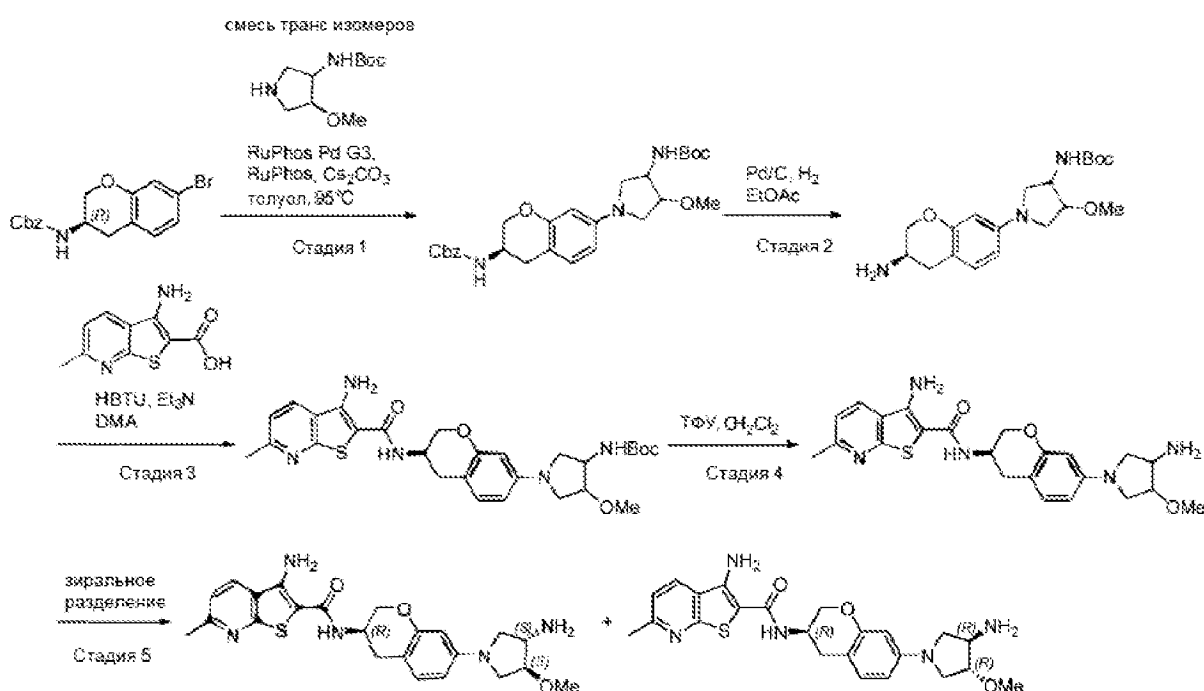
<sup>27</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточные соединения от 11-2 до 11-5** бромидов. Использовали Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xphos в качестве системы катализатор/лиганд.

<sup>28</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное соединение 49** амина. В реакции кросс-сочетания в качестве каталитической системы использовали Xrphos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания, и 1,4-диоксан в качестве растворителя. На стадии 3 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA при 50 °С. На стадии 4 снятие защиты вос осуществляли с помощью HCl в диоксане/EtOAc.

**Пример 3-1. 3-Амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 3-2. 3-Амино-N-((R)-7-((3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Способ 1:**



**Стадия 1. Бензил-((3R)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамат**

[00446] Смесь бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамата, **промежуточного соединения 2**, (170 мг, 0,47 ммоль), трет-бутил-N-(4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 35**, (100 мг, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G3 (38 мг, 0,05 ммоль), RuPhos (23 мг, 0,05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мг, 0,92 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 95 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка колонкой с силикагелем (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-((3R)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 498 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-(1-((R)-3-аминохроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**

[00447] Смесь бензил-((3R)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамата (80 мг, 0,16 ммоль) и Pd/C (80 мг, 10%) в EtOAc (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOAc (10 мл x 3). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(1-((R)-3-аминохроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-(1-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат**

[00448] Раствор трет-бутил-(1-((R)-3-аминохроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата (40 мг, 0,11 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (23 мг, 0,11 ммоль), Et<sub>3</sub>N (39 мг, 0,39 ммоль) и HBTU (50 мг, 0,13 ммоль) в DMA (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% до 80% В в течение 10 мин) дала трет-бутил-(1-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 554 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-((3R)-7-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00449] Раствор трет-бутил-(1-((R)-3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата (45 мг, 0,08 ммоль) и ТФУ (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 10% до 80% В в течение 10 мин) с получением 3-амино-N-((3R)-7-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде бесцветного масла. МС: (ИЭР, m/z): 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и 3-Амино-N-((R)-7-((3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00450] Рацемическую смесь 3-амино-N-((3R)-7-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (35 мг, 0,077 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: 50% EtOH/MTBE (0,1% Et<sub>2</sub>NH) в течение 28 мин; скорость потока: 16 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений следующим образом:

Амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-

метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (первый элюируемый изомер, RT=13,5 мин).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12-6,08 (шир. с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,79 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,63-3,62 (м, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,12-1,96 (м, 2H). MS: (ИЭР, m/z): 454 [M+H] $^+$ ;

и аминоксано-N-((R)-7-((3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (второй элюируемый изомер, RT=20,2 мин).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11-6,08 (шир. с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,79 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,63-3,62 (м, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,91-2,81 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,12-1,96 (м, 2H). MS: (ИЭР, m/z): 454 [M+H] $^+$ .

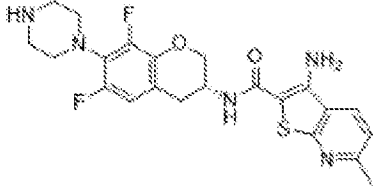
**Пример 3-1. 3-Аминоксано-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

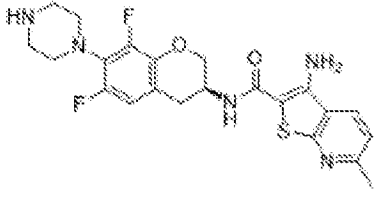
**Способ 2:**

[00451] Аминоксано-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид также может быть получен из трет-бутил-((3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 36**, с использованием методик, аналогичных методу 1, без необходимости хирального разделения на стадии 5.

[00452] Следующие ниже примеры в Таблице 11 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных методу 1, который использовали для получения примеров 3-1 и 3-2.

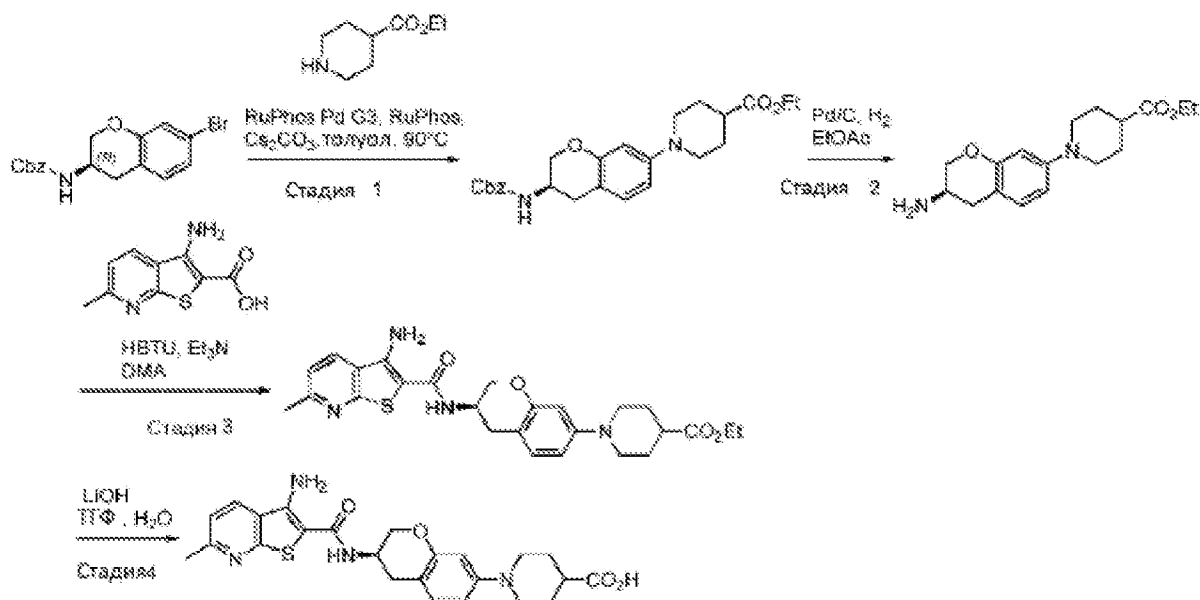
**Таблица 11:**

| Пример<br>Номер   | Структура и наименование<br>соединения   | НРМС<br>m/z<br>[M+H] $^+$ | $^1\text{H}$ ЯМР  |
|-------------------|--|---------------------------|---|
| 3-17 <sup>8</sup> |  <p>3-аминоксано-N-[(3R)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 460                       | (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63(д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,80 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,43-4,29 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 2,99-2,92 (м, 6H), 2,78-2,76 (м, 4H), 2,58 (с, 3H). |

| Пример<br>Номер   | Структура и наименование<br>соединения  | НРМС<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|-------------------|---|-----------------------------------|---|
| 3-18 <sup>8</sup> |  <p>3-амино-N-[(3S)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 460                               | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,81 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 4H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,84-2,82 (м, 4H), 2,58 (с, 3H). |

<sup>8</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **Промежуточное соединение 50** бромида. Реакцию кросс-сочетания проводили, используя предкатализатор tBuXphos Pd G3 и фосфазеновое основание P<sub>2</sub>-Et в ДМСО при 25 °С. На стадии 5 хиральное разделение проводили хиральной колонкой Chiralpak IC и подвижной фазой 50% EtOH/гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH).

**Пример 6-1. (R)-1-(3-(3-Амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота**



**Стадия 1. Этил-(R)-1-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

[00453] Смесь бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамата, **Промежуточное соединение 2**, (200 мг, 0,52 ммоль), этилпиперидин-4-карбоксилата (130 мг, 0,79 ммоль), RuPhos Pd G3 (44 мг, 0,05 ммоль), RuPhos (24 мг, 0,05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (513 мг, 1,57

ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка колонкой с силикагелем (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала этил-(R)-1-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 439 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Этил-(R)-1-(3-аминохроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

[00454] Смесь этил-(R)-1-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,32 ммоль) и Pd/C (50 мг, 10%) в EtOAc (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил-(R)-1-(3-аминохроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 305 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Этил-(R)-1-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

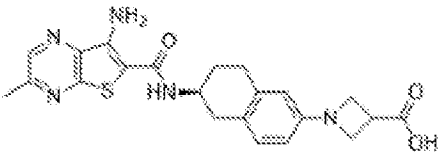
[00455] Раствор этил-(R)-1-(3-аминохроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 0,33 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (107 мг, 0,49 ммоль), Et<sub>3</sub>N (99 мг, 0,98 ммоль) и HBTU (185 мг, 0,49 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию погасили добавлением 5 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка колонкой с силикагелем (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала этил-(R)-1-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 495 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (R)-1-(3-(3-Амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота**

[00456] Смесь этил-(R)-1-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) и LiOH (1,6 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (5 мл), и pH доводили до 4 водн. 3N HCl. Полученную смесь промывали ДХМ (3×10 мл). Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 5% В до 65% В в течение 7 мин) дала (R)-1-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)хроман-7-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,91 (д, J=8,7Гц, 1H), 6,52 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,80 (т, J=9,9Гц, 1H), 3,57-3,52 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,50-2,28 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,69-1,57 (м, 2H). МС: (ИЭР, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>.

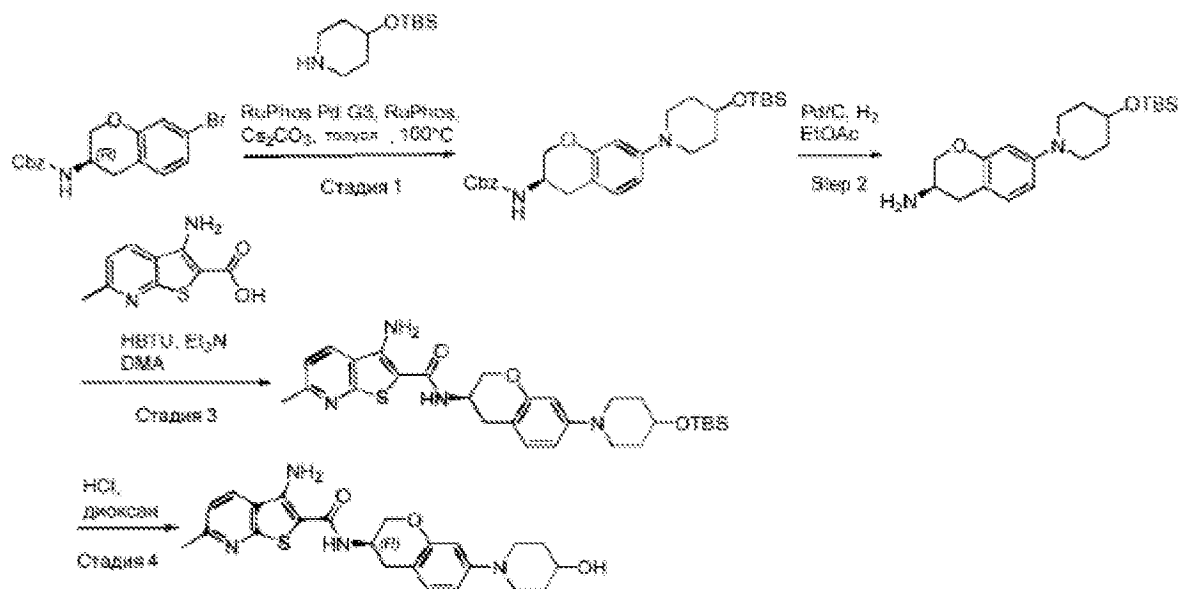
[00457] Следующие ниже примеры в Таблице 13 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 6-1.

**Таблица 13:**

| Номер примера    | Структура и наименование соединения  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР   |
|------------------|--|-----------------------------|--|
| 6-4 <sup>2</sup> |  <p>(S)-1-(6-(7-амино-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота</p> | 438                         | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,64 (с, 1H), 7,81(д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 3H), 6,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,89-2,68 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 3H). |

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **Промежуточное соединение 9** бромида.

**Пример 7-1. (R)-3-амино-N-(7-(4-гидроксипиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил-(R)-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамат**

[00458] Смесь бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 2**, (200 мг, 0,55 ммоль), 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидина, **Промежуточного соединения 39**, (142 мг, 0,66 ммоль), RuPhos Pd G3 (46 мг, 0,05 ммоль), RuPhos (26 мг, 0,06 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (539 мг, 1,65 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка колонкой с силикагелем (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала бензил-(R)-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. (R)-7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-амин**

[00459] Смесь бензил-(R)-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)карбамата (170 мг, 0,34 ммоль) и Pd/C (170 мг, 10%) в EtOAc (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением (R)-7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-амина в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 363 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. (R)-3-амино-N-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00460] Раствор (R)-7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-амина (100 мг, 0,28 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (63 мг, 0,30 ммоль), Et<sub>3</sub>N (84 мг, 0,83 ммоль) и HBTU (157 мг, 0,41 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь погасили добавлением 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка колонкой с силикагелем (элюирование 1:1 EtOAc/петролейный эфир) дала (R)-3-амино-N-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (R)-3-амино-N-(7-(4-гидроксипиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

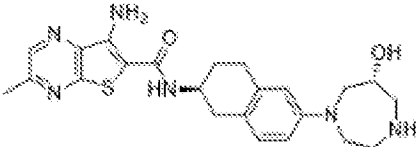
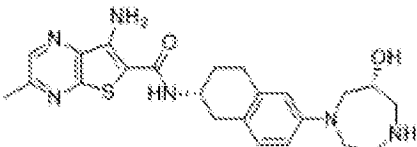
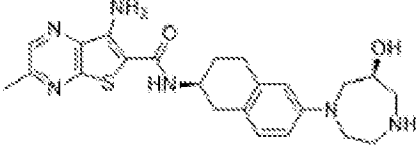
[00461] Раствор (R)-3-амино-N-(7-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (30 мг, 0,05 ммоль) и HCl (4N в диоксане) (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. pH доводили до 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 50% В в течение 7 мин) дала (R)-3-амино-N-(7-(4-гидроксипиперидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,1Гц, 1H),

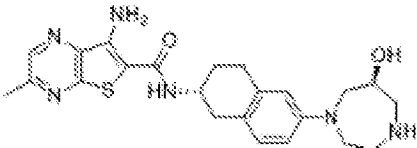
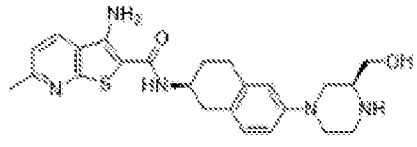
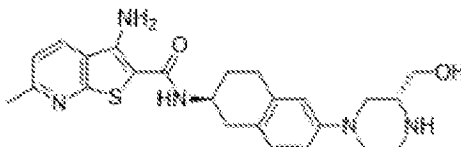
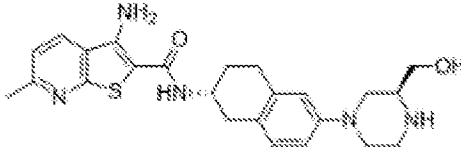


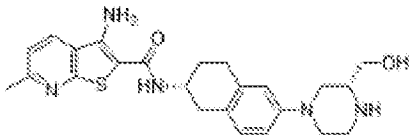
7,22 (шир. с, 2H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,51 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,31(с, 1H), 4,65 (шир. с, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,80 (т, J=9,9Гц, 1H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 2H), 2,87-2,73 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 1,80-1,76 (м, 2H), 1,48-1,43 (м, 2H). МС: (ИЭР, m/z): 439 [M+H]<sup>+</sup>.

[00462] Следующие ниже примеры в Таблице 14 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 7-1.

**Таблица 14:**

| Номер примера    | Структура и наименование соединения  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|------------------|--|-----------------------------|---|
| 7-4 <sup>2</sup> |  <p>7-амино-N-((S)-6-((R)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>   | 453                         | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,63 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 6,94-6,84 (м, 3H), 6,71-6,49 (м, 2H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,14-3,95 (м, 2H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,42-3,16 (м, 3H), 3,00-2,70 (м, 8H), 2,63 (с, 3H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H). |
| 7-5 <sup>2</sup> |  <p>7-амино-N-((R)-6-((R)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p> | 453                         | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,63 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 6,88-6,84 (м, 3H), 6,58-6,48 (м, 2H), 5,12-5,05 (м, 1H), 4,14-3,92 (м, 2H), 3,69-3,42 (м, 4H), 2,98-2,70 (м, 9H), 2,63 (с, 3H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H).                    |
| 7-6 <sup>2</sup> |  <p>7-амино-N-((S)-6-((S)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p> | 453                         | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 3H), 6,59-6,50 (м, 2H), 5,19-5,12 (м, 1H), 4,17-3,98 (м, 2H), 3,69-3,23 (м, 5H), 3,02-2,72 (м, 8H) 2,65 (с, 3H),  |

|                   |   |     |   |
|-------------------|---|-----|---|
|                   | 6-карбоксамид   |     | 1,96-1,75 (м, 1H), 1,24-1,16 (м, 1H).   |
| 7-7 <sup>2</sup>  |  <p>7-амино-N-((R)-6-((S)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>      | 453 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 3H), 6,61-6,52 (м, 2H), 5,33-5,28 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,70-3,29 (м, 5H), 3,09-2,72 (м, 8H), 2,65 (с, 3H), 1,96-1,74 (м, 1H), 1,23-1,16 (м, 1H).  |
| 7-8 <sup>3</sup>  |  <p>3-амино-N-((S)-6-((S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  | 452 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 5H), 3,14-2,91 (м, 5H), 2,80-2,63 (м, 5H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H).                                 |
| 7-9 <sup>3</sup>  |  <p>3-амино-N-((S)-6-((R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 452 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 4H), 3,18-3,12 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 5H), 2,82-2,69 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 1H). |
| 7-10 <sup>3</sup> |    | 452 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98 (д,  |

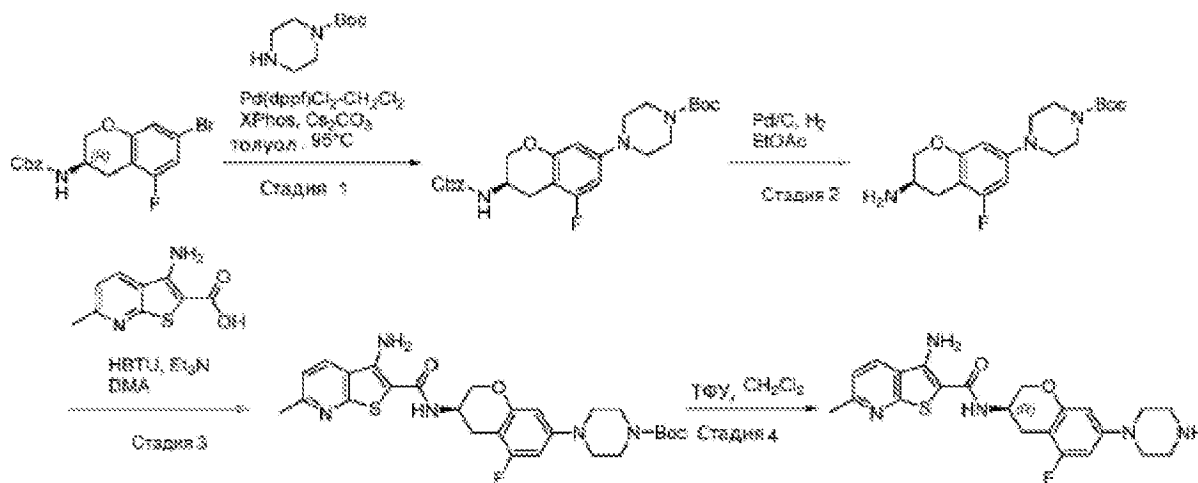
|                   |   |     |   |
|-------------------|---|-----|---|
|                   | 3-амино-N-((R)-6-((S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | J=8,4 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,10-2,91 (м, 6H), 2,80-2,64 (м, 5H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 1H).  |
| 7-11 <sup>3</sup> |  <p>3-амино-N-((R)-6-((R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 452 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 4H), 3,10-2,92 (м, 6H), 2,80-2,63 (м, 5H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H). |

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали рацемическое промежуточное соединение **8** бромид, промежуточное соединение **45** амида и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Xphos в качестве системы катализатор/лиганд. Амидирование выполняли EDCI, HOBT и DIEA в ДМФА. После стадии 4 рацемат разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IA и подвижной фазы 90% MeOH/ДХМ (0,1% Et<sub>2</sub>NH) с получением первого элюируемого образца, который представлял собой смесь 2 изомеров; пример 7-5 в качестве второго элюируемого образца (стереохимию присваивали) и Пример 7-7 в качестве третьего элюируемого образца (стереохимию присваивали). Смесь 2 изомеров дополнительно разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IC и подвижной фазы 30% EtOH/MTBE (0,1% Et<sub>2</sub>NH) с получением примера 7-4 в виде первого элюируемого изомера и примера 7-6 в виде второго элюируемого изомера (стереохимию присвоили).

<sup>3</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали рацемическое промежуточное соединение **8** бромид, промежуточное соединение **46** амида и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Xphos в качестве системы катализатор/лиганд. Амидирование выполняли EDCI, HOBT и DIEA в ДМФА. После стадии 4 рацемат разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки EnantioCel-C1 и подвижной фазы 25% EtOH/гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH) с получением первого элюируемого образца 1, который представлял собой смесь двух изомеров, и второго элюируемого образца 2, представляющего собой смесь двух изомеров. Каждый из двух образцов дополнительно разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной колонки EnantioPak A1-5 и подвижной фазы 50% CO<sub>2</sub>/MeOH (0,1% iPrNH<sub>2</sub>) для получения из образца 1, пример 7-8 в виде первого элюируемого изомера и примера 7-9 в виде второго элюируемого изомера; и

из примера 2, примера 7-10 в виде первого элюируемого изомера и примера 7-11 в виде второго элюируемого изомера (стереохимия присвоена).

**Пример 10-1. (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00463] Смесь бензил-(R)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 5-1**, (500 мг, 1,32 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (294 мг, 1,58 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (106 мг, 0,13 ммоль), Xphos (63 мг, 0,13 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 г, 3,99 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 486 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-(R)-4-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00464] Смесь трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,9 г, 10,10 ммоль) и Pd/C (0,5 г, 10%) в EtOAc (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-4-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00465] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-амино-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 9,96 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (2,5 г, 12,01 ммоль), Et<sub>3</sub>N (3,0 г, 29,65 ммоль) и HBTU (4,5 г, 11,87 ммоль) в DMA

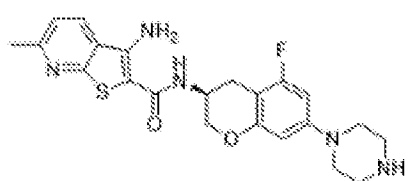
(30 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили прибавлением 60 мл воды. Полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: АСN; Градиент: от 0% до 100% В в течение 30 мин; скорость потока: 90 мл/мин) дала трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

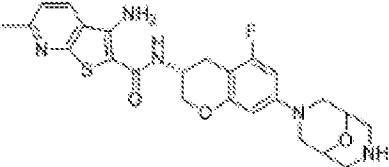
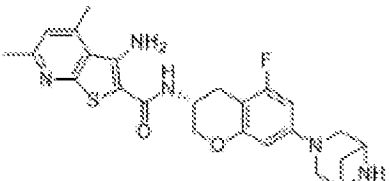
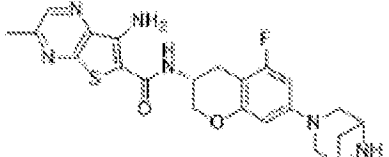
**Стадия 4. (R)-3-Амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

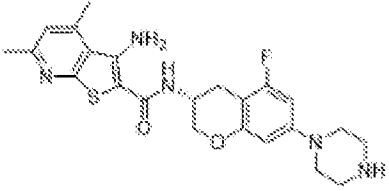
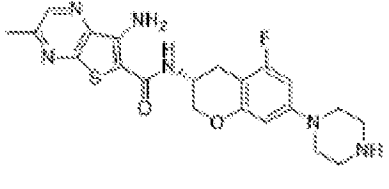
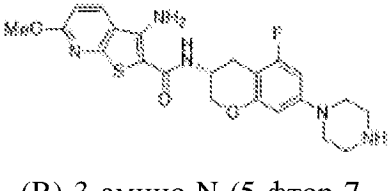
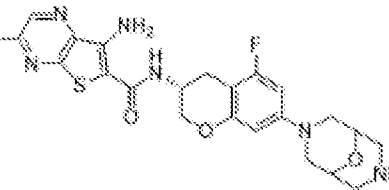
[00466] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) и ТФУ (1 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: АСN; Градиент: от 25% В до 75% В в течение 7 мин) с получением (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=9 МГц, 1H), 7,58 (д, J=9 МГц, 1H), 7,31 (д, J=6 МГц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,43-6,40 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,40-4,20 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,01-2,97 (м, 4H), 2,80-2,74 (м, 6H), 2,58 (с, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

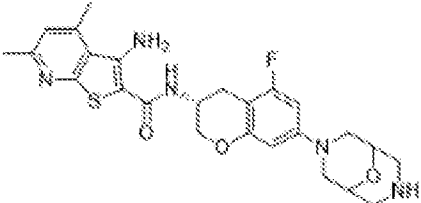
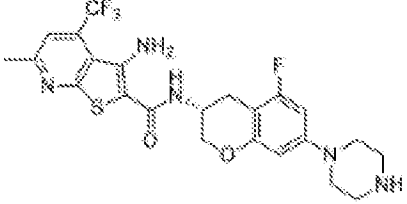
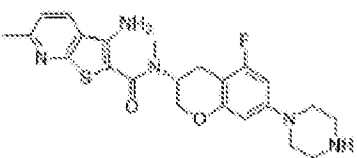
[00467] Следующие ниже примеры в Таблице 15 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 10-1.

**Таблица 15:**

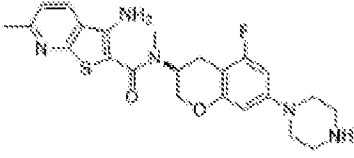
| Номер примера       | Структура и наименование соединения  | НРМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ | $^1\text{H}$ ЯМР   |
|---------------------|--|----------------------------------|--|
| 10-5 <sup>2,3</sup> |  <p>(S)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 442                              | (ДМСO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=9 МГц, 1H), 7,58 (д, J=9 МГц, 1H), 7,31 (д, J=6 МГц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,43-6,40 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,40-4,20 (м, 1h), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,01- |

|                       |   |     |  |
|-----------------------|---|-----|--|
|                       |   |     | 2,97 (м, 4H), 2,80-2,74 (м, 6H), 2,58 (с, 3H).   |
| 10-6 <sup>2</sup>     |  <p>N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 484 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,46 (дд, J =2,0, 12,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,86 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,79-3,77 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,12-3,00 (м, 6H), 2,91-2,67 (м, 2 H), 2,58 (с, 3H), 2,01 (шир. с, 1H). |
| 10-7 <sup>2,4,5</sup> |  <p>N-((3R)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 468 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 7,05 (с, 1H), 6,15 (д, J=12,6Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,85-3,83 (м, 2H), 3,52-3,48 (м, 4H), 3,12-2,93 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,77-2,55 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 1H).  |
| 10-8 <sup>2,5</sup>   |  <p>N-((3R)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>     | 455 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,97 (шир. с, 2H), 6,14 (дд, J=2,0, 12,8 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,35-3,26 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,87 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,67-3,66 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 4H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,50-  |

|                     |  |     |  |
|---------------------|--|-----|--|
|                     |  |     | 2,49 (м, 1H), 1,46-1,45 (м, 1H).   |
| 10-9 <sup>4,5</sup> |  <p>(R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 456 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 7,04 (с, 1H), 6,34 (дд, J=2,4, 12,4 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,32-4,10 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 4H), 3,01-2,95 (м, 5H), 2,78 (с, 3H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,50 (с, 3H).   |
| 10-10 <sup>5</sup>  |  <p>(R)-7-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>      | 443 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (шир. с, 2H), 6,38 (дд, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 4,19-4,16 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,00-2,98 (м, 4H), 2,91-2,85 (м, 6H), 2,79 (с, 3H).                                   |
| 10-11 <sup>6</sup>  |  <p>(R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 458 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46 (шир. с, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,68 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=2,1, 12,9 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,02-2,98 (м, 4H), 2,90-2,68 (м, 6H). |
| 10-12 <sup>2</sup>  |  <p>(R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 485 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,67 (с, 1H), 7,85 (шир. с, 1H), 7,00 (шир. с, 2H), 6,46 (дд, J=2,1, 12,9 Гц, 1H), 6,23  |

|                        |   |     |   |
|------------------------|---|-----|---|
|                        | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-<br>5-фторхроман-3-ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-b]пиразин-6-<br>карбоксамид  |     | (с, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H),<br>4,28-4,15 (м, 1H), 3,91-3,85<br>(м, 1H), 3,74-3,65 (м, 4H),<br>3,10-2,70 (м, 9H), 2,70-2,55<br>(с, 3H).  |
| 10-13 <sup>2,4</sup>   | <br>N-((3R)-7-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-<br>5-фторхроман-3-ил)-3-амино-4,6-<br>диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-<br>карбоксамид | 498 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м.<br>д.): 7,62 (шир. с, 1H). 7,04 (с,<br>1H), 6,87 (шир. с, 2H), 6,45<br>(дд, J=2,0, 12,8 Гц, 1H), 6,23<br>(с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H),<br>4,19-4,16 (м, 1H), 3,86 (т,<br>J=10,0 Гц, 1H), 3,74-3,72 (м,<br>2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,13-<br>2,95 (м, 6H), 2,90-2,85 (м,<br>1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,62<br>(с, 3H), 2,53 (с, 3H). |
| 10-14 <sup>5,7</sup>   | <br>(R)-3-амино-N-(5-фтор-7-<br>(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-<br>метил-4-<br>(трифторметил)тиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид             | 510 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.):<br>7,97(д, J=6,9 Гц, 1H), 7,54<br>(шир. с, 1H), 6,68 (шир. с,<br>2H), 6,38 (д, J=11,1 Гц, 1H),<br>6,21 (с, 1H), 4,32-4,16 (м,<br>2H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,09-<br>2,70 (м, 10H), 2,50 (с, 3H),<br>2,30-2,27 (м, 1H).  |
| 10-15 <sup>2,5,8</sup> | <br>3-амино-N-[(3R)-5-фтор-7-<br>(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-N,6-<br>диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-<br>карбоксамид   | 456 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м.<br>д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,60<br>(шир. с, 2H), 6,40-6,37 (м,<br>1H), 6,17 (с, 1H), 4,57-4,53<br>(м, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H),<br>4,18-4,13(м, 1H), 3,05 (с, 3H),<br>3,00-2,98 (м, 4H), 2,95-2,88<br>(м, 2H), 2,85-2,84 (м, 4H),  |



|                          |   |     |  |
|--------------------------|---|-----|--|
|                          |   |     | 2,57 (с, 3H).  |
| 10-16 <sup>2,3,5,8</sup> |  <p>3-амино-N-[(3S)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-N,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 456 | (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (шир. с, 2H), 6,41-6,37 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,57-4,55 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,00-2,84 (м, 7H), 2,79-2,77 (м, 4H), 2,57 (с, 3H). |

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали RuPhos Pd G3/RuPhos в качестве системы катализатор/лиганд.

<sup>3</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали бензил-(S)-(7-бром-5-фторхроман-3-ил)карбамат.

<sup>4</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 21** карбоновой кислоты.

<sup>5</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 неочищенный продукт обрабатывали NH<sub>3</sub> в MeOH с получением свободного основания перед очисткой препаративной ВЭЖХ.

<sup>6</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 19** карбоновой кислоты.

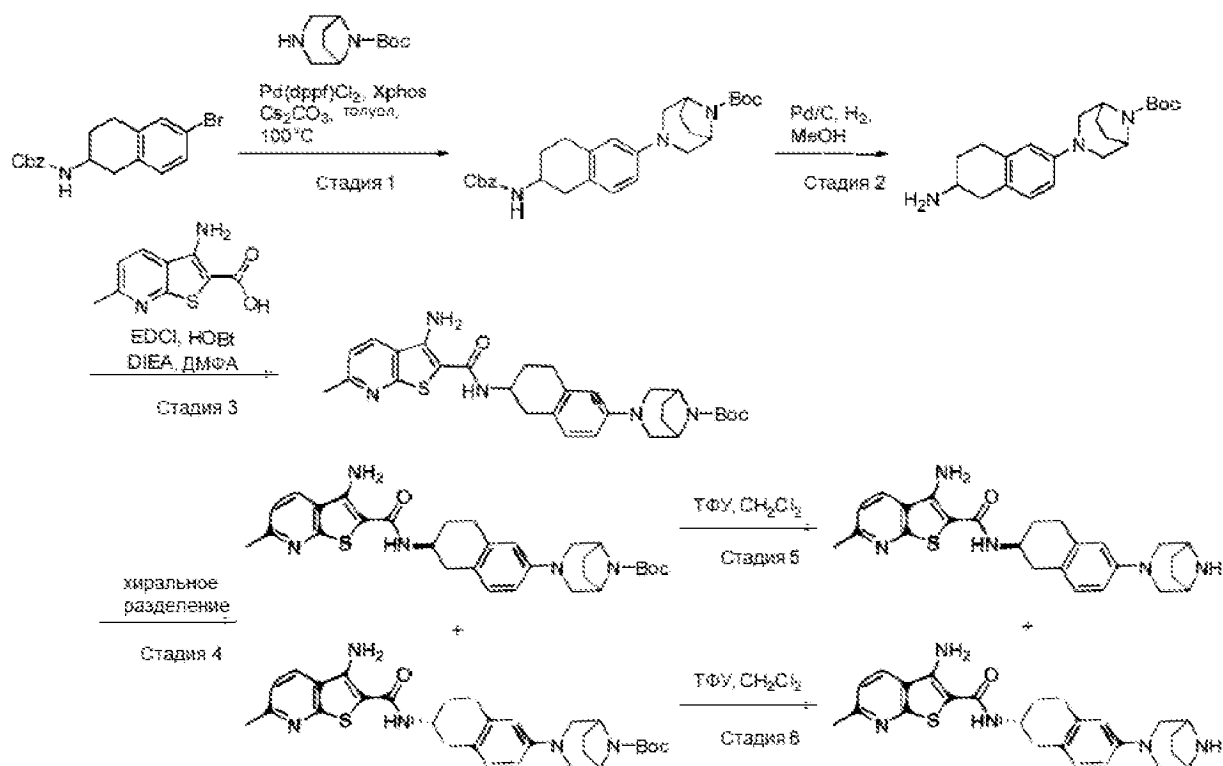
<sup>7</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 22** карбоновой кислоты.

<sup>8</sup> **Примечания к методикам:** Перед снятием Cbz защиты (Стадия 2) карбамат метилировали обработкой NaH (2 экв.) и MeI (1,5 экв.) в ДМФА при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой и экстрагировали обработкой EtOAc с последующей очисткой хроматографией на силикагеле с получением соответствующего трет-бутил-4-(3-[[бензилокси]карбонил](метил)амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ИЭР, m/z): 500 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 11-1.** N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и

**Пример 11-2.** N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

**Способ 1:**



**Стадия 1. трет-Бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00468] Смесь бензил-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата, **Промежуточного соединения 8**, (2 г, 5,55 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,171 г, 5,52 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (404,96 мг, 0,55 ммоль), Xphos (527 мг, 1,11 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,3 г, 16,28 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование градиентом от 1:100 до 2:5 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 492 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-3-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00469] Смесь трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,4 г, 2,85 ммоль) и Pd/C (1,4 г, 13,16 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дала трет-бутил-3-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 358 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-3-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00470] Смесь 3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (175 мг, 0,84 ммоль), трет-бутил-3-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,84 ммоль), EDCI (193 мг, 1,01 ммоль), HOBT (136 мг, 1,01 ммоль), DIEA (325 мг, 2,52 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 18 ч при 20 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 EtOAc/петролейный эфир) дала трет-бутил-3-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. МС: (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и трет-Бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00471] Рацемическую смесь трет-бутил-3-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата отделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: (R, R)-WHELK-O1-Kromasil, 0,5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: MeOH; детектор: УФ от 190 до 500 нм) с получением следующих указанных в заголовке соединений: трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде белого твердого вещества (первый элюируемый изомер, RT=15,5 мин) и трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде белого твердого вещества (второй элюируемый изомер, RT=20,4 мин).

**Стадия 5. N-((2S)-6-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

[00472] Раствор трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) и ТФУ (7 мл) в ДХМ (28 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли 5 мл ДХМ. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью NH<sub>3</sub> (раствор в MeOH). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge VEN C18 OBD, 130 Å, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN; Градиент: от 5% В до 52% В в течение 8 мин) дала N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-

тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,19 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,65 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,24-4,23 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,02-2,68 (м, 6H), 2,64 (с, 3H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,92-1,75 (м, 5H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 6. N-((2R)-6-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00473] Раствор трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) и ТФУ (7 мл) в ДХМ (28 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли 5 мл ДХМ. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью  $\text{NH}_3$  (7M в MeOH). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge ВЕН C18 OBD, 130 Å, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: ACN; Градиент: от 5% В до 52% В в течение 8 мин) дала N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,20 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,66 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 2H), 3,45-3,39 (м, 3H), 3,00-2,71 (м, 6H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,91-1,75 (м, 5H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 11-1. N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Способ 2:**

[00474] N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид также может быть получен согласно методу 1, исходя из бензил-(S)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата, **промежуточного соединения 9**, и пропуская стадию 4 хирального разделения.

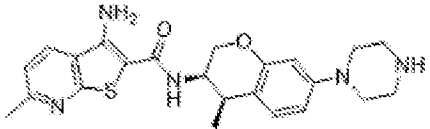

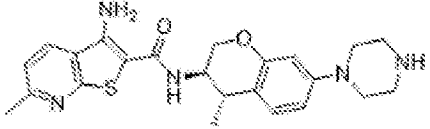
**Пример 11-2. N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

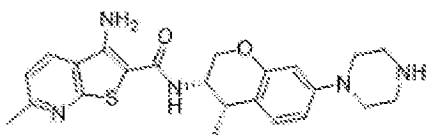
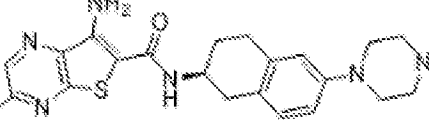
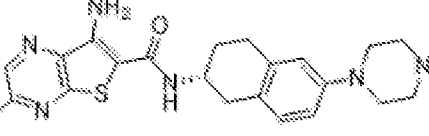
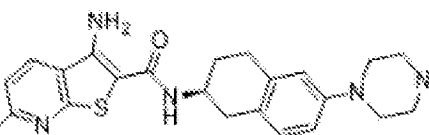
**Способ 2:**

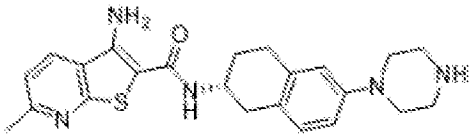
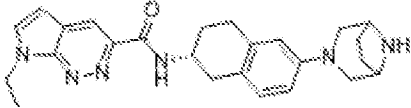

[00475] N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид также может быть получен согласно методу 1, исходя из бензил-(R)-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата, **промежуточного соединения 10**, и пропуская стадию 4 хирального разделения.

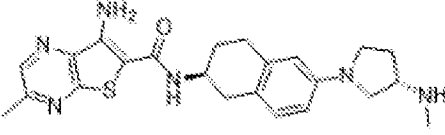
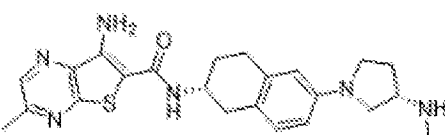
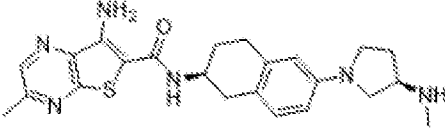
Следующие ниже примеры в Таблице 16 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных способу 1 (или способу 2, где указано) для получения примеров 11-1 и 11-2.

Таблица 16:

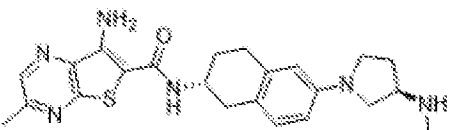
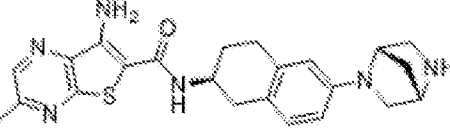
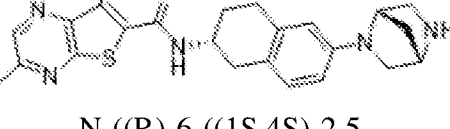
| Номер примера      | Структура и наименование соединения   | HRMS<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР   |
|--------------------|---|-----------------------------------|--|
| 11-15 <sup>7</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-((3R,4R)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 438                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=12,0Гц, 1H), 7,32(д, J=8,4Гц, 1H), 7,09(д, J=9Гц, 1H), 6,63(дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,26-4,13 (м, 2H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 4H), 3,02-2,65 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 3H).       |
| 11-16 <sup>7</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-((3R,4S)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 438                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,7Гц, 1H), 6,62 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,13-3,08 (м, 4H), 3,02-2,94 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 3H)    |
| 11-17 <sup>7</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-((3S,4R)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 438                               | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,22(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,13-3,08 (м, 4H), 3,02-2,94 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 3H). |

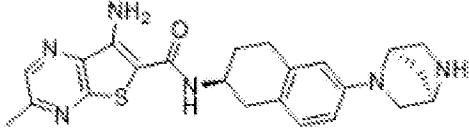
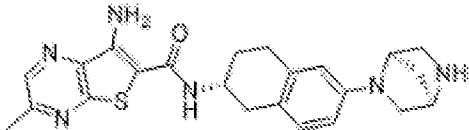
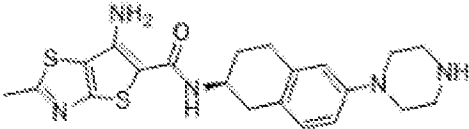
|                    |  |     |  |
|--------------------|--|-----|--|
| 11-18 <sup>7</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-((3S,4S)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            | 438 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=12,0Гц, 1H), 7,32(д, J=8,4Гц, 1H), 7,09(д, J=9Гц, 1H), 6,63(дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,26-4,13 (м, 2H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 4H), 3,02-2,65 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 3H). |
| 11-19 <sup>8</sup> |  <p>(S)-7-амино-3-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>   | 423 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,56 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,79-6,72 (м, 2H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,13-2,74 (м, 12H), 2,67 (с, 3H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H).  |
| 11-20 <sup>8</sup> |  <p>(R)-7-амино-3-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p> | 423 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,57 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,13-2,74 (м, 12H), 2,68 (с, 3H), 2,14-2,11 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 1H).  |
| 11-21 <sup>9</sup> |  <p>(S)-3-амино-6-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 422 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,29 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,72-6,70 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 2,98-2,96 (м, 4H), 2,87-2,67 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 1,98-1,95 (м,                         |

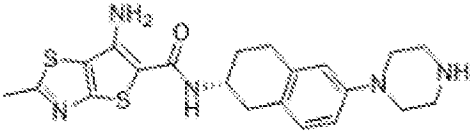
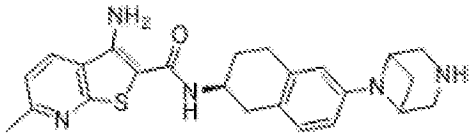
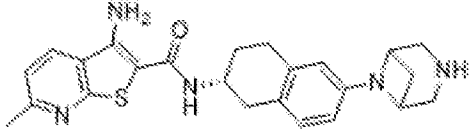
|                     |   |     |  |
|---------------------|---|-----|--|
|                     |   |     | 1H), 1,79-1,71 (м, 1H).  |
| 11-22 <sup>9</sup>  |  <p>(R)-3-амино-6-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                      | 422 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,72-6,69 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 2,98-2,96 (м, 4H), 2,83-2,74 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H).                          |
| 11-23 <sup>10</sup> |  <p>N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  | 431 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,51 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,75-6,67 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,59-4,54 (м, 2H), 4,41-4,36 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 5H), 2,19-2,16 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 5H), 1,56-1,53 (м, 3H). |
| 11-24 <sup>10</sup> |  <p>N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> | 431 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75-6,61 (м, 3H), 4,59-4,54 (м, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,46-3,43(м, 2H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 5H), 2,19-2,17 (м, 1H), 1,99-1,84 (м, 5H), 1,56-1,53 (м, 3H).                              |

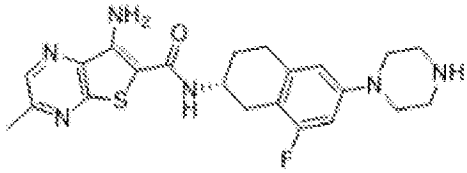
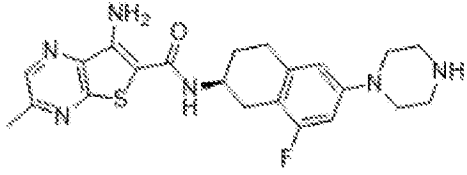
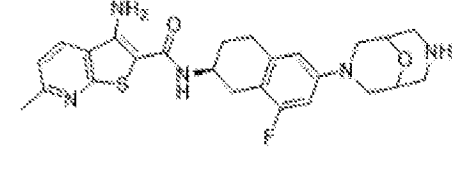
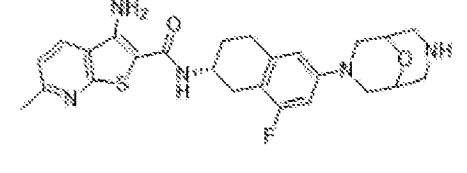
|                     |   |     |  |
|---------------------|---|-----|--|
| 11-25 <sup>11</sup> |  <p>7-амино-3-метил-N-((S)-6-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>   | 437 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.):<br>8,57 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,56-3,41 (м, 3H), 3,13-3,08 (м, 2H), 3,08-2,68 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,18-1,48 (м, 3H).   |
| 11-26 <sup>11</sup> |  <p>7-амино-3-метил-N-((R)-6-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>   | 437 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.):<br>8,57 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,03-2,90 (м, 3H), 2,81-2,67 (м, 7H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 2H), 1,87-1,83 (м, 1H).                             |
| 11-27 <sup>12</sup> |  <p>7-амино-3-метил-N-((S)-6-((R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p> | 437 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,58 (с, 1H), 6,92 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 2H). |



|                     |   |   |
|---------------------|---|---|
| 11-28 <sup>12</sup> |  <p>7-амино-3-метил-N-((R)-6-((R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>            | 437<br>(CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,58 (с, 1H), 6,92 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 3H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,14-2,11 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 2H).                |
| 11-29 <sup>13</sup> |  <p>N-((S)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[3,2-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>  | 435<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=8,40 Гц, 1H), 6,37-6,34 (шир. с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 1H), 2,97 -2,71 (м, 7H), 2,68 (с, 3H), 2,20 (шир. с, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,82-1,71( м, 2H), 1,65-1,52 (м, 1H). |
| 11-30 <sup>13</sup> |  <p>N-((R)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p> | 435<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,37-6,34 (шир. с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 2,99-2,71 (м, 7H), 2,65 (с, 3H), 2,20 (шир. с, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,81-1,69( м,                           |

|                     |   |     |   |
|---------------------|---|-----|---|
|                     |   |     | 2H), 1,64-1,57 (м, 1H).   |
| 11-31 <sup>14</sup> |  <p>N-((S)-6-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[3,2-b]пиразин-6-карбоксамид</p>   | 435 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H). 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H) 6,85 (д, J=8,40 Гц, 1H), 6,37-6,34 (м, 1H), 6,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 2,86-2,71 (м, 7H), 2,68-2,65 (м, 4H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,75-1,73 (м, 2H), 1,62-1,58 (м, 1H). |
| 11-32 <sup>14</sup> |  <p>N-((R)-6-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> | 435 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H). 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H) 6,85 (д, J=8,40 Гц, 1H), 6,37-6,35 (м, 1H), 6,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 2,86-2,71 (м, 7H), 2,68-2,65 (м, 4H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,62-1,60 (м, 1H). |
| 11-33 <sup>15</sup> |  <p>(S)-6-амино-2-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>                             | 428 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 4H), 2,80-2,63 (м, 12H), 1,94-1,91   |

|                     |   |     |  |
|---------------------|---|-----|--|
|                     | карбоксамид   |     | (м, 1H), 1,74-1,69 (м, 1H).  |
| 11-34 <sup>15</sup> |  <p>(R)-6-амино-2-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>                         | 428 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 2,95-2,94 (м, 4H), 2,85-2,63 (м, 12H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H).  |
| 11-35 <sup>16</sup> |  <p>N-((2S)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  | 434 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,65-8,43 (м, 1H), 8,19 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,1Гц, 1H), 6,42-6,40 (м, 2H), 4,34 (д, J=6,3Гц, 1H), 4,35-4,15 (м, 1H), 3,75 (д, J=13,2Гц, 2H), 3,19 (д, J=12,9Гц, 2H), 3,10-2,86 (м, 4H), 2,85-2,68 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,19-2,05 (м, 1H), 1,94-1,75 (м, 2H). |
| 11-36 <sup>16</sup> |  <p>N-((2R)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 434 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,51(с, 1H), 8,20 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,1Гц, 1H), 6,48-6,40 (м, 2H), 4,34 (д, J=6,0Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,75 (д, J=13,2Гц, 2H), 3,19 (д, J=12,9Гц, 2H), 3,17-2,76 (м, 5H), 2,64 (с, 3H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 2H).                          |

|                     |   |     |  |
|---------------------|---|-----|--|
| 11-37 <sup>17</sup> |  <p>(R)-7-амино-N-(8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>                              | 441 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,58-6,50 (м, 2H), 4,19-4,03 (м, 1H), 3,03-2,73 (м, 11H), 2,65 (с, 3H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H).            |
| 11-38 <sup>17</sup> |  <p>(S)-7-амино-N-(8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>                              | 441 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,95 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,58-6,50 (м, 2H), 4,12-4,11 (м, 1H) 3,02-2,72 (м, 11H), 2,65 (с, 3H), 2,57-2,56 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H).             |
| 11-39 <sup>18</sup> |  <p>N-((2S)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> | 482 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,70-6,64 (м, 2H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,75 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,21-2,97 (м, 9H), 2,67-2,56 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H). |
| 11-40 <sup>18</sup> |  <p>N-((2R)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> | 482 | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,20 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,66-6,62 (м, 2H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,88(с, 2H), 3,72 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,30-2,95 (м, 9H), 2,64-2,56 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H).   |

<sup>7</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 промежуточное соединение 44 бромида и Ruphos Pd G3 использовали в качестве катализатора. На стадии 4 4 энантиомера

разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Cellulose SB и градиент элюента от 0% до 5% EtOH/MTBE (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Stereoхимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>8</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak ID и подвижной фазы MeOH. Stereoхимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>9</sup> **Примечания к методикам:** Энантиомеры разделяли после снятия Вос защиты, а не на стадии 4, с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5мкм Cellulose-4 и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны. Stereoхимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>10</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 26** карбоновой кислоты. На стадии 4 энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4 и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны. Stereoхимию разделенных энантиомеров произвольно присваивали.

<sup>11</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат. На стадии 4 энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IA и подвижной фазы 35% EtOH/гексаны. Stereoхимию в тетрагидронафталинамиде присваивали произвольно.

<sup>12</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамат. На стадии 4 энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (R, R)-Whelk-O1-Kromasil и подвижной фазы 30% ДХМ/EtOH. Stereoхимию в тетрагидронафталинамиде присваивали произвольно.

<sup>13</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат и Ruphos Pd G3 в качестве катализатора. На стадии 4 энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak ID и градиента элюента от 60% до 65% MeOH/ДХМ. Stereoхимию в тетрагидронафталинамиде присваивали произвольно.

<sup>14</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат и Ruphos Pd G3 в качестве катализатора. На стадии 4 энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak AD-H-SL001 и подвижной фазы 40% ИПС/гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Stereoхимию в тетрагидронафталинамиде присваивали произвольно.

<sup>15</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты. На стадии 4 энантиомеры разделяли методом СФХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4 и подвижной фазы 60% EtOH/гексаны. Stereoхимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>16</sup> **Примечания к методикам:** Использовали метод 2 примера 11. На стадии 1 использовали Ruphos Pd G3 в качестве катализатора.

<sup>17</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное**

**соединение 11-1** бромида. На стадии 4 энантимеры разделяли методом СФХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4 и подвижной фазы 50% CO<sub>2</sub>/EtOH:ACN (1:1). Стереохимию разделенных энантимеров присваивали произвольно.

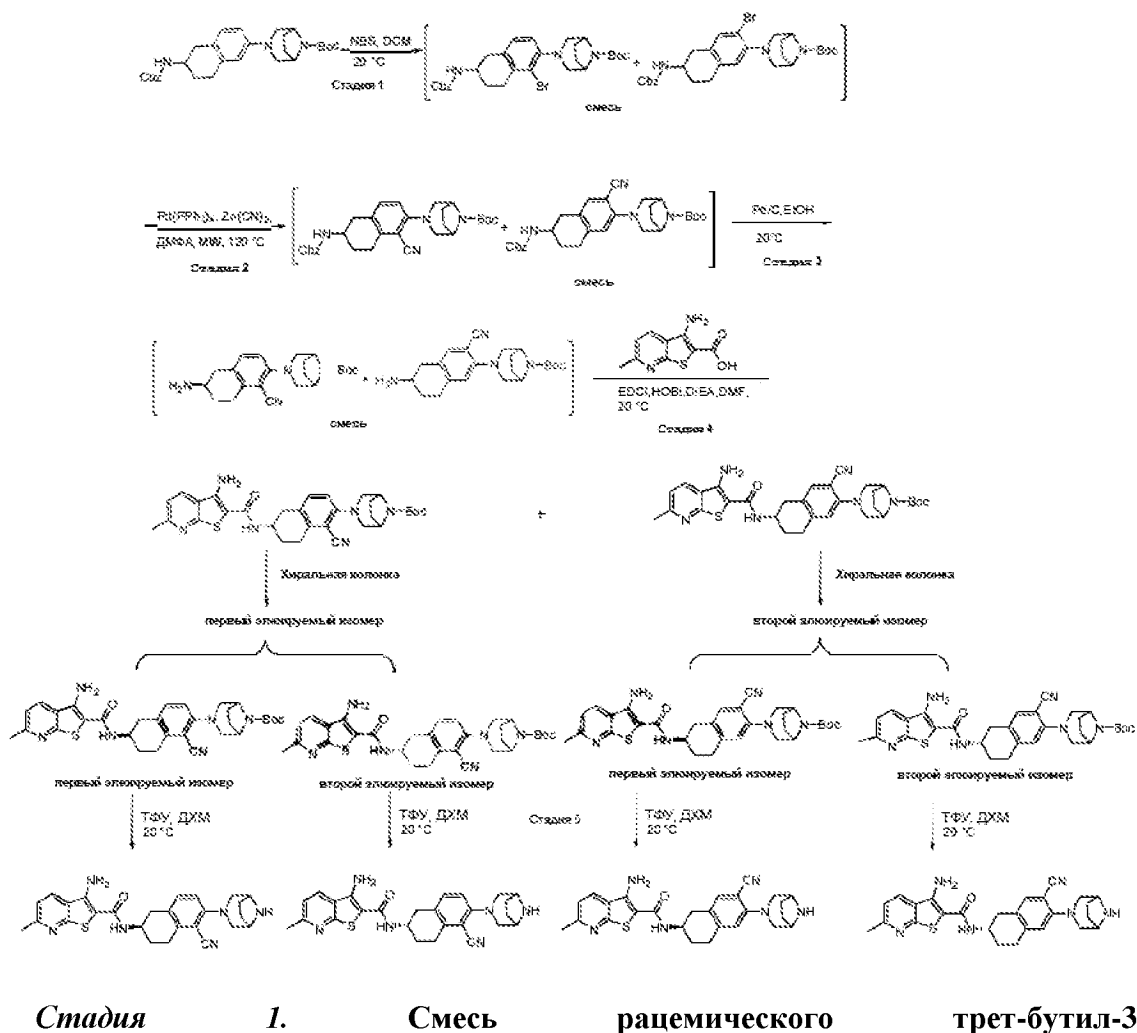
<sup>18</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 промежуточное соединение 11-1 бромида и Ruphos Pd G3 использовали в качестве катализатора. На стадии 4 энантимеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4 и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны. Стереохимию разделенных энантимеров присваивали произвольно.

**Пример 14-1.** N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

**Пример 14-2.** N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

**Пример 14-3.** N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и

**Пример 14-4.** N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



**(((бензилокси)карбонил)амино)-1-бром-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и рацемического трет-бутил-3-(6-  
 (((бензилокси)карбонил)амино)-3-бром-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00476] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,2 г, 2,44 ммоль) и ДХМ (96 мл). Далее  
 следовало добавление раствора NBS (478 мг, 2,69 ммоль) в ДХМ (24 мл) по каплям при  
 перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 °С,  
 затем погасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ  
 (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия,  
 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали  
 хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (PE/EA= от  
 100:1 до 5:1) с получением смеси трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-бром-  
 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-  
 бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1-бром-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР,  
 m/z): 572 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Смесь рацемического трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00477] В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл, продутую и  
 поддерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли смесь трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-3-бром-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-1-бром-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (460 мг, 0,81 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (93 мг, 0,80  
 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (93 мг, 0,08 ммоль) и N, N-диметилформамида (9 мл). Полученную  
 смесь облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 120 °С. Реакционную смесь  
 охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением 20 мл воды. Полученный  
 раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили  
 над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с  
 получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле и элюировали от  
 100:1 до 2:1 этилацетат/петролейный эфир с получением смеси трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-  
 [[(бензилокси)карбонил]амино]-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 517 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Смесь рацемического трет-бутил-3-(6-амино-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и рацемического трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00478] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую азотом, добавляли смесь трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,58 ммоль), этанола (20 мл) и палладия на угле (300 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при 20 °С в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле и элюировали ДХМ/метанолом (ДХМ/MeOH=10:1) с получением смеси трет-бутил-3-(6-амино-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (Пик А, энантиомер 1);**

**трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (Пик А, энантиомер 2);**

**трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (Пик В, энантиомер 1);**

**трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (Пик В, энантиомер 2).**

[00479] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали смесь трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-амино-3-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,39 ммоль), EDCI (90 мг, 0,47 ммоль), HOBT (63 мг, 0,47 ммоль), DIEA (152 мг, 1,18 ммоль), N, N-диметилформамида (10 мл) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (98 мг, 0,47 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 °С, затем погасили добавлением 20 мл воды. Собранные фильтрацией твердые вещества, и твердые вещества очищали



препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge ВЕН С18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), ACN (55% ACN до 70% в течение 7 мин)).

[00480] Затем эту смесь дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak OD-H, 5 мкм, 20 × 250 мм; подвижная фаза А: гексаны, В: EtOH, 50% В). Это привело к единственному пику региоизомера А: (RT=8,45 мин) и единственному пику региоизомера В: (RT=12,91 мин).

[00481] Пик А дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC, 5 мкм, 20 × 250 мм; подвижная фаза А: гексаны, В: EtOH, 50% В). Это привело к пику А, энантиомеру 1: (RT=15,55 мин) в виде желтого твердого вещества и пику А, энантиомеру 2: (RT=21,10 мин) в виде желтого твердого вещества. Стереохимию разделенных энантиомеров пика А присваивали произвольно. МС (для обоих энантиомеров): (ИЭР, m/z): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

[00482] Пик В дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB, 5 мкм, 20 × 250 мм; подвижная фаза А: гексаны, В: EtOH, 50% В). Это привело к пику В, энантиомеру 1: (RT=7,65 мин) в виде желтого твердого вещества и пику В, энантиомеру 2: (RT=9,22 мин) в виде желтого твердого вещества. Стереохимию разделенных энантиомеров пика В присваивали произвольно. МС (для обоих энантиомеров): (ИЭР, m/z): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;**  
**N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;**  
**N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид**  
**N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид**

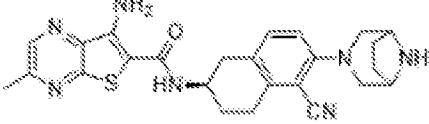
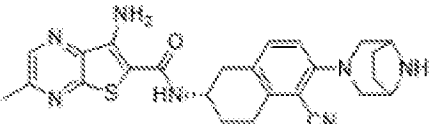
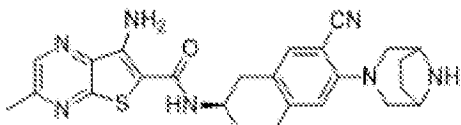
**Типичная процедура и спектры для первого изомера:**

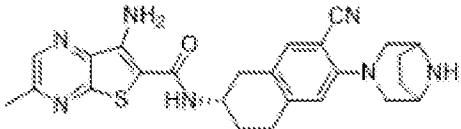
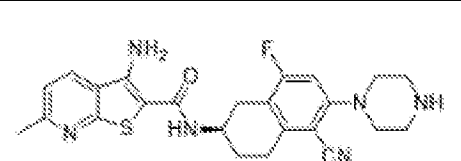
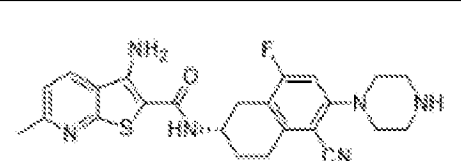
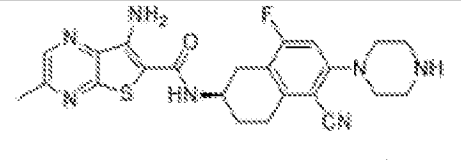
[00483] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-3-[(6R)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (30 мг, 0,05 ммоль), ДХМ (5 мл) и ТФУ (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 °С, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который разбавляли 5 мл ДХМ. рН раствора доводили до 8 с помощью NH<sub>3</sub> в MeOH (7 М), затем полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge ВЕН С18 OBD Prep колонка, 130 Å, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), ACN (35% ACN до 56% в течение 7 мин)) с получением N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ(м. д.): 8,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,29-7,30 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,5

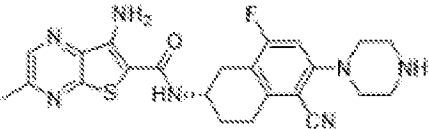

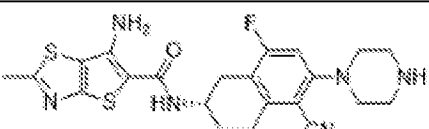
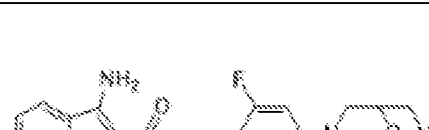
Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,20-3,27 (м, 2H), 2,91-3,19 (м, 5H), 2,79-2,80 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,18-2,20 (м, 3H), 1,79-1,94 (м, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 473 [M+H]<sup>+</sup>.

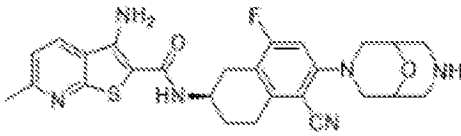
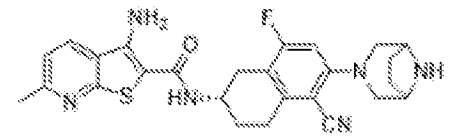
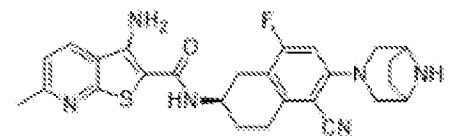
[00484] Следующие ниже примеры в Таблице 18 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 14-1.

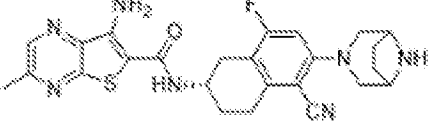
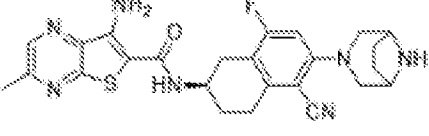
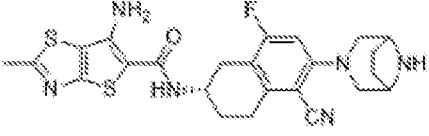
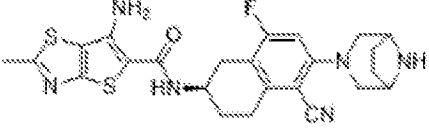
**Таблица 18**

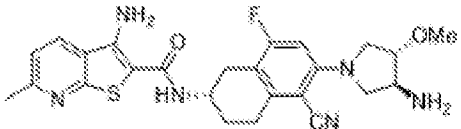
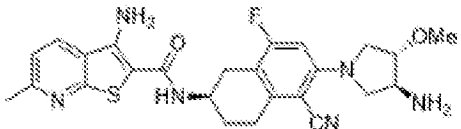
| Номер примера | Структура и наименование соединения  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|---------------|--|-----------------------------|---|
| 14-5          |  <p>N-((2R)-6-(3,8-<br/>дизабикакло[3.2.1]октан-3-ил)-<br/>5-циано-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-7-<br/>амино-3-метилтиено[2,3-<br/>b]пирозин-6-карбоксамид</p>   | 474                         | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.):<br>8,54 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,85<br>(с, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H),<br>3,61-3,51 (м, 2H), 3,35-3,31<br>(м, 2H), 3,05-2,92 (м, 5H),<br>2,83-2,69 (м, 1H), 2,65 (с,<br>3H), 2,17-2,09 (м, 3H), 1,98-<br>1,70 (м, 3H).                        |
| 14-6          |  <p>N-((2S)-6-(3,8-<br/>дизабикакло[3.2.1]октан-3-ил)-<br/>5-циано-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-7-<br/>амино-3-метилтиено[2,3-<br/>b]пирозин-6-карбоксамид</p> | 474                         | (CD <sub>3</sub> OD, 300 МГц) δ(м. д.):<br>8,55 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,27-4,19 (м, 1H), 3,61-3,59<br>(м, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H),<br>3,18-2,88 (м, 5H), 2,83-2,74<br>(м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,25-<br>2,12 (м, 3H), 1,92-1,75 (м,<br>3H). |
| 14-7          |  <p>N-((2R)-6-(3,8-<br/>дизабикакло[3.2.1]октан-3-ил)-<br/>7-циано-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-7-<br/>амино-3-метилтиено[2,3-<br/>b]пирозин-6-карбоксамид</p> | 474                         | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,58 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,35-4,18 (м, 1H), 3,62-3,59<br>(м, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H),<br>3,15-2,96 (м, 5H), 2,86-2,77<br>(м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,28-<br>2,18 (м, 3H), 1,96-1,82 (м,<br>3H). |

|                      |  |     |   |
|----------------------|--|-----|---|
| 14-8                 |  <p>N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> | 474 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,54 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H), 3,06-2,92 (м, 5H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 3H), 1,89-1,75 (м, 3H).  |
| 14-9 <sup>1,2</sup>  |  <p>(R)-3-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>              | 465 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,06-2,87(м, 11H), 2,67-2,58 (м, 4H), 2,08-1,81 (м, 2H), 1,23 (с, 1H), 1,16-1,12 (м, 1H), 0,86 (с, 1H).  |
| 14-10 <sup>1,2</sup> |  <p>(S)-3-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            | 465 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 6,87 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,07-2,82 (м, 11H), 2,78-2,58 (м, 4H), 2,11-1,80 (м, 2H), 1,23 (с, 1H), 1,17-1,13 (м, 1H), 0,86 (с, 1H). |
| 14-11 <sup>1,3</sup> |  <p>(R)-7-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>            | 466 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,92 (шир. с, 1H), 6,95 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 1H), 3,10-2,80 (м, 11H), 2,62-2,55 (м, 4H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H).  |

|                      |  |     |   |
|----------------------|--|-----|---|
| 14-12 <sup>1,3</sup> |  <p>(S)-7-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                              | 466 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,91 (шир. с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 1H), 3,10-2,80 (м, 11H), 2,62-2,55 (м, 4H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H).  |
| 14-13 <sup>1,4</sup> |  <p>(R)-6-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>                               | 471 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,58 (шир. с, 1H), 7,10 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 11H), 2,84 (с, 3H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,04-2,03 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 1H).  |
| 14-14 <sup>1,4</sup> |  <p>(S)-6-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид</p>                             | 471 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,58 (шир. с, 1H), 7,10 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 11H), 2,84 (с, 3H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,04-2,03 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 1H).  |
| 14-15 <sup>1,5</sup> |  <p>3-амино-N-[(2S)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 507 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (шир. с, 2H), 6,95 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,71-3,69 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,15-2,95 (м, 7H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H). |

|                      |  |     |  |
|----------------------|--|-----|--|
| 14-16 <sup>1,5</sup> |  <p>3-амино-N-[(2R)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 507 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (шир. с, 2H), 6,95 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,71-3,69 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,16-2,95 (м, 7H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H).      |
| 14-17 <sup>1,6</sup> |  <p>3-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        | 491 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,78 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,15-4,14 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 5H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,94-1,75 (м, 3H), 1,66-1,63 (м, 2H).                    |
| 14-18 <sup>1,6</sup> |  <p>3-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      | 491 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,78 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,15-4,14 (м, 1H), 3,45-3,43 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 5H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,37 (шир. с, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,94-1,75 (м, 3H), 1,66-1,63 (м, 2H). |

|                      |  |     |   |
|----------------------|--|-----|---|
| 14-19 <sup>1,7</sup> |  <p>7-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>       | 492 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,90 (шир. с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 6,79 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,32-3,23 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 6H), 2,65 (с, 3H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,08-1,82 (м, 4H), 1,66-1,64 (м, 2H).                         |
| 14-20 <sup>1,7</sup> |  <p>7-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>       | 492 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,90 (шир. с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 6,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,32-3,22 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 6H), 2,65 (с, 3H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,08-1,82 (м, 4H), 1,68-1,64 (м, 2H).                         |
| 14-21 <sup>1,8</sup> |  <p>6-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> | 497 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,57 (шир. с, 1H), 7,11 (шир. с, 2H), 6,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,11 (шир. с, 1H), 3,45-3,43 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,04-2,82 (м, 5H), 2,79 (с, 3H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,66-1,63 (м, 2H). |
| 14-22 <sup>1,8</sup> |  <p>6-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-</p>   | 497 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,59 (шир. с, 1H), 7,11 (шир. с, 2H), 6,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,45-3,44 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,03-2,84 (м, 5H), 2,79 (с, 3H), 2,60-2,51 (м,  |

|                         |  |     |  |
|-------------------------|--|-----|--|
|                         | метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид   |     | 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 2H).   |
| 14-23 <sup>1,9,10</sup> |  <p>3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 495 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,48 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,55-2,51 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 2H). |
| 14-24 <sup>1,9,10</sup> |  <p>3-амино-N-[(2R)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 495 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,48 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,05-2,75 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 2H).                                       |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 обнаружили только один региоизомер бромирования, трет-бутил-4-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-бром-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** Хиральное разделение энантиомеров проводили после стадии 5, а не на стадии 4, с использованием хиральной колонки Chiralpak IA и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Стереохимию разделенных

энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>3</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Хиральное разделение энантиомеров проводили после стадии 5, а не на стадии 4, с использованием хиральной колонки Chiralpak IE и подвижной фазы 20% ИПС/МТВЕ (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>4</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 использовали **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты. Реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Хиральное разделение энантиомеров проводили после стадии 5, а не на стадии 4, с использованием хиральной колонки Chiralpak IA и подвижной фазы 40% EtOH/гексаны-ДХМ (5:1) (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>5</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Хиральное разделение энантиомеров проводили после стадии 5, а не на стадии 4, с использованием хиральной колонки Chiralpak IG и подвижной фазы 30% EtOH/МТВЕ (содержащая 8 мМ NH<sub>3</sub> в MeOH). Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>6</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IC и подвижной фазы 15% EtOH/МТВЕ. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>7</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IG и подвижной фазы 30% EtOH/МТВЕ. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

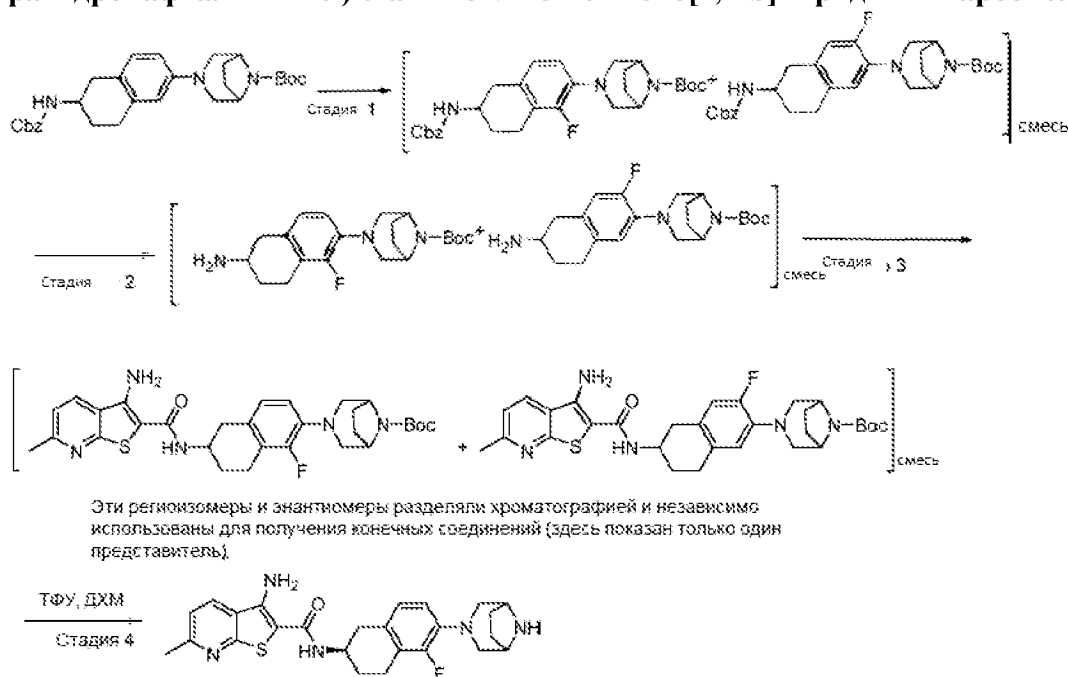
<sup>8</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 использовали **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты. Реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IG и подвижной фазы 30% EtOH/МТВЕ. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>9</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 2 цианирование проводили при наличии Zn (2 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (10 экв.), Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,5 экв.) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1 экв.) в DMA с нагреванием при 97°C в течение 2 ч.

<sup>10</sup> **Примечания к методикам:** . На стадии 4 реакцию конденсации с образованием амида проводили с HBTU и Et<sub>3</sub>N в DMA. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak ID-2 и подвижной фазы 15% EtOH/МТВЕ (0,1% Et<sub>2</sub>NH). Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.



**Пример 21-1. N-((2R)-6-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Смесь трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00485] Раствор трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (800 мг, 1,63 ммоль) и Selectfluor (634 мг, 1,79 ммоль) в ACN (16 мл) перемешивали в течение 18 ч при 20 °С. Реакционную смесь погасили добавлением 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1%-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением смеси региоизомеров трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Смесь трет-бутил-3-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-амино-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00486] Суспензию смеси трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (508 мг, 1,00 ммоль) и палладия на угле (100 мг,

10%) в этилацетате (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20°C в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1%-50% MeOH/ДХМ) с получением смеси региоизомеров трет-бутил-3-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-амино-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 376 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Смесь трет-бутил-3-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00487] Раствор смеси трет-бутил-3-(6-амино-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (99 мг, 479,45 ммоль), EDCI (92 мг, 0,48 ммоль), HOBT (65 мг, 0,48 ммоль) и DIEA (155 мг, 1,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь погасили добавлением 20 мл воды. Собранные фильтрацией твердые вещества, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge VEN C18 OBD, 130 Å, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: ACN (от 60% ACN до 80% в течение 7 мин)) с получением смеси указанных в заголовке соединений.

[00488] **Хиральное разделение.** Смесь региоизомеров и энантиомеров частично разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA, 250×20 мм, 5 мкм; скорость потока: 15 мл/мин; подвижная фаза 10% MeOH/MTBE; длина волны: от 190 нм до 500 нм) с получением смеси трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо) -1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (**Пик 1**: RT=7,37 мин; произвольно присвоенная стереохимия); трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (**Пик 2**: RT=7,69 мин; произвольно присвоенная стереохимия); и трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (**Пик 3**: RT=13,70 мин; стереохимию присваивали произвольно).

[00489] **Пик 1** дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, AXIA Packed, 250×21,5 мм, 5 мкм; скорость потока: 18 мл/мин, подвижная фаза: MeOH; длина волны: от 190 ни до 500 нм) с получением трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо) -1-фтор-5,6,7,8-

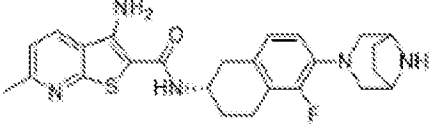
тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (RT=13,56 мин; произвольно присвоенная стереохимия), и трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-фтор-5,6,7,8 -тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (RT=17,31 мин; произвольно присвоенная стереохимия). МС для всех 4 изомеров: (ИЭР, m/z): 566 [M+H]<sup>+</sup>.

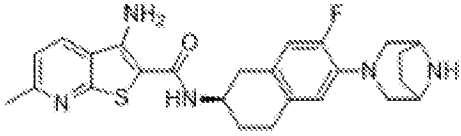
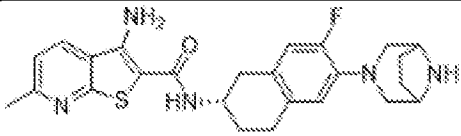
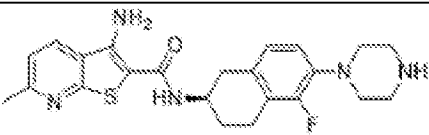
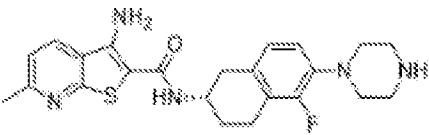
**Стадия 4. N-((2R)-6-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

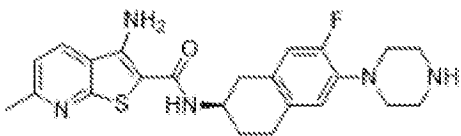
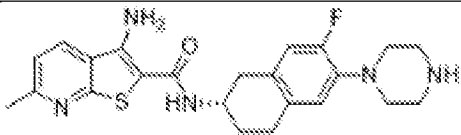
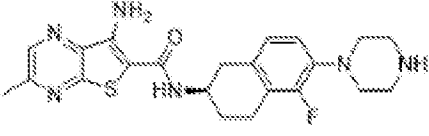
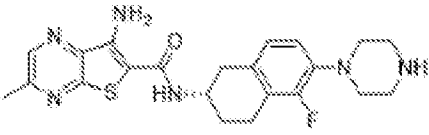
[00490] Раствор трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3-фтор-5,6,7,8 -тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25 мг, 0,04 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 5 мл ДХМ. рН раствора доводили до 8 с помощью NH<sub>3</sub> в MeOH (7 М). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 130 Å, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), ACN (25% ACN до 55% в течение 7 мин)) с получением N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>H ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,76 (м, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 2H), 3,16-3,14 (м, 2H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,92-2,90 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 2H), 1,87-1,82 (м, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 466 [M+H]<sup>+</sup>.

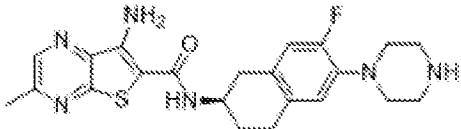
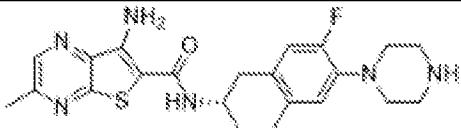
[00491] Первые три примера в Таблице 19 получали из оставшихся трех изомеров, выделенных на стадии 3, с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примера 21-1. Оставшиеся примеры в Таблице 19 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примеров от 21-1 до 21-4.

**Таблица 19:**

| Номер примера | Структура и наименование соединения   | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР   |
|---------------|---|-----------------------------|--|
| 21-2          |  <p>N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-</p> | 466                         | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84-6,75 (м, 2H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,66-3,62 (с, 2H), 3,21-3,18 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 4H), 2,82- |

|                   |  |     |  |
|-------------------|--|-----|--|
|                   | амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 2,75 (м, 2H), 2,64 (с, 3H),<br>2,18-2,07 (м, 3H), 1,91-1,81<br>(м, 2H), 1,81-1,76 (м, 1H).   |
| 21-3              |  <p>N-((2R)-6-(3,8-<br/>диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-<br/>7-фтор-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-3-<br/>амино-6-метилтиено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 466 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,75-6,65 (м,<br>2H), 4,22-4,20 (м, 1H), 3,52-<br>3,49 (м, 2H), 3,16-3,13 (м,<br>2H), 3,03-2,70 (м, 6H), 2,64<br>(с, 3H), 2,14-1,96 (м, 3H),<br>1,88-1,73 (м, 3H). |
| 21-4              |  <p>N-((2S)-6-(3,8-<br/>диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-<br/>7-фтор-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-3-<br/>амино-6-метилтиено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 466 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,67 (м,<br>2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,67-<br>3,63 (м, 2H), 3,21-3,18 (м,<br>2H), 3,03-2,72 (м, 6H), 2,64<br>(с, 3H), 2,11-2,05 (м, 3H),<br>1,90-1,79 (м, 3H). |
| 21-5 <sup>1</sup> |  <p>(R)-3-амино-N-(5-фтор-6-<br/>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-6-<br/>метилтиено[2,3-b]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>                        | 440 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38-<br>7,29 (м, 1H), 6,94-6,78 (м,<br>2H), 4,32-4,19 (м, 1H), 3,09-<br>2,94 (м, 10H), 2,85-2,70 (м,<br>2H), 2,64 (с, 3H), 2,25-2,13<br>(м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H).                          |
| 21-6 <sup>1</sup> |  <p>(S)-3-амино-N-(5-фтор-6-<br/>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-ил)-6-<br/>метилтиено[2,3-b]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>                        | 440 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.):<br>8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35-<br>7,28 (м, 1H), 6,90-6,80 (м,<br>2H), 4,33-4,19 (м, 1H), 3,00<br>(с, 10H), 2,85-2,70 (м, 2H),<br>2,64 (с, 3H), 2,19-2,08 (м,   |

|                    |  |     |   |
|--------------------|--|-----|---|
|                    | метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид  |     | 1H), 1,83-1,75 (м, 1H).   |
| 21-7 <sup>1</sup>  |  <p>(R)-3-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 440 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,82-6,73 (м, 2H), 4,29-4,18 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 9H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,85-2,67 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H). |
| 21-8 <sup>1</sup>  |  <p>(S)-3-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 440 | (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,90-6,80 (м, 2H), 4,33-4,19 (м, 1H), 3,00 (с, 10H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H).                        |
| 21-9 <sup>2</sup>  |  <p>(R)-7-амино-N-(5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p> | 441 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,64 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,78-6,94 (м, 3H), 6,71 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 2,6-2,96 (м, 16H), 1,98 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,67-1,82 (м, 1H).                               |
| 21-10 <sup>2</sup> |  <p>(S)-7-амино-N-(5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p> | 441 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,63 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 4,11 (с, 1H), 2,75-2,88 (м, 13H), 2,63 (с, 3H), 1,69-2,01 (м, 2H).  |

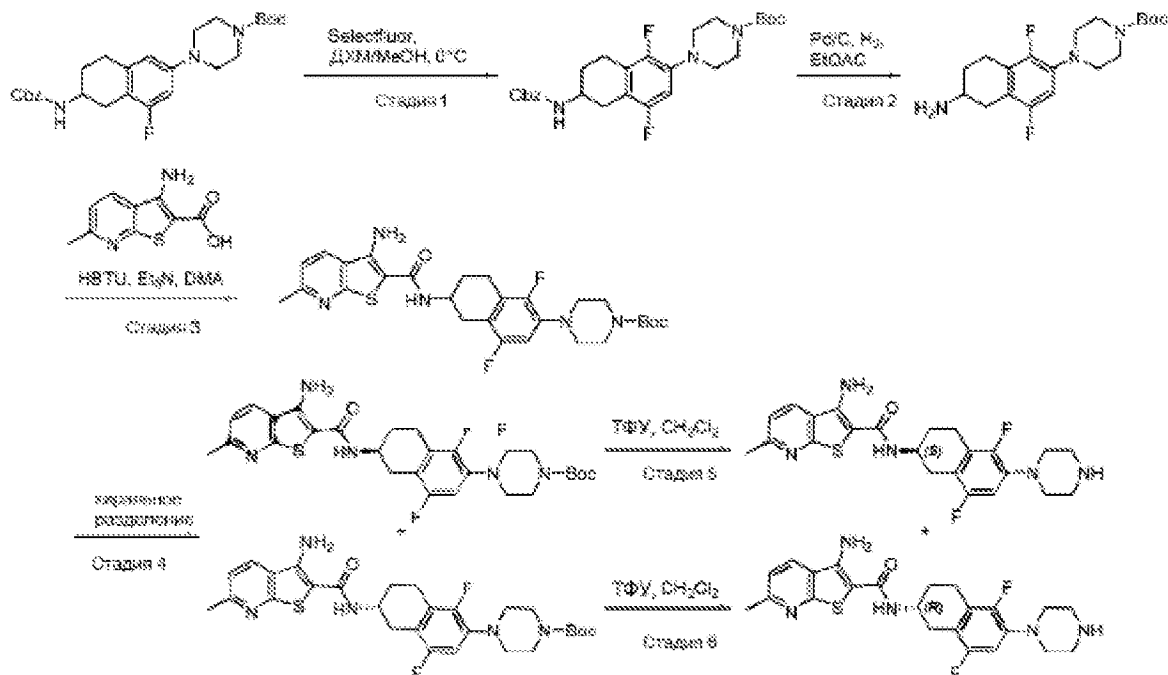
|                    |  |     |  |
|--------------------|--|-----|--|
| 21-11 <sup>2</sup> |  <p>(R)-7-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p> | 441 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,63 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,82 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,11 (с, 1H), 2,88 (с, 10H), 2,66-2,83 (м, 1H), 2,63 (с, 5H), 2,01 (с, 1H), 1,70-1,72 (м, 1H). |
| 21-12 <sup>2</sup> |  <p>(S)-7-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p> | 441 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,64 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,77-6,91 (м, 4H), 4,10 (шир. с, 1H), 2,64-2,95 (м, 16H), 2,63 (с, 5H), 2,01 (шир. с, 1H), 1,65-1,81 (м, 1H).                        |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** Смесь региоизомеров и энантиомеров частично разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak-AD-H-SL002 и подвижной фазы 50% EtOH/гексаны с получением предшественника примера 21-7 в качестве первого элюируемого образца, предшественника примера 21-8 в качестве второго элюируемого образца и смеси двух пиков в качестве третьего элюируемого образца. Смесь дополнительно разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak-IC и подвижной фазы 30% ИПС/МТВЕ с получением предшественника примера 21-5 в качестве первого элюированного образца и предшественника примера 21-6 в качестве второго элюируемого образца. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** Смесь региоизомеров и энантиомеров частично разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak-IA и подвижной фазы EtOH с получением предшественника примера 21-9 в качестве первого элюируемого образца, смеси двух пиков в качестве второго элюируемого образца и предшественника примера 21-12 в качестве третьего элюируемого образца. Смесь дополнительно разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (R, R)-Whelk-O1-Kromasil и подвижной фазы 10% EtOH/МТВЕ с получением предшественника примера 21-10 в качестве первого элюированного образца и предшественника примера 21-11 в качестве второго элюируемого образца. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

**Пример 22-1. (S)-3-Амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-**

тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и  
**Пример 22-2. (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-(бензилоксикарбониламино)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00492] К раствору трет-бутил-4-(6-(бензилоксикарбониламино)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,00 г, 6,20 ммоль) в 1:1 ДХМ/МеОН (100 мл) добавляли Selectfluor (2,20 г, 6,20 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 20 °С. Две дополнительные порции Selectfluor (1,1 г, 3,1 ммоль) добавляли при 0°С и перемешивали в течение 4 ч при 20 °С. Реакционную смесь затем выливали в 80 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил-4-(6-(бензилоксикарбониламино)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 502 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-4-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00493] Раствор трет-бутил-4-(6-(бензилоксикарбониламино)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (530 мг, 1,06 ммоль) и палладия на угле (100 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20°С в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-

ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 368 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00494] Раствор трет-бутил-4-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 0,74 ммоль, чистота 75%), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (188 мг, 0,90 ммоль), HBTU (343 мг, 0,90 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,31 мл, 2,26 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 20 °С. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (0,05% муравьиной кислоты), В: ACN (0% ACN до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 558 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Хиральное разделение.**

[00495] Рацемат трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ (Колонка: ChiralArt Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: 30% EtOH/гексаны в течение 13 мин). Первый элюируемый изомер (RT=9,05 мин) концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (стереохимию произвольно присваивали). Второй элюируемый изомер (RT=10,15 мин) концентрировали в вакууме с получением (R)-трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (стереохимию произвольно присваивали). МС для обоих энантиомеров: (ИЭР, m/z): 558 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. (S)-3-Амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00496] Раствор (S)-трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,11 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH), В: ACN (15% ACN до 50% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением (S)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ(м. д.): 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,67-6,65 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,14-2,97



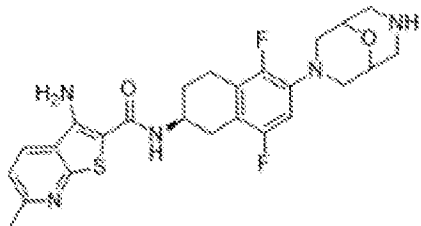
(м, 10H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 4H), 1,89-1,74 (м, 1H). МС: (ИЭР, m/z): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

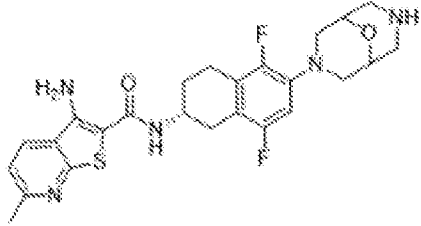
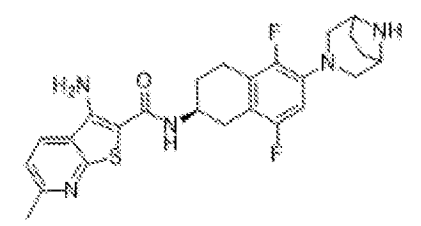
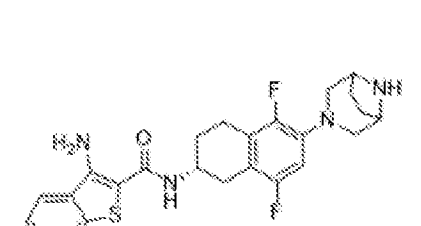
**Стадия 6. (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00497] Раствор (R)-трет-бутил-4-(6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,16 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,5 мл) в ДХМ (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка, XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH), В: АСN (15% АСN до 50% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,70-6,68 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 10H), 2,73-2,55 (м, 5H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H). МС: (ИЭР, m/z): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

[00498] Следующие ниже примеры в Таблице 20 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примеров 22-1 и 22-2.

**Таблица 20:**

| Номер примера     | Структура и наименование соединения  | НРМС m/z [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|-------------------|--|-----------------------------|---|
| 22-3 <sup>1</sup> |  <p>N-((2S)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 500                         | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,66 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,78-6,75 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,27-3,08 (м, 4H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,88-1,62 (м, 1H). |

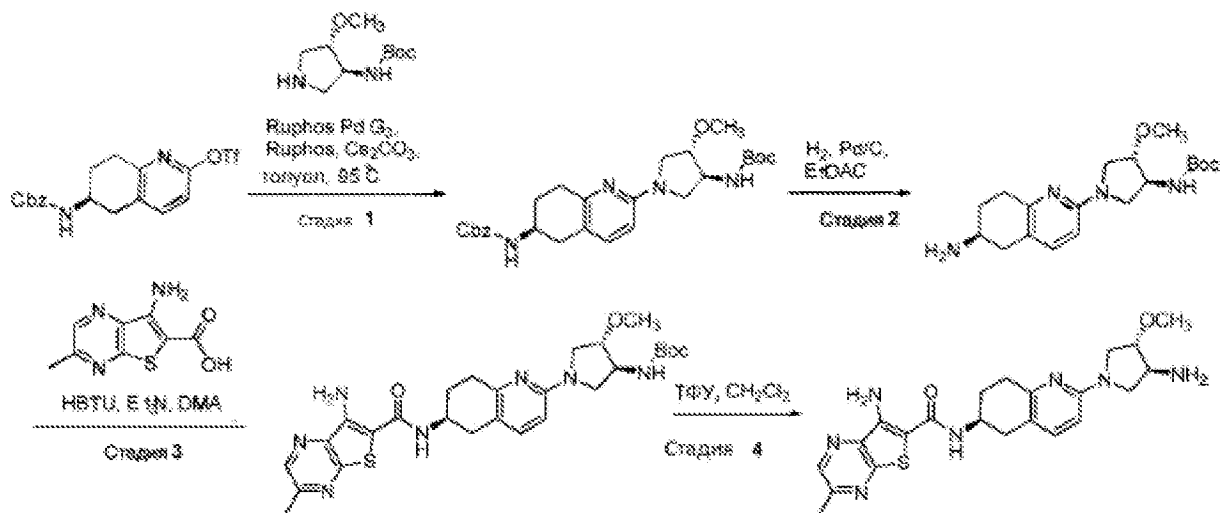
|                   |  |     |   |
|-------------------|--|-----|---|
| 22-4 <sup>1</sup> |  <p>N-((2R)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 500 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,66 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,78-6,75 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,27-3,08 (м, 4H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,88-1,62 (м, 1H).   |
| 22-5 <sup>2</sup> |  <p>3-амино-N-[(2S)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        | 484 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,40-3,98 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 2,95-2,62 (м, 5H), 2,59-2,57 (м, 4H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 5H).   |
| 22-6 <sup>2</sup> |  <p>3-амино-N-[(2R)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      | 484 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 3,40-3,98 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,81-2,75 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,59-2,57 (м, 4H), 2,34-2,32 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 2H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 2H). |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 стереоизомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IG и подвижной фазы 15% EtOH/MTBE. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 4 стереоизомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiral Art Cellulose-SB и подвижной фазы 10% EtOH/MTBE. Стереохимию разделенных энантиомеров присваивали произвольно.

**Пример 23-1. 7-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид**

**Способ 1:**



**Стадия 1. Бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00499] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (500 мг, 1,16 ммоль), трет-бутил-N-[(3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамата (300 мг, 1,39 ммоль), RuPhos Pd G3 (195 мг, 0,230 ммоль), RuPhos (108 мг, 0,230 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 г, 3,49 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. После охлаждения до 20 °С, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 5:2 петролейный эфир/этилацетат) с получением бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-Амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамат**

[00500] Смесь бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (450 мг, 0,910 ммоль) и палладия на угле (450 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 20 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат

концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-[7-Амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамат**

[00501] Триэтиламин (0,400 мл, 2,92 ммоль) и НВТУ (377 мг, 0,990 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамата (300 мг, 0,830 ммоль) и 7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоновой кислоты (174 мг, 0,830 ммоль) в DMA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 0% до 70% В в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-[7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамата в виде зеленого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 554 [M+H]<sup>+</sup>.

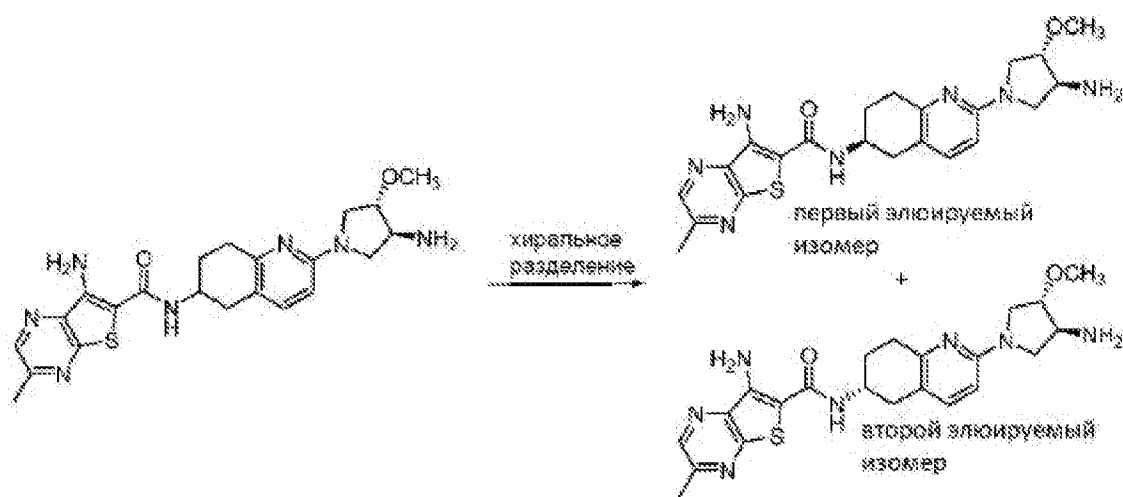
**Стадия 4. 7-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид**

[00502] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-метоксипирролидин-3-ил]карбамата (300 мг, 0,470 ммоль) и ТФУ (3 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при 20 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (15 мл, 7M) в течение 1 ч при 20 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 20% до 42% В в течение 7 мин)) с получением 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 454 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28-4,12 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 4H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,79 (шир. с, 2H).

**Пример 23-1. 7-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид и**

**Пример 23-2. 7-Амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид**

**Способ 2:**

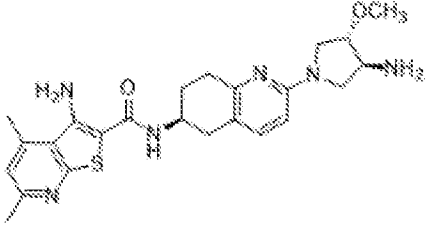
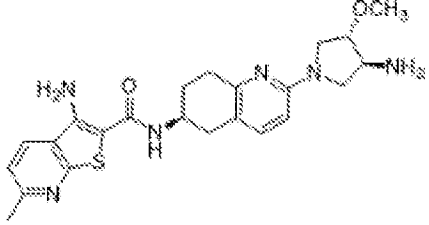
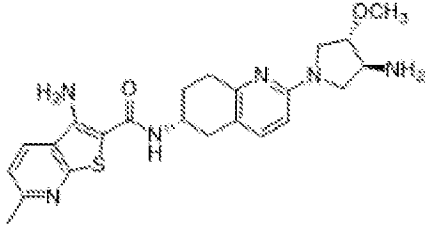


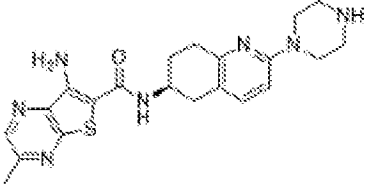
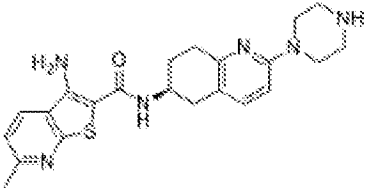
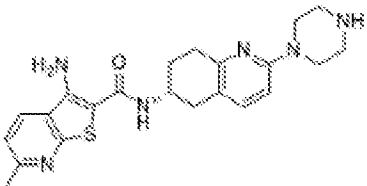
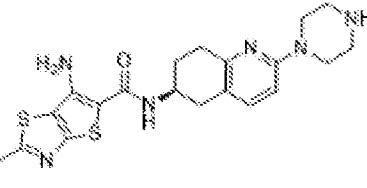
[00503] 7-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-*b*]пиазидин-6-карбоксамид также получали из рацемата бензил-N-[2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-1**) и следуя методикам, аналогичным методу 1. Энантиомеры рацемата 7-амино-N-[2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-*b*]пиазидин-6-карбоксамид разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IE и системы элюентов 50% EtOH/MTBE (содержащей 2 мМ NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-*b*]пиазидин-6-карбоксамид в виде желтого твердого вещества в виде первого элюируемого изомера и 7-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-*b*]пиазидин-6-карбоксамид в виде желтого твердого вещества в виде второго элюируемого изомера. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 (шир., 2H), 6,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,20-4,11(м, 1H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,47-3,44 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 2H). МС (ИЭР, *m/z*): 454 [M+H]<sup>+</sup>.

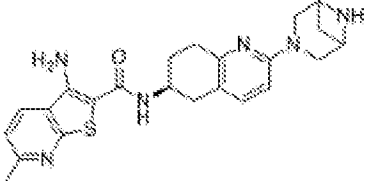
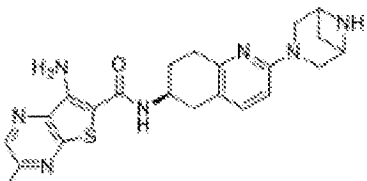
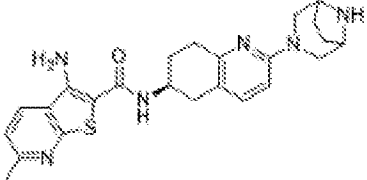
[00504] Следующие ниже примеры в Таблице 21 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных способу 1 (или способу 2, где указано) для получения примера 23-1.

**Таблица 21:**

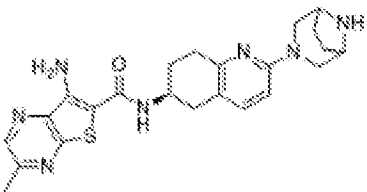
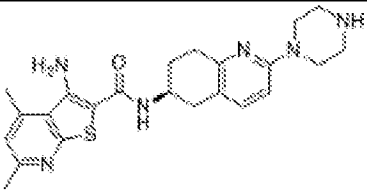
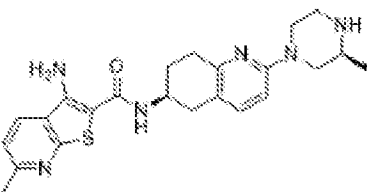
| Номер примера | Структура и наименование соединения | HRMS<br><i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H ЯМР |
|---------------|-------------------------------------|--|--------------------|
|               |                                     |  |                    |

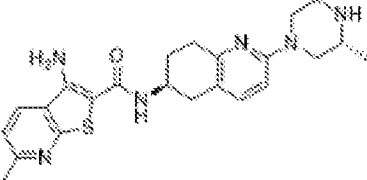
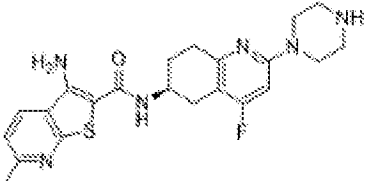
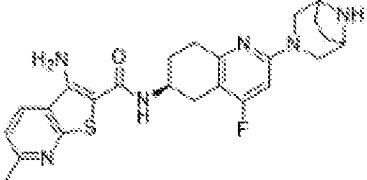
|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| 23-3 <sup>1</sup> |  <p>3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 467<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,81 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,08-4,15 (м, 1H), 3,61-3,63 (м, 2H), 3,43-3,33 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 7H), 2,58 (с, 3H), 1,99-1,72 (м, 3H).                                    |
| 23-4 <sup>2</sup> |  <p>3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     | 453<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,12 (д, J =8,4 Гц, 1H), 2,82-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 2H). |
| 23-5 <sup>2</sup> |  <p>3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 453<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 3H), 6,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,13 (д, J =8,0 Гц, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 2H). |

|                   |  |     |  |
|-------------------|--|-----|--|
| 23-6              |  <p>7-амино-3-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>   | 424 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,63-6,57 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 3H), 2,86-2,70 (м, 9H), 2,56 (с, 3H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H).                                       |
| 23-7 <sup>3</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пирозин-2-карбоксамид</p>   | 423 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,94-2,68 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 2,08-1,90 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H). |
| 23-8 <sup>3</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6R)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пирозин-2-карбоксамид</p> | 423 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,94-2,68 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 2,08-1,90 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H). |
| 23-9 <sup>4</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6R)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-</p>   | 429 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (шир. с, 2H), 6,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 4H), 2,79-2,68   |

|       |  |     |   |
|-------|--|-----|---|
|       | тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиразин-2-карбоксамид  |     | (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 1H).  |
| 23-10 |  <p>3-амино-N-[(6<i>S</i>)-2-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 435 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,40 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,67-3,66 (м, 2H), 3,57-3,50 (м, 4H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,83-2,75 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,89-1,84 (м, 1H), 1,44 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H). |
| 23-11 |  <p>7-амино-N-[(6<i>S</i>)-2-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p> | 436 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,40 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 2H), 3,60-3,51 (м, 4H), 3,33-3,20 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,05-2,02 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,44 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H).   |
| 23-12 |  <p>3-амино-N-[(6<i>S</i>)-2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-</p>             | 449 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,31(д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 3H), 6,45 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4,14 (шир. с, 1H), 3,77-3,75 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,82-2,68 (м, 6H), 2,59 (с, 3H),  |



|                    |  |     |  |
|--------------------|--|-----|--|
|                    | карбоксамид  |     | 2,02-1,83 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 4H).  |
| 23-13              |  <p>7-амино-N-[(6S)-2-{3,8-<br/>дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-<br/>3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-<br/>карбоксамид</p> | 450 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 (шир. с, 2H), 6,47-6,42 (м, 1H), 4,16 (шир. с, 1H), 3,77-3,73 (м, 2H), 2,85-2,66 (м, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 1H), 2,03-1,81 (м, 2H), 1,67-1,54 (м, 4H).   |
| 23-14 <sup>1</sup> |  <p>3-амино-4,6-диметил-N-[(6S)-2-<br/>(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-<br/>ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>             | 437 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,82 (шир., 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 6H), 2,82-2,73 (м, 12H), 2,00-1,99 (м, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H).   |
| 23-15 <sup>5</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(3S)-<br/>3-метилпиперазин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-<br/>ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>    | 437 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,00 (м, 3H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,84-2,65 (м, 6H), 2,63-2,60 (м, 4H), 2,26-2,20 (м, 1H), 1,99-2,03 (м, 2H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,03-1,01 (д, J=8,0 Гц, 1H). |

|                    |  |     |  |
|--------------------|--|-----|--|
| 23-16 <sup>6</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                 | 437 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 3H), 2,94-2,61 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3H). |
| 23-17 <sup>7</sup> |  <p>3-амино-N-[(6S)-4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                      | 441 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,48 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 6H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H).     |
| 23-18 <sup>8</sup> |  <p>N-((6S)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 467 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,33 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,48-3,46 (м, 2H), 2,89-2,74 (м, 5H), 2,59-2,53 (м, 4H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,75-1,63 (м, 4H).     |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 21** карбоновой кислоты.

<sup>2</sup> **Примечания к методикам:** Следуя методу 2, стереоизомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IE и градиента элюента от 30% до 35% EtOH/MTBE (содержащего 2 мМ NH<sub>3</sub> в MeOH).

<sup>3</sup> **Примечания к методикам:** Следуя методу 2, стереоизомеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak ID-3 и подвижной фазы 30% EtOH/(гексаны:ДХМ=3:1, содержащей 0,1% DIEA).

<sup>4</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 3 использовали **промежуточное соединение 24** карбоновой кислоты.

<sup>5</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-(2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

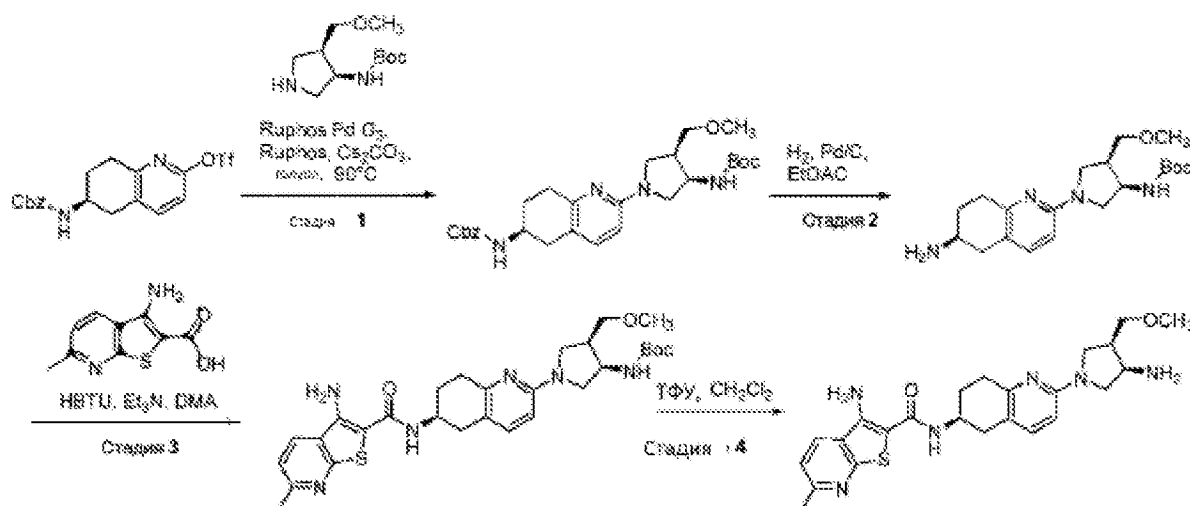
<sup>6</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали трет-бутил-(2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

<sup>7</sup> **Примечания к методикам:** Пропускали стадию 1 и стадию 2, **промежуточное соединение 52-1** амина использовали на стадии 3.

<sup>8</sup> **Примечания к методикам:** Пропускали стадию 1 и стадию 2, **промежуточное соединение 52-2** амина использовали на стадии 3.

**Пример 24-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Способ 1:**



**Стадия 1. Бензил-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00505] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (800 мг, 1,85 ммоль), трет-бутил-N-[(3R,4R)-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 48-2**) (513 мг, 2,23 ммоль), RuPhos Pd G3 (155 мг, 0,186 ммоль), RuPhos (86,7 мг, 0,186 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,21 г, 3,71 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °С. После охлаждения до 25°С твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-

5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 511 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00506] Смесь бензил-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (550 мг, 1,07 ммоль) и палладия на угле (80 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (неочищенное). МС (ИЭР, m/z): 377 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00507] Et<sub>3</sub>N (0,50 мл, 3,58 ммоль) и HBTU (453 мг, 1,19 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (450 мг, 1,19 ммоль) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (248 мг, 1,19 ммоль) в DMA (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: ACN (от 15% до 90% в течение 25 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

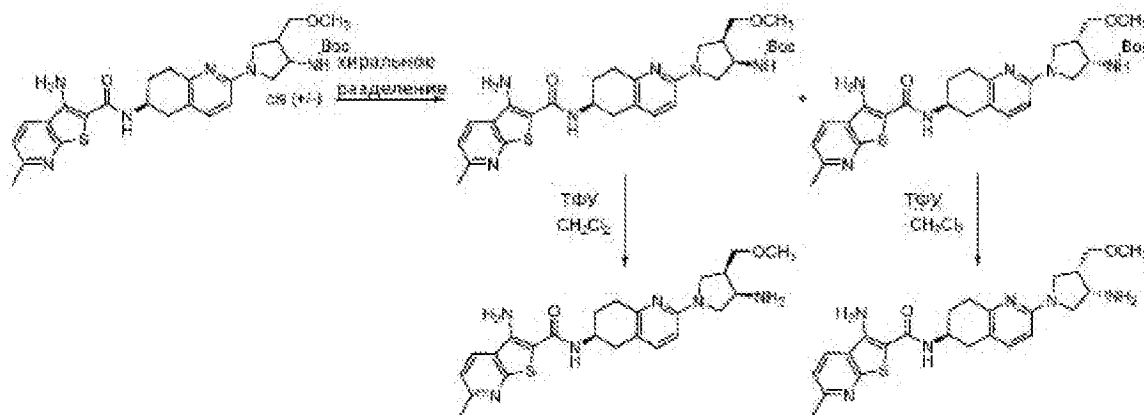
[00508] Раствор трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (450 мг, 0,794 ммоль) и ТФУ (3 мл) в ДХМ (12 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (2 мл, 7M). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 27% до 37% в течение 7 мин); скорость потока: 60 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,52-3,35 (м, 3H), 3,29 (с, 3H),

3,25-3,15 (м, 2H), 2,81-2,64 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,61 (шир. с, 2H).

**Пример 24-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 24-2. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Способ 2:**

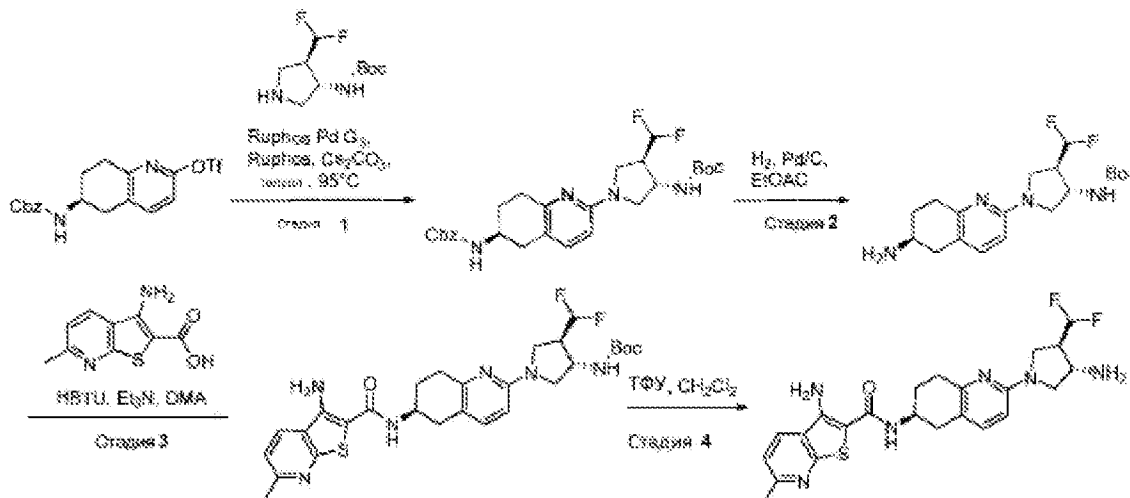


[00509] 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид также получали из цис-рацемата трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 48-1**) и следуя методикам, аналогичным методу 1. Энантиомеры цис-рацемата трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (продукт стадии 3) разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IA и подвижной фазы, 50% А: гексаны:ДХМ=3:1 и 50% В: EtOH (содержащий 0,1% Et<sub>2</sub>NH) с получением трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества в виде первого элюируемого изомера (RT=9,3 мин) и трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества в виде второго элюируемого изомера (RT=11,3 мин).

[00510] 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид получали путем превращения трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата, следуя методикам, аналогичным методу 1, стадии 4. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,16 (м,

3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,50-3,39 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,21-3,17 (м, 2H), 2,81-2,64 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,55 (шир. с, 2H). МС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 25. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат**

[00511] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (480 мг, 1,09 ммоль), трет-бутил-N-[(3S,4R)-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 51-2**) (284 мг, 1,20 ммоль), RuPhos (51,0 мг, 0,109 ммоль), RuPhos Pd G3 (91,0 мг, 0,109 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (890 мг, 2,73 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при 95 °С. После охлаждения до 25 °С твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 517 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00512] Смесь бензил-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (350 мг, 0,664 ммоль) и Pd/C (350 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-

2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

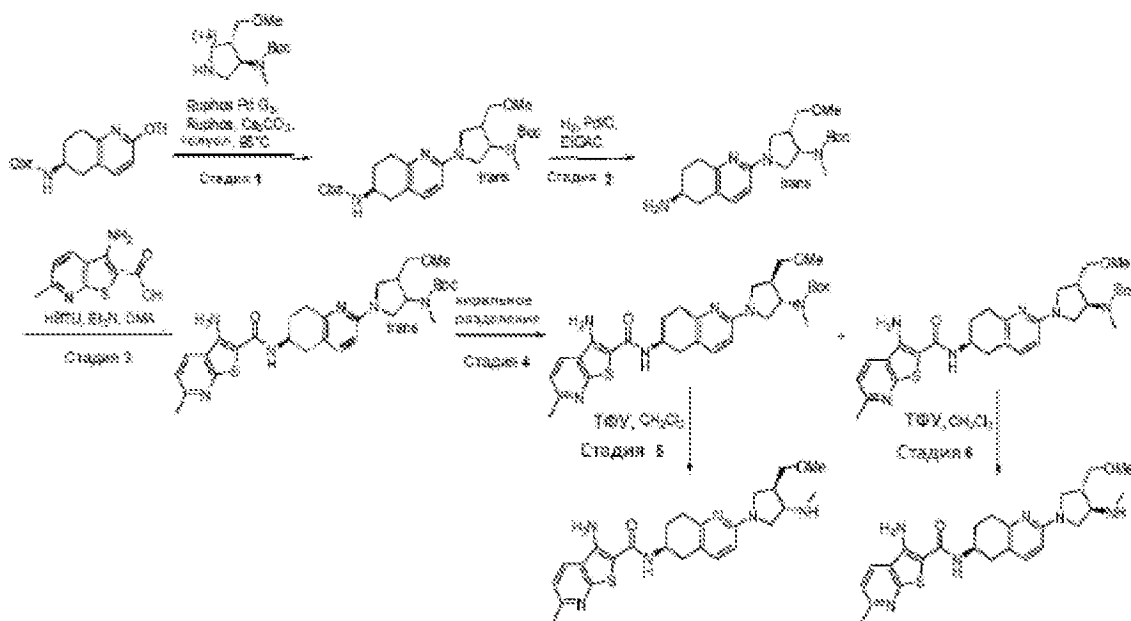
[00513] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (240 мг, 0,615 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (141 мг, 0,677 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,260 мл, 1,85 ммоль) и HBTU (280 мг, 0,738 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00514] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(дифторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (300 мг, 0,513 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (5 мл) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали NH<sub>3</sub> (15 мл, 7 М в MeOH). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 37% в течение 8 мин); скорость потока: 60 мл/мин). Фракцию продукта лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 473 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,34-6,05 (м, 2H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,39-3,77 (м, 1H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,08-1,91 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 3H).

**Пример 26-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 26-2. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. транс-Бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутокси]карбонил](метил)амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00515] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (200 мг, 0,446 ммоль), транс-трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (**Промежуточное соединение 53**) (121 мг, 0,446 ммоль), RuPhos (42,0 мг, 0,090 ммоль), RuPhos Pd G3 (38,0 мг, 0,045 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 мг, 0,893 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутокси]карбонил](метил)амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат**

[00516] Смесь транс-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутокси]карбонил](метил)амино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (180 мг, 0,326 ммоль) и палладия на угле (180 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-**



**3-ил]-N-метилкарбамат**

[00517] НВТУ (122 мг, 0,322 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (70,0 мг, 0,179 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (39,0 мг, 0,189 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,075 мл, 0,537 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 5% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3R,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат и трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат**

[00518] транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат (40,0 мг, 0,0690 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: гексаны:ДХМ=3:1 (содержащая 0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: EtOH (выдержка 30% в течение 30 мин); скорость потока: 12 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=11,8 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата. Второй элюируемый изомер (RT=21,4 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3R,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата. МС (ИЭР, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00519] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (11,0 мг, 0,0190 ммоль) и ТФУ (0,500 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток

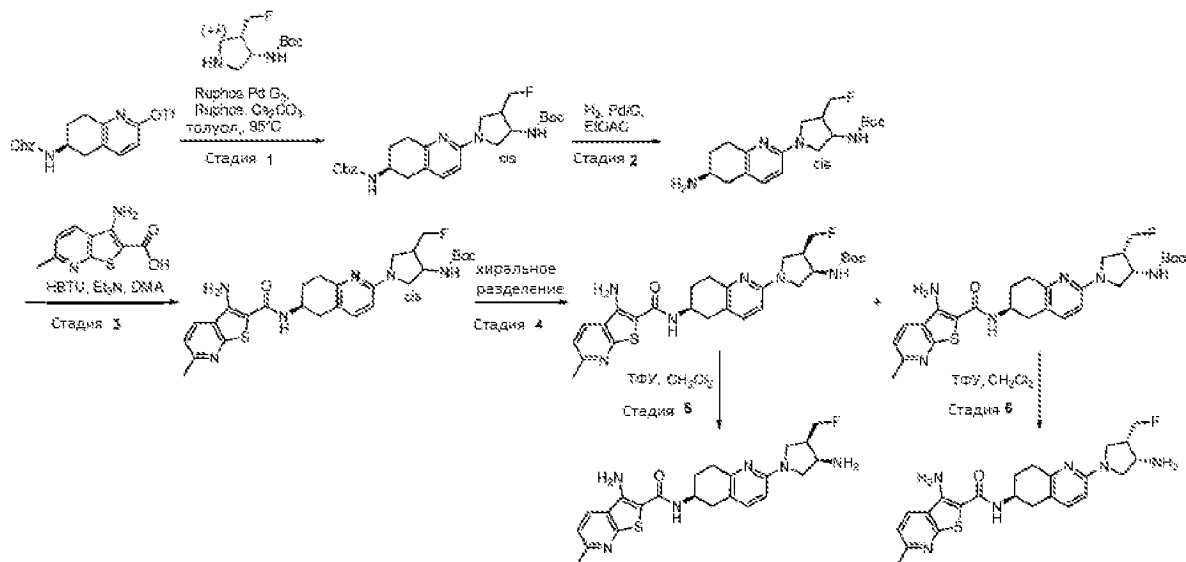
очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 55% в течение 7 мин); Скорость потока: 25 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,17(м, 3H), 6,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,46-3,27 (м, 8H), 3,17-3,10 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 4H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H).

**Стадия 6. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00520] Раствор трет-бутил-N-[(3R,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (13,0 мг, 0,022 ммоль) и ТФУ (0,500 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25°С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 45% в течение 7 мин); Скорость потока: 25 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 6,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 3,46-3,27 (м, 5H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,02-3,00 (м, 1H), 2,76-2,72 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,34-2,32 (м, 4H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H).

**Пример 27-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 27-2. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. цис-Бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат**

[00521] Смесь цис-трет-бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 54**) (150 мг, 0,687 ммоль), бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (150 мг, 0,342 ммоль), RuPhos (16,0 мг, 0,034 ммоль), RuPhos Pd G3 (29,0 мг, 0,035 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (278 мг, 0,853 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 95 °С. После охлаждения до 25 °С, твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 499 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. цис-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00522] Смесь цис-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (130 мг, 0,256 ммоль) и палладия на угле (130 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°С в атмосфере водорода (баллон). Полученную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением цис-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. цис-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00523] HBTU (92,0 мг, 0,243 ммоль) добавляли к раствору цис-трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-

ил]карбамата (75,0 мг, 0,202 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (45,0 мг, 0,216 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,084 мл, 0,603 ммоль) в DMA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 100% в течение 30 мин)) с получением *cis*-трет-бутил-N-[1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 555 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3*R*,4*R*)-1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат и трет-Бутил-N-[(3*S*,4*S*)-1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00524] *cis*-трет-Бутил-N-[1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат (70,0 мг, 0,124 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IG, 20×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: гексаны:ДХМ=3:1(содержащая 0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: ИПС (выдержка 30% в течение 16 мин)). Первый элюируемый изомер (RT=10,09 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3*R*,4*R*)-1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата. Второй элюируемый изомер (RT=13,22 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3*S*,4*S*)-1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата. МС (ИЭР, *m/z*): 555 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6*S*)-2-[(3*R*,4*R*)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

[00525] Раствор трет-бутил-N-[(3*R*,4*R*)-1-[(6*S*)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (15,0 мг, 0,027 ммоль) и ТФУ (0,5 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 25 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (1,0 мл, 7М в MeOH). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 45% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6*S*)-2-[(3*R*,4*R*)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 455 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4

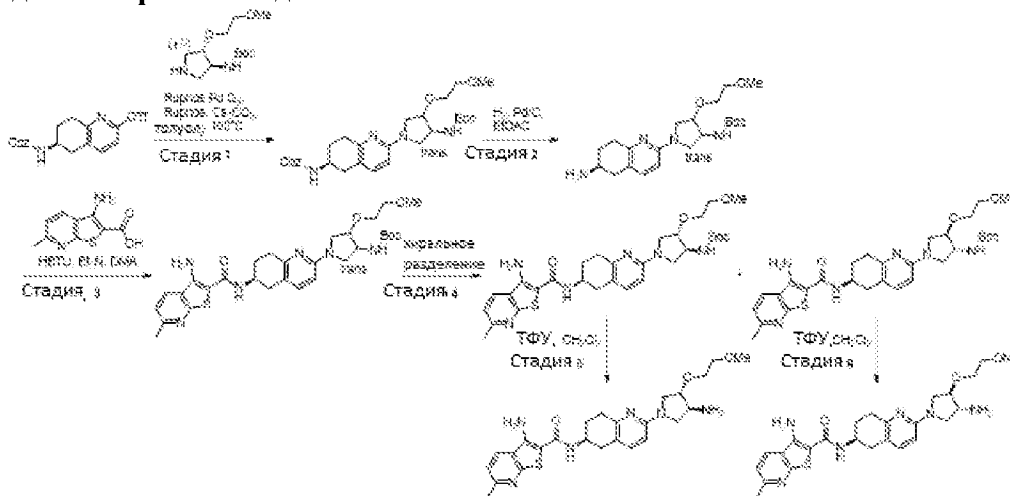
Гц, 1H), 4,81-4,47 (м, 2H), 4,11-4,09 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 1H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 2H).

**Стадия 6. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид**

[00526] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (15,0 мг, 0,027 ммоль) и ТФУ (0,5 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 25 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (1,0 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 45% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 455 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81-4,47 (м, 2H), 4,12-4,09 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,33-3,27 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 2H).

**Пример 28-1. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 28-2. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. транс-Бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00527] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (200 мг, 0,465 ммоль), транс-трет-бутил-N-[4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 55**) (157 мг, 0,603 ммоль), RuPhos Pd G3 (38,9 мг, 0,046 ммоль), RuPhos (22,0 мг, 0,047 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (454 мг, 1,39 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С. После охлаждения до 26 °С твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением транс-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 541 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00528] Смесь транс-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (140 мг, 0,259 ммоль) и палладия на угле (70,0 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 26 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде черного твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00529] НВТУ (112 мг, 0,295 ммоль) добавляли к раствору транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,246 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,103 мл, 0,741 ммоль) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (61,0 мг, 0,293 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 26 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСН (от 20% до 85% в течение 25 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением транс-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S, S-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00530] транс-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамат

(120 мг, 0,201 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IG, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: гексаны : ДХМ=3:1 (0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: EtOH (выдержка 40% в течение 20 мин)). Первый элюируемый изомер (RT=12,26 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид. Второй элюируемый изомер (RT=17,55 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид. МС (ИЭР, m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00531] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата (27,0 мг, 0,047 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 26 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза, А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 18% до 40% в течение 8 мин), Скорость потока: 60 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,75-3,74 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 3H), 3,49-3,31 (м, 5H), 3,24 (с, 3H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,03-1,82 (м, 4H).

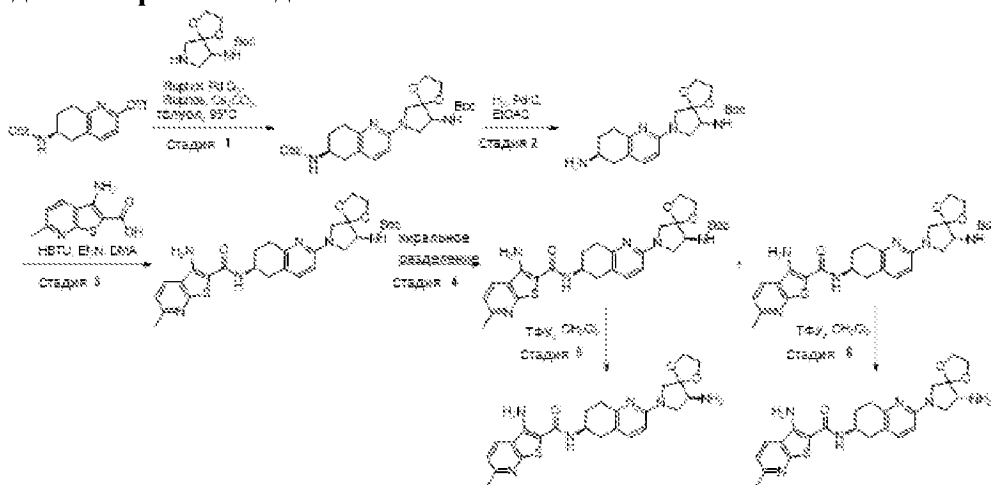
**Стадия 6. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00532] Раствор трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-3-ил]карбамата (26,0 мг, 0,045 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X Bridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 18% до 40% в течение 8 мин), Скорость потока: 60 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-

метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,75-3,74 (м 1H), 3,63-3,59 (м, 3H), 3,48-3,33 (м, 5H), 3,24 (с, 3H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,82 (м, 4H).

**Пример 29-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 29-2. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил-N-[(6S)-2-(9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамат**

[00533] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (180 мг, 0,410 ммоль), трет-бутил-N-[1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 59**) (150 мг, 0,614 ммоль), RuPhos (19,0 мг, 0,041 ммоль), RuPhos Pd G3 (34,0 мг, 0,041 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (334 мг, 1,025 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(6S)-2-(9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-N-[7-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00534] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(9-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (180 мг, 0,336 ммоль) и Pd/C (180 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С.



Полученную смесь отфильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[7-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-N-[7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00535] НВТУ (114 мг, 0,301 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[7-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (100 мг, 0,251 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (57,0 мг, 0,274 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,104 мл, 0,751 ммоль) в DMA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: АСН (от 0% до 60% в течение 30 мин)) с получением трет-бутил-N-[7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(9S)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат и трет-Бутил-N-[(9R)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00536] трет-Бутил-N-[7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат (100 мг, 0,169 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: МТВЕ (0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: EtOH (выдержка 30% в течение 24 мин); скорость потока: 12 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=15,97 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(9S)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. МС (ИЭР, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

[00537] Второй элюируемый изомер (RT=20,62 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(9R)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. МС (ИЭР, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00538] Раствор трет-бутил-N-[(9S)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-

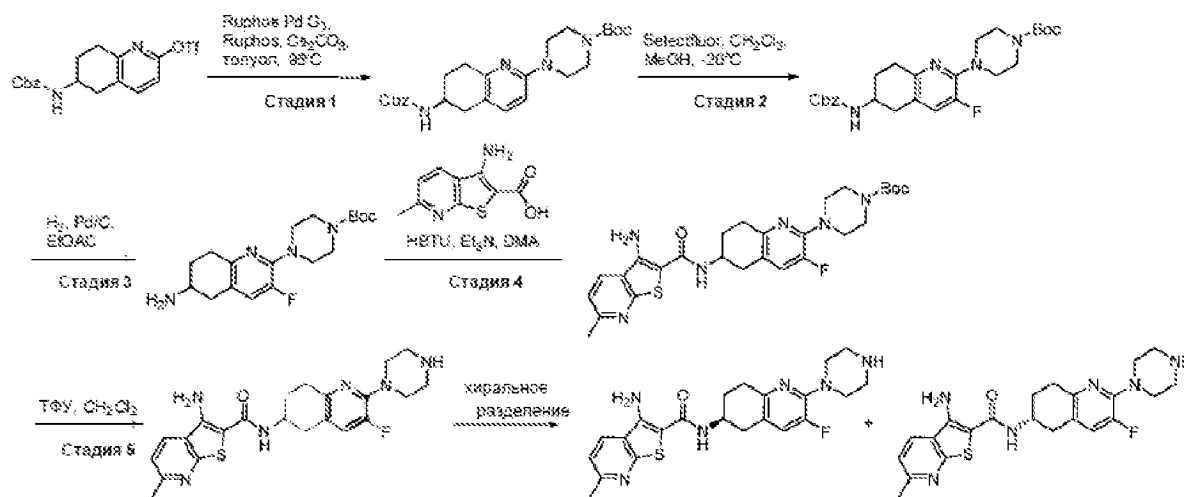
ил]карбамата (40 мг, 0,068 ммоль) и ТФУ (0,50 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (2,0 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X Bridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 35% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 6,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,06-6,02 (м, 2H), 5,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 4H), 3,82-3,69 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,09-3,08 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,70-2,64 (м, 4H), 2,26-2,23 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H).

**Стадия 6. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00539] Раствор трет-бутил-N-[(9R)-7-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (40,0 мг, 0,068 ммоль) и ТФУ (0,50 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (2,0 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 35% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,06-6,00 (м, 2H), 5,53 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 4H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,53-3,501 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 2H), 2,70-2,65 (м, 4H), 2,24-2,20 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H).

**Пример 30-1. 3-Амино-N-[(6S)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 30-2. 3-Амино-N-[(6R)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00540] Смесь бензил-N-[2-[(трифторметан)сульфонилокси]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-1**) (400 мг, 0,930 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (208 мг, 1,12 ммоль), RuPhos (87,0 мг, 0,190 ммоль), RuPhos Pd G3 (76,0 мг, 0,090 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (758 мг, 2,33 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. После охлаждения до 25 °С твердое вещество отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00541] Раствор SelectFluor (683 мг, 1,93 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (30 мл) и MeOH (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -20 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (0,05% ТФУ) и В: ACN (от 55% до 85% в течение 7 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 485 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00542] Смесь трет-бутил-4-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,140 ммоль) и палладия на

угле (70,0 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-4-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00543] НВТУ (58,0 мг, 0,150 ммоль) добавляли к раствору 4-(6-амино-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45,0 мг, 0,130 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоте (32,0 мг, 0,150 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (54,0 мкл, 0,390 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 0% до 85% в течение 25 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР, m/z): 541 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6S)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и 3-Амино-N-[(6R)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

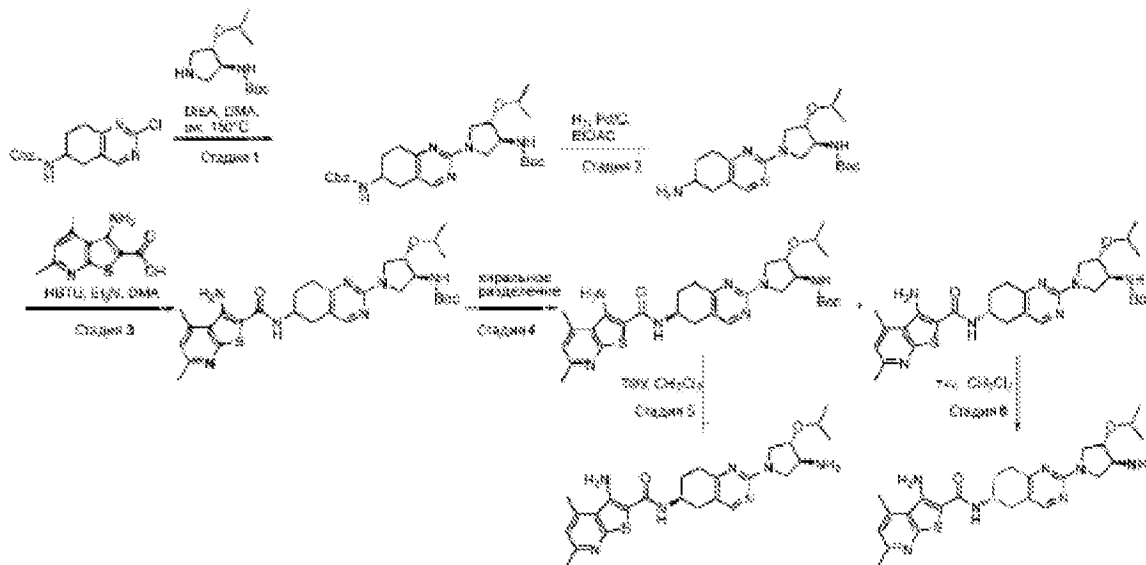
[00544] Раствор трет-бутил-4-[3-амино-6-(3-амино-6-метил-1-бензотиофен-2-амидо)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40,0 мг, 0,070 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением соли ТФУ 3-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: Нех (0,2% Et<sub>2</sub>NH) и В: EtOH (выдержка 50% в течение 20 мин); скорость потока: 15 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT= 11,3 мин) концентрировали в вакууме, а затем лиофилизировали с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком, стереохимия которого произвольно присвоена в виде 3-амино-N-[(6S)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид. МС (ИЭР, m/z): 441 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,16 (шир. с, 2H), 4,14 (шир. с, 1H), 3,25-3,21 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H).

[00545] Второй элюируемый изомер (RT=16,9 мин) концентрировали в вакууме, а затем лиофилизировали АСN и водой с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком, стереохимию произвольно присваивали в виде 3-амино-N-[(6R)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-

2-карбоксамид. МС (ИЭР, m/z): 441 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,16 (шир. с, 2H), 4,15 (шир. с, 1H), 3,22-3,20 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 2,07-1,83 (м, 2H).

**Пример 31-1. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 31-2. 3-Амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил-N-[2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]карбамат**

[00546] Раствор бензил-N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил)карбамата (**Промежуточное соединение 57**) (300 мг, 0,944 ммоль), трет-бутил-N-[(3S,4S)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 56**) (276 мг, 1,133 ммоль) и DIEA (0,312 мл, 1,89 ммоль) в DMA (10 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 150 °С. После охлаждения до 25°С остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 0% до 70% в течение 20 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением бензил-N-[2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 526 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00547] Смесь бензил-N-[2-[(3S,4S)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]карбамата (300 мг, 0,542 ммоль) и палладия на угле (300 мг, 10%) в этилацетате (20 мл) перемешивали в течение 2

ч при 20°C в атмосфере водорода (баллон). Полученную смесь отфильтровали и фильтро-прессную лепешку промывали этилацетатом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-[6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00548] НВТУ (140 мг, 0,370 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-(6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,230 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,096 мл, 0,690 ммоль) и 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение 21**) (70,0 мг, 0,300 ммоль) в DMA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 10% до 60% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали с получением трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат и трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6R)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00549] трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-[6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамат (65,0 мг, 0,109 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: гексаны:ДХМ=3:1 и В: EtOH (выдержка 50% в течение 19 мин); скорость потока: 16 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=11,42 мин) собирали и концентрировали с получением белого твердого вещества, стереохимию амида произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата. Второй элюируемый изомер (RT=15,96 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию амида произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6R)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата. МС (ИЭР, m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00550] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата (28,0 мг, 0,05 ммоль) и ТФУ (0,5 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (1,0 мл, 7М в MeOH). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 25% до 45% в течение 7 мин); Скорость потока: 60 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 496 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,06 (с, 1H), 7,64 (шир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,71-3,70 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 5H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,82-2,62 (м, 7H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,74 (шир. с, 2H), 1,12-1,08 (м, 6H).

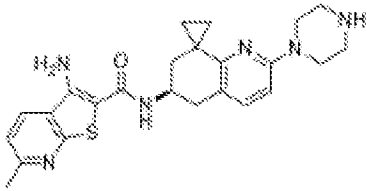
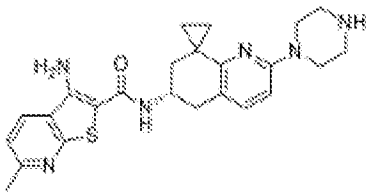
**Стадия 6. 3-Амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00551] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6R)-6-[3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-3-ил]карбамата (27,0 мг, 0,05 ммоль) и ТФУ (0,5 мл) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (1,0 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 25% до 50% в течение 7 мин); Скорость потока: 60 мл/мин). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 496 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,07 (с, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,83 (шир. с, 2H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,72-3,71 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 5H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,83-2,62 (м, 7H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,74 (шир. с, 2H), 1,12-1,08 (м, 6H).

[00552] Следующие ниже примеры в Таблице 22 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примеров 31-1 и 31-2.

**Таблица 22:**

| Номер примера | Структура и наименование соединения | НРМС m/z | <sup>1</sup> H ЯМР |
|---------------|-------------------------------------|----------|--------------------|
|               |                                     |          |                    |

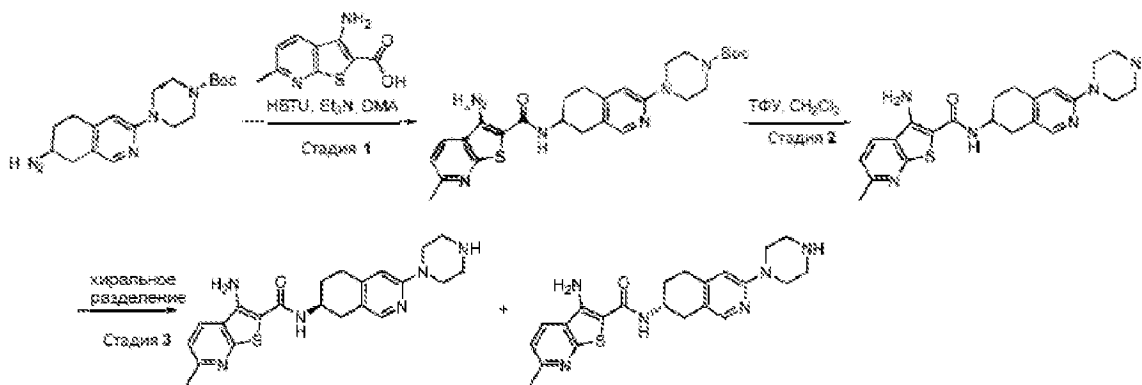
|                   |  | [M+H]<br>+ |  |
|-------------------|--|------------|--|
| 31-3 <sup>1</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6'S)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хинолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  | 449        | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,58-6,51 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,44-3,27 (м, 4H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,75-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (шир. с, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,53-1,45 (м, 2H), 0,92-0,86 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 2H).      |
| 31-4 <sup>1</sup> |  <p>3-амино-6-метил-N-[(6'R)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хинолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 449        | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,43-3,28 (м, 4H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,53-1,40 (м, 2H), 0,92-0,86 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 2H). |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 использовали **промежуточное соединение 47-4** трифлата. На стадии 4 энантимеры разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IC и подвижной фазы 10% EtOH/MTBE (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением предшественника примера 31-3 в виде первого элюируемого изомера (стереохимию присвоили произвольно); и предшественника примера 31-4 в виде второго элюируемого изомера (стереохимию присвоили произвольно).

**Пример 32-1. 3-Амино-6-метил-N-[(7S)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и**

**Пример 32-2. 3-Амино-6-метил-N-[(7R)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**





**Стадия 1. трет-Бутил-4-(7-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00553] НВТУ (70,0 мг, 0,180 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(7-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 58) (30 мг, 0,090 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоновой кислоты (20,0 мг, 0,100 ммоль) и Et<sup>3</sup>N (0,038 мл, 0,270 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 10% до 80% в течение 30 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(7-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 523 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. 3-Амино-6-метил-N-[3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид**

[00554] Раствор трет-бутил-4-(7-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35,0 мг, 0,070 ммоль) и ТФУ (0,50 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем добавляли раствор NH<sub>3</sub> (2 мл, 7М в метаноле). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме с получением 3-амино-6-метил-N-[3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 423 [M+H]<sup>+</sup>.

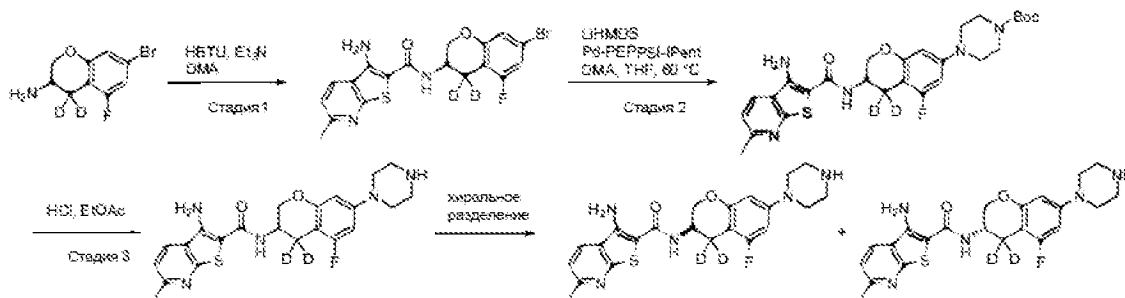
**Стадия 3. 3-Амино-6-метил-N-[(7S)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид и 3-Амино-6-метил-N-[(7R)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид**

[00555] Рацемат 3-амино-6-метил-N-[3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид (25,0 мг, 0,059 ммоль) разделяли на его энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IG, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: МТВЕ (содержащая 0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: этанол (выдержка

50% в течение 20 мин)). Первый элюируемый изомер (RT= 12,37 мин) концентрировали в вакууме, а затем лиофилизировали с получением белого твердого вещества, стереохимию произвольно присваивали в виде 3-амино-6-метил-N-[(7S)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида. МС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,25-4,23 (м, 1 H), 3,49-3,43 (м, 4 H), 3,06-2,98 (м, 1 H), 2,97-2,92 (м, 6 H), 2,82-2,69 (м, 1 H), 2,66 (с, 3 H), 2,15-2,13 (м, 1 H), 1,89-1,81 (м, 1H). Второй элюируемый изомер (RT= 17,03 мин) концентрировали в вакууме, а затем лиофилизировали с получением белого твердого вещества, стереохимию произвольно присваивали в виде 3-амино-6-метил-N-[(7R)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида. МС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,25-4,23 (м, 1 H), 3,49-3,43 (м, 4 H), 3,15-2,98 (м, 1 H), 2,97-2,93 (м, 6 H), 2,82-2,72 (м, 1 H), 2,76 (с, 3 H), 2,15-2,13 (м, 1 H), 1,89-1,81 (м, 1H).

**Пример 33-1. (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил-4,4-d2)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Пример 33-2. (S)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил-4,4-d2)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. 3-Амино-N-(7-бром-5-фторхроман-3-ил-4,4-d2)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00556] Раствор 7-бром-5-фторхроман-4,4-d2-3-амина (**Промежуточное соединение 5-2**) (340 мг, 1,370 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (342 мг, 1,645 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,287 мл, 2,056 ммоль) и HBTU (624 мг, 1,645 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Объем реакционной смеси уменьшали вдвое при пониженном давлении. Добавляли EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование от 2% до 100% EtOAc/гексаны). Желаемые фракции объединяли и концентрировали с получением 3-амино-N-(7-бром-5-фторхроман-3-ил-4,4-d2)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 438 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 7,61-7,83 (м, 1H), 7,03-7,13 (м, 1H), 6,69-6,90 (м, 2H), 6,00 (шир. с, 2H), 5,59 (шир. д, J=6,7 Гц, 1H), 4,47-4,82 (м, 1H), 3,95-4,29 (м, 3H), 2,85-2,86 (м, 1H), 2,67-2,79 (м, 3H), 2,59 (д, J=3,2 Гц, 3H).

**Стадия 2. трет-Бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил-4,4-*d*2)пиперазин-1-карбоксилат**

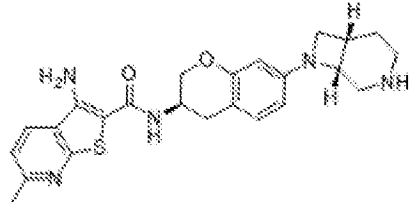
[00557] Раствор 3-амино-*N*-(7-бром-5-фторхроман-3-ил-4,4-*d*2)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (150 мг, 0,342 ммоль) объединяли с трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом (127 мг, 0,684 ммоль) в безводном DMA (3,42 мл). 1М раствор LiHMDS в ТГФ (3,42 мл, 3,42 ммоль) добавляли, и реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 20 мин. Добавляли Pd-PEPSI-IPent (34,2 мг, 0,034 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 10 мл EtOAc и промывали 3 мл H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование от 5% до 80% EtOAc/гексаны). Желаемые фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил-4,4-*d*2)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, *m/z*): 544 [M+H]<sup>+</sup>.

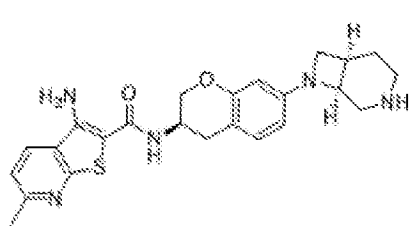
**Стадия 3. 3-Амино-*N*-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил-4,4-*d*2)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

[00558] HCl (4М в 1,4-диоксане, 0,276 мл, 1,104 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-5-фторхроман-7-ил-4,4-*d*2)пиперазин-1-карбоксилата в EtOAc (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IA (Подвижная фаза А: гексаны (0,1% Et<sub>2</sub>NH), и В: EtOH (0,1% Et<sub>2</sub>NH); 50% В) с получением пика 1, стереохимию которого произвольно присваивали в виде (R)-3-амино-*N*-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил-4,4-*d*2)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид и пика 2, стереохимию которого произвольно присваивали в виде (S)-3-амино-*N*-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил-4,4-*d*2)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид. МС: (ИЭР, *m/z*): 444 [M+H]<sup>+</sup>.

[00559] Следующие ниже примеры в Таблице 23 были получены с использованием стандартных химических манипуляций и методик, аналогичных тем, которые использовали для получения примеров 33-1 и 33-2.

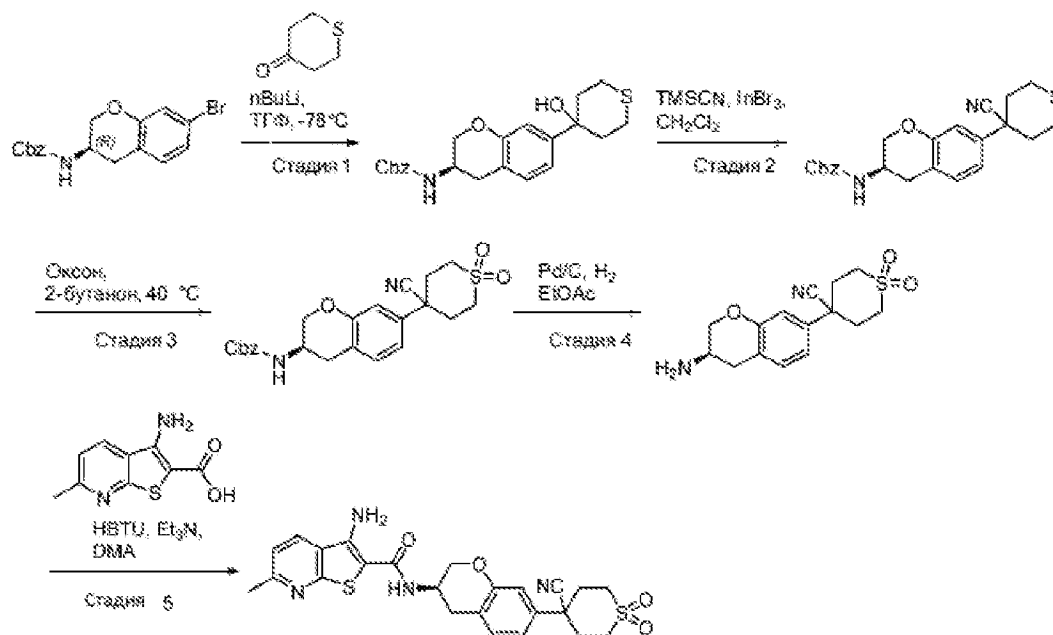
**Таблица 23:**

| Номер примера     | Структура и наименование соединения   | НРМС<br><i>m/z</i><br>[M+H]<br>+ | <sup>1</sup> H ЯМР  |
|-------------------|---|----------------------------------|---|
| 33-3 <sup>1</sup> |  | 450                              | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, |

|                   |   |     |  |
|-------------------|---|-----|--|
|                   | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | J=8,4 Гц, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,65-3,45 (м, 2H), 3,32-3,18 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,89-2,82 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,44-2,38 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,80-1,63 (м, 1H).  |
| 33-4 <sup>1</sup> |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 450 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,10-6,07 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,65-3,47 (м, 2H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,40 (м, 1H), 1,93-1,89(м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H). |

<sup>1</sup> **Примечания к методикам:** На стадии 1 7-бромхроман-3-амин использовали в качестве аминного связующего партнера с получением рацемата 3-амино-N-(7-бромхроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид. Энантиомеры разделяли методом СФХ с использованием хиральной колонки ChiralArt Amylose-SA и подвижной фазы, А: CO<sub>2</sub>, 65% и В: EtOH:ДХМ=1:1 с получением (R)-3-амино-N-(7-бромхроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде первого элюируемого изомера и (S)-3-амино-N-(7-бромхроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде второго элюируемого изомера. На стадии 2 цис-трет-бутил-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилат использовали в качестве аминного связующего партнера с получением цис-трет-бутил-8-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилата. Цис-изомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Chiralpak IE и подвижной фазы 10% EtOH/MTBE (0,1% Et<sub>2</sub>NH) с получением предшественника примера 33-3 в виде первого элюируемого изомера (стереохимию произвольно присваивали) и предшественника примера 33-4 в виде второго элюируемого изомера (стереохимию произвольно присваивали). На стадии 3 снятие защиты проводили путем обработки ТФУ в ДХМ.

**Пример 34. 3-Амино-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил-N-[(3R)-7-(4-гидрокситиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00560] n-BuLi (4,40 мл, 2,5 М в н-гексане) добавляли к раствору бензил-(R)-(7-бромхроман-3-ил)карбамата (**Промежуточное соединение 2**) (800 мг, 2,16 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. Затем раствор тиан-4-она (1,28 г, 11,0 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Затем реакцию гасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-(4-гидрокситиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Бензил-N-[(3R)-7-(4-цианотиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00561] Раствор TMSCN (120 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли в смесь InBr<sub>3</sub> (11,0 мг, 0,030 ммоль) и ДХМ (1 мл). Затем раствор бензил-N-[(3R)-7-(4-гидрокситиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (120 мг, 0,300 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 29 °С. Таким образом, три партии запускали параллельно и объединяли для гашения водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-(4-цианотиан-4-ил)-3,4-

дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 409 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Бензил-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00562] Смесь бензил-N-[(3R)-7-(4-цианотиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамата (160 мг, 0,390 ммоль) и оксона (650 мг, 3,87 ммоль) в 2-бутаноне (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 40 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 441 [M+H]<sup>+</sup>.

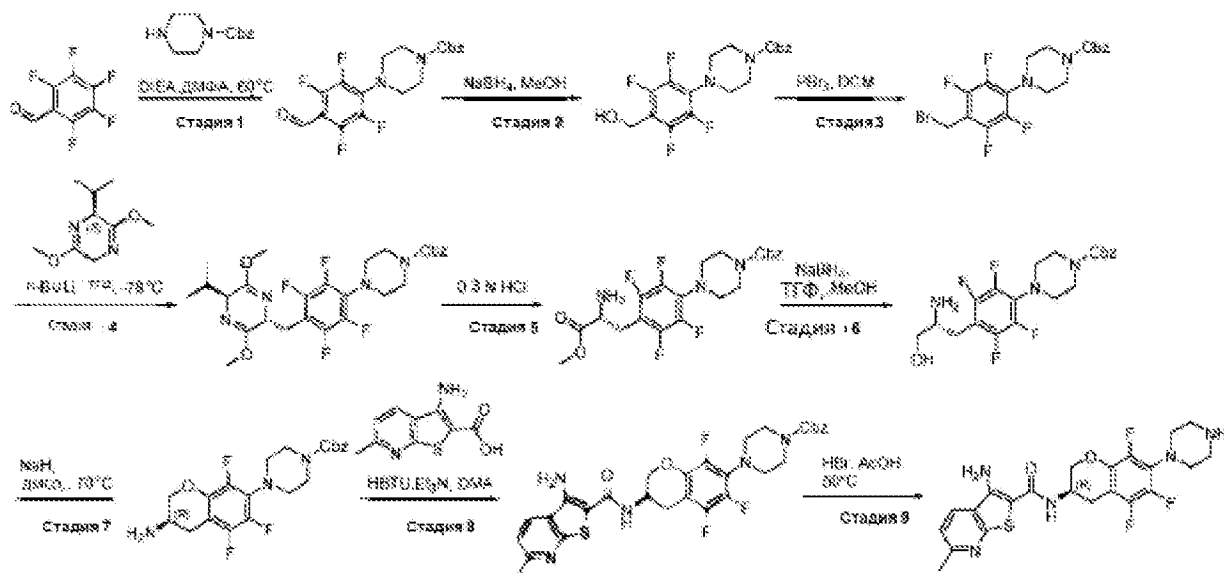
**Стадия 4. 4-[(3R)-3-Амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-карбонитрил**

[00563] Смесь бензил-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамата (80,0 мг, 0,180 ммоль) и палладия на угле (80,0 мг, 10%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при 29°С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 307 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 3-Амино-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00564] НВТУ (68,0 мг, 0,180 ммоль) добавляли к раствору 4-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-карбонитрила (50,0 мг, 0,160 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,067 мл, 0,480 ммоль) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (34,0 мг, 0,160 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 29 °С. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 60% в течение 7 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24-7,22 (м, 3H), 7,10-7,08 (м, 1H), 6,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,93-3,88 (м, 1H), 3,42-3,27(м, 4H), 3,01-2,99 (м, 2H), 2,59-2,50 (м, 7H).

**Пример 35. 3-Амино-6-метил-N-[(3R)-5,6,8-трифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. Бензил 4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00565] Раствор 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида (10,0 г, 51,0 ммоль), бензилпиперазин-1-карбоксилата (11,2 г, 50,8 ммоль) и DIEA (15,9 мл, 95,9 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали в течение 12 ч при 60 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (6×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 397  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2. Бензил-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(гидроксиметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00566] К раствору бензил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (4,00 г, 10,1 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли  $NaBH_4$  (950 мг, 25,1 ммоль) при < 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(гидроксиметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 399  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3. Бензил-4-[4-(бромметил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00567] Раствор бензил-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(гидроксиметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (5,70 г, 14,3 ммоль) и  $PBr_3$  (3,85 г, 14,2 ммоль) в ДХМ (40 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (40 мл).

Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-4-[4-(бромметил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Бензил-4-(4-[(2R,5S)-3,6-диметокси-5-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразин-2-ил]метил]-2,3,5,6-тетрафторфенил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00568] К раствору (2S)-3,6-диметокси-2-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразина (1,84 г, 9,99 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (6,0 мл, 2,5М в n-гексане) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. К нему добавляли бензил-4-[4-(бромметил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилат (4,60 г, 9,97 ммоль) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -78 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (насыщ., водн.) (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСН (от 5% до 75% в течение 30 мин) с получением бензил-4-(4-[(2R,5S)-3,6-диметокси-5-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразин-2-ил]метил]-2,3,5,6-тетрафторфенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-метокси-3-оксопропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00569] Соляную кислоту (100 мл, 0,3N) добавляли в перемешиваемый раствор бензил-4-(4-[(2R,5S)-3,6-диметокси-5-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразин-2-ил]метил]-2,3,5,6-тетрафторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (5,86 г, 10,3 ммоль) в АСН (100 мл) при <10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Значение рН остатка доводили до 9-10 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (насыщ., водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-метокси-3-оксопропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 470 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00570] В раствор бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-метокси-3-оксопропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилата (3,83 г, 8,16 ммоль) в метаноле (10 мл) и ТГФ (40 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (900 мг, 23,7 ммоль) при <10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Растворитель концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).



Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% до 80% в течение 30 мин)) с получением бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 442 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. Бензил-4-[(3R)-3-амино-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

[00571] Гидрид натрия (34,0 мг, 1,42 ммоль, 60%) добавляли в перемешиваемый раствор бензил-4-[4-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-2,3,5,6-тетрафторфенил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,910 ммоль) в ДМСО (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, а затем 2 ч при 70 °С. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь погасили добавлением воды (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 20% до 70% в течение 30 мин)) с получением бензил-4-[(3R)-3-амино-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. Бензил-4-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

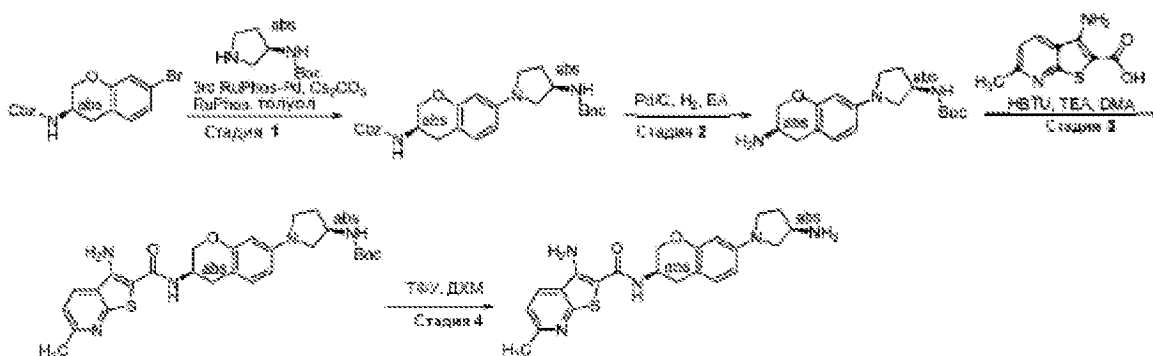
[00572] К раствору бензил-4-[(3R)-3-амино-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,170 ммоль) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (41,5 мг, 0,200 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,068 мл, 0,49 ммоль) и HBTU (75,0 мг, 0,200 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% до 80% в течение 30 мин)) с получением бензил-4-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9. 3-Амино-6-метил-N-[(3R)-5,6,8-трифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00573] К раствору бензил-4-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,080 ммоль) в СН<sub>3</sub>СООН (1,5 мл) добавляли бромистоводородную кислоту (1,5 мл, 48%). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge

Shield RP18 OBD колонка; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: АСN (от 25% до 65% В в течение 8 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-6-метил-N-[(3R)-5,6,8-трифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 478 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (шир. с, 2H), 4,36-4,30 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 5H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 4H), 2,58 (с, 3H).

**Пример 288. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида**



**Стадия 1. Бензил-N-[(3R)-7-[(3R)-3-[(трет-бутокси)карбонил]амино]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00574] Смесь бензил-N-[(3R)-7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (150 мг, 0,400 ммоль), трет-бутил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (94,0 мг, 0,500 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (274 мг, 0,840 ммоль), RuPhos (40,0 мг, 0,090 ммоль) и предкатализатора RuPhos 3-го поколения (35,0 мг, 0,040 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °С. После охлаждения до 25°С твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-[(3R)-3-[(трет-бутокси)карбонил]амино]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (145 мг, 75%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 468 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамат**

[00575] Смесь бензил-N-[(3R)-7-[(3R)-3-[(трет-бутокси)карбонил]амино]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (145 мг, 0,300 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10%) в EA (6 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25°С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-

амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамата в виде светло-коричневого твердого вещества (95,0 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 334 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамат**

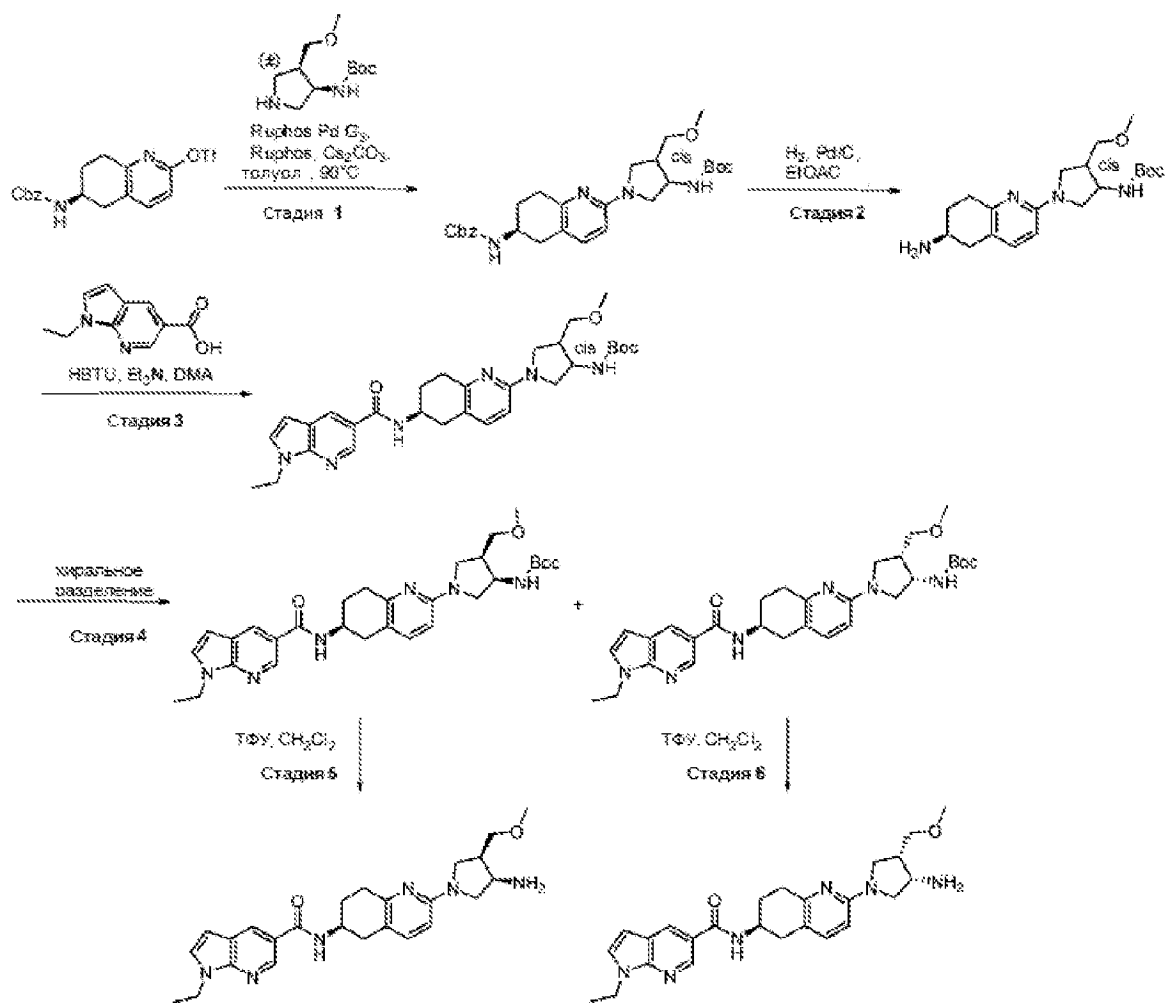
[00576] HBTU (154 мг, 0,400 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамата (90,0 мг, 0,260 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (84,0 мг, 0,400 ммоль) и ТЕА (0,150 мл, 1,07 ммоль) в DMA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм). Собранную фракцию концентрировали с получением трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (85,0 мг, 61%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 524 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 3-Амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00577] Раствор трет-бутил-N-[(3R)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]пирролидин-3-ил]карбамата (42,0 мг, 0,080 ммоль) и ТФУ (0,500 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 25 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (1,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 25% до 55% в течение 7 мин); детектор: УФ 254 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (20,0 мг, 60%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,10-1,90 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 400. N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид и**

**Пример 401. N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид**



**Стадия 1. цис-Бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамат**

[00578] Раствор бензил-N-[(6S)-2-(трифторметансульфонилокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 47-2**) (300 мг, 0,690 ммоль), цис-трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 48-1**) (192 мг, 0,825 ммоль) (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (454 мг, 1,38 ммоль), RuPhos (65,0 мг, 0,138 ммоль) и RuPhos Pd G3 (58,0 мг, 0,069 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды (~23 °C), твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 50% до 70% В в течение 30 мин)) с получением цис-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/z): 511 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. цис-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00579] Смесь цис-бензил-N-[(6S)-2-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]карбамата (240 мг,

0,465 ммоль) и палладия на угле (240 мг, 10%) в этилацетате (15 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 377 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. цис-трет-Бутил-N-[1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат** [00580] HBTU (176 мг, 0,459 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору цис-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,421 ммоль), 1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение 25**) (80,0 мг, 0,417 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,180 мл, 1,76 ммоль) в DMA (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °C. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 50% до 70% В в течение 20 мин)). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата.

**Стадия 4. трет-Бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат и трет-Бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамат** [00581] Рацемат цис-трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: гексаны; ДХМ=3:1 (содержащая 0,1% Et<sub>2</sub>NH) и В: EtOH (выдерживали 30% в течение 13 мин); скорость потока: 30 мл/мин). Первый элюируемый изомер (RT=8,4 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата. Второй элюируемый изомер (RT=10,2 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию в пирролидине произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата. МС (ИЭР, m/z): 549 [M+H]<sup>+</sup>.

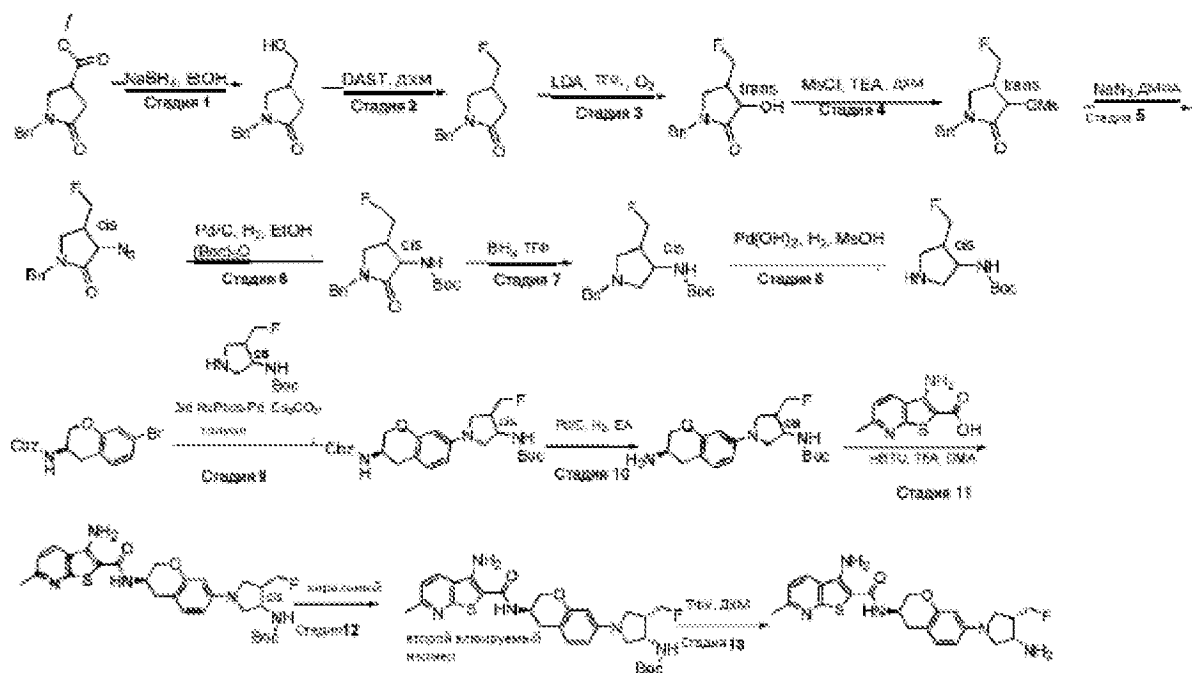
**Стадия 5. N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид** [00582] Раствор трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-

ил]карбамата (60,0 мг, 0,108 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (3,00 мл, 7М в MeOH) по каплям при 25 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин при 25°С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 10 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 449 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,69 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 5H), 3,28 (с, 3H), 3,23-3,18 (м, 2H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,80-2,77 (м, 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,59 (шир. с, 2H), 1,41-1,38 (м, 4H).

**Стадия 6. N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид**

[00583] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(6S)-6-[1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]карбамата (60,0 мг, 0,108 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором NH<sub>3</sub> (3,00 мл, 7М в MeOH) по каплям при 25 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин при 25°С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 10 мин)). Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 449 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,60-3,35 (м, 5H), 3,28 (с, 3H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 1H), 2,78-2,77 (м, 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,55 (шир. с, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H).

**Пример 424. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



### Стадия 1. 1-Бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-он

[00584]  $\text{NaBH}_4$  (24,0 г, 634 ммоль) добавляли к раствору метил-1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (50,0 г, 214 ммоль) в этаноле (800 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой (50 мл). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 10/1 дихлорметан/метанол) с получением 1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она в виде белого масла (35,0 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 206[M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. 1-Бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-он

[00585] DAST (32,2 мл, 244 ммоль) добавляли к раствору 1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (20,0 г, 97,5 ммоль) в ДХМ (300 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18 колонка; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В:  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 0% до 50% в течение 45 мин); детектор: 254/220 нм) с получением 1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она в виде желтого масла (12,0 г, 53%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 208 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. Транс-1-бензил-4-(фторметил)-3-гидрокси-пирролидин-2-он

[00586] Раствор LDA (24,0 мл, 2М в ТГФ) добавляли к раствору 1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она (5,00 г, 23,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78

°С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Затем вводили O<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,1% ТФУ) и В: АСН (от 0% до 60% в течение 30 мин); детектор: УФ 220 нм и 254 нм) с получением транс-1-бензил-4-(фторметил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде коричневого масла (3,00 г, 56%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 224 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4.* **Транс-1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-илметансульфонат**

[00587] MsCl (2,75 мл, 35,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору транс-1-бензил-4-(фторметил)-3-гидроксипирролидин-2-она (5,40 г, 23,7 ммоль) и ТЕА (6,59 мл, 47,4 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил метансульфоната в виде коричневого масла (6,00 г, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 302 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5.* **Цис-3-азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-он**

[00588] Смесь транс-1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил метансульфоната (6,00 г, 19,5 ммоль) и NaN<sub>3</sub> (3,81 г, 58,6 ммоль) в ДМФА (150 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С. Реакционную смесь погасили добавлением воды (500 мл) при 25 °С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-3-азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она в виде желтого масла (4,20 г, 85%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 249 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6.* **Цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамат**

[00589] Смесь 3-азидо-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-2-она (4,00 г, 15,8 ммоль), палладия на угле (4,00 г, 10%) и ди-трет-бутилдикарбоната (6,89 г, 31,6 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (2,40 г, 46%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 323 [M+H]<sup>+</sup>.



*Стадия 7. Цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат*

[00590] Раствор  $\text{NH}_3$  (30 мл, 1М в ТГФ) добавляли к перемешиваемому раствору цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата (2,40 г, 7,30 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем добавляли EtOH (60 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и TEA (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Полученную смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18 колонка; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: ACN (от 0% до 100% в течение 30 мин); детектор: УФ 220 нм и 200 нм) с получением цис-трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (1,00 г, 44%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 8. Цис-трет-бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат*

[00591] Смесь трет-бутил-N-[1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (450 мг, 1,43 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на угле (450 мг, 20%) в этилацетате (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением цис-трет-бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде коричневого масла (300 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 219  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 9. Цис-бензил-N-[(3R)-7-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат*

[00592] Смесь трет-бутил-N-[4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (133 мг, 0,349 ммоль), цис-бензил-N-[(3R)-7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (76,1 мг, 0,331 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (227 мг, 0,698 ммоль), RuPhos (32,6 мг, 0,070 ммоль) и предкатализатора RuPhos 3-го поколения (29,2 мг, 0,035 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100 °С. После охлаждения до 25 °С, твердые вещества отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-бензил-N-[(3R)-7-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (120 мг, 65%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 10. Цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат*

[00593] Смесь цис-бензил-N-[(3R)-7-(3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-(фторметил)пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (155 мг, 0,295 ммоль) и палладия на угле (160 мг, 10%) в этилацетате (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-амино-

3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (100 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 11. Цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

[00594] НВТУ (156 мг, 0,410 ммоль) добавляли к раствору цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,274 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (51,3 мг, 0,246 ммоль) и ТЕА (0,114 мл, 0,821 ммоль) в DMA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин); детектор: УФ 220 нм). Собранные фракции концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (95,0 мг, 59%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 12. трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат**

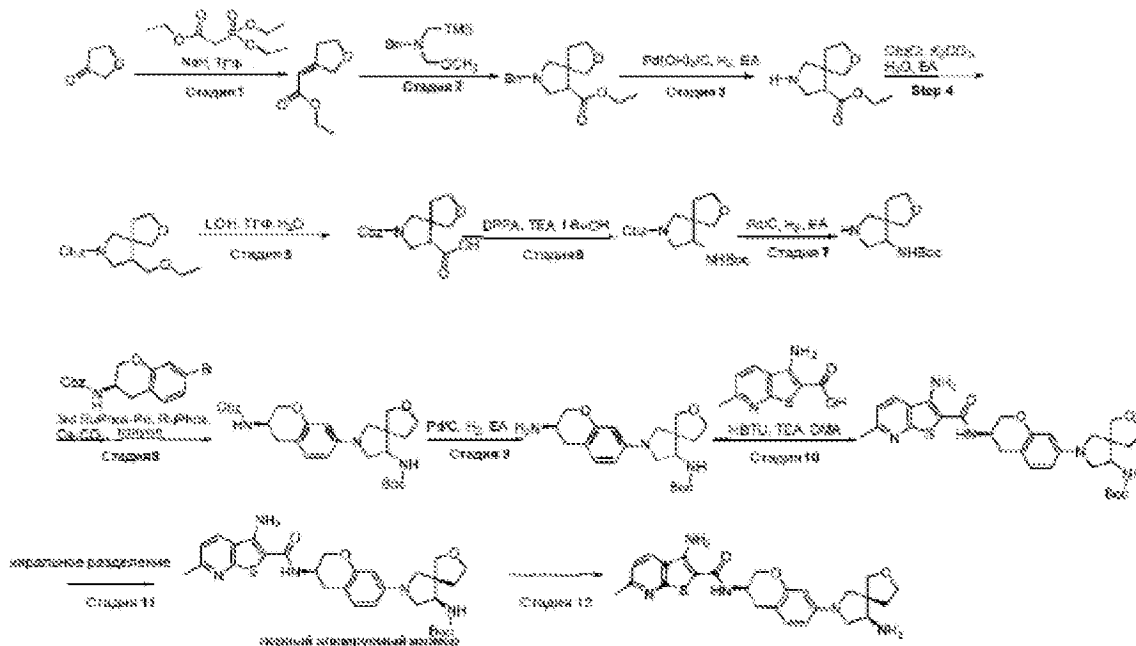
[00595] Цис-трет-бутил-N-[1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамат (95,0 мг, 0,171 ммоль) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG, 2×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: МТВЕ (содержащая 0,1% ИПС) и В: ИПС (выдержка 30% в течение 16 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: УФ 220/254 нм). Первый элюируемый изомер (RT<sub>1</sub>=11,150 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3R,4R)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата. Второй элюируемый изомер (RT<sub>2</sub>=14,269 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 13. 3-Амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00596] Раствор трет-бутил-N-[(3S,4S)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-(фторметил)пирролидин-3-ил]карбамата (30,0 мг, 0,051 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3,00 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub>

(2,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 7 мин); Скорость потока: 60 мл/мин; детектор: 254 нм). Собранные фракции лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (12,5 мг, 51%), 1H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,81-4,46 (м, 2H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,59-2,57 (м, 4H), 1,86 (шир. с, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 456 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 439. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида**



#### Стадия 1. Этил-2-[(3Z)-оксолан-3-илиден]ацетат

[00597] К перемешиваемому раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (26,0 г, 110 ммоль) в ТГФ (300 мл) порциями добавляли NaH (2,60 г, 60%) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °С. Затем добавляли раствор оксолан-3-она (5,00 г, 55,2 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой (300 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-2-[(3Z)-оксолан-3-илиден]ацетата в

виде белого масла с металлическим оттенком (6,00 г, 66%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 157 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Этил-7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилат**

[00598] ТФУ (104 мг, 0,912 ммоль) добавляли к раствору этил-2-[(3Z)-оксолан-3-илиден]ацетата (5,00 г, 30,4 ммоль) и бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амина (11,1 г, 45,6 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °С. Полученную смесь охлаждали до 25 °С, затем выливали в NaHCO<sub>3</sub> (1×20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 ТГФ/петролейный эфир) с получением этил-7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилата в виде белого масла с металлическим оттенком (3,00 г, 30%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Этил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилат**

[00599] Смесь этил-7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилата (3,00 г, 9,85 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2,38 г, 20%) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 3,5 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Полученную смесь отфильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (1×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилата в виде желтого масла (1,90 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 200 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. 7-бензил-9-этил 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилат**

[00600] CbzCl (4,00 мл, 28,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоксилата (3,91 г, 18,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,21 г, 37,3 ммоль) в EA (20,0 мл) и H<sub>2</sub>O (15,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин); детектор: УФ 220 и 254 нм). Собранную фракцию концентрировали с получением 7-бензил-9-этил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилата в виде коричнево-желтого масла (3,60 г, 55%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 334 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 7-[(Бензилокси)карбонил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоновая кислота**

[00601] LiOH (1,28 г, 0,053 ммоль) добавляли к раствору 7-бензил-9-этил-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7,9-дикарбоксилата (3,70 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Затем ТГФ выпаривали в вакууме. Полученную смесь подкисляли до pH 4 с помощью HCl (1 моль/л). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (1×40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[(бензилокси)карбонил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоновой кислоты в виде желтого масла (2,80 г, 83%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 306 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6.* **Бензил-9-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилат**

[00602] К перемешиваемому раствору 7-[(бензилокси)карбонил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-карбоновой кислоты (3,00 г, 9,33 ммоль) в t-BuOH (10 мл) добавляли TEA (2,60 мл, 18,7 ммоль) и DPPA (3,08 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 60% в течение 30 мин); детектор: УФ 220 нм). Собранные фракции концентрировали с получением бензил-9-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,40 г, 38%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7.* **Трет-бутил-N-[2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00603] Смесь бензил-9-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата (1,40 г, 3,53 ммоль) и палладия на угле (1,40 г, 10%) в этилацетате (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде белого масла с металлическим оттенком (755 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 243 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 8.* **Бензил-N-[(3R)-7-(9-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00604] Смесь бензил-N-[(3R)-7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (400 мг, 1,10 ммоль), трет-бутил-N-[2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (300 мг, 1,24 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (92,4 мг, 0,110 ммоль), RuPhos (51,5 мг, 0,110 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 г, 3,31 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. Смесь охлаждали. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-(9-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (350 мг, 61%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 524 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 9.* **Трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)-4-метилпирролидин-3-ил]карбамат**

[00605] Смесь бензил-N-[(6S)-2-(4-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]карбамата (350

мг, 0,683 ммоль) и палладия на угле (190 мг, 10%) в ЕА (8 мл) перемешивали в течение 16 ч при 28°C в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)-4-метилпирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого масла (250 мг, 93%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 390 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 10.* **Трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)-4-метилпирролидин-3-ил]карбамат**

[00606] НВТУ (300 мг, 0,791 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)-4-метилпирролидин-3-ил]карбамата (250 мг, 0,661 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (151 мг, 0,725 ммоль) и ТЕА (0,280 мл, 2,72 ммоль) в DMA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 28 °C. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 10% до 70% в течение 25 мин); детектор: УФ 220/254 нм) с получением трет-бутил-N-[1-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-4-(фторметил)-4-метилпирролидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (260 мг, 69%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 11.* **Трет-бутил-N-[(5R,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

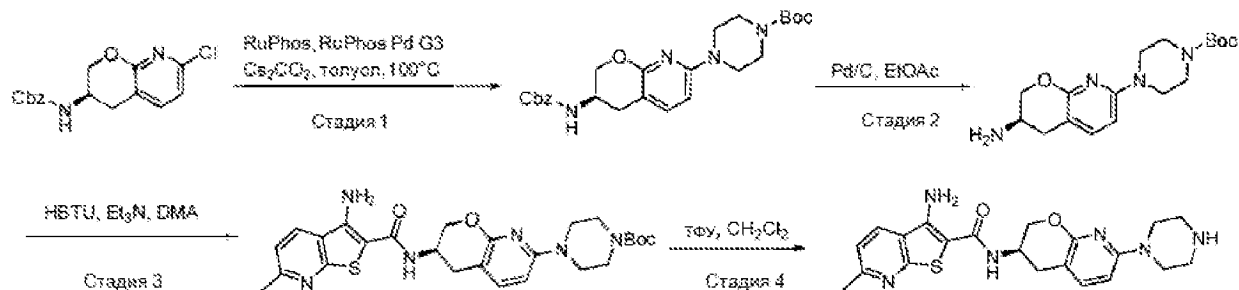
[00607] трет-Бутил-N-[7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат (260 мг, 0,431 ммоль) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: Нех:ДХМ(3:1)(содержащая 10 мМ NH<sub>3</sub>-МЕОН)--ВЭЖХ и В: EtOH--ВЭЖХ (выдержка 50% в течение 20 мин); скорость потока: 15 мл/мин; детектор: УФ 254/220 нм). Третий элюируемый изомер (RT3=11,68 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(5S,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. Четвертый элюируемый изомер (RT4=13,805 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. И смесь А (смесь первого изомера и второго элюируемого изомера) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: Нех:ДХМ(3:1)(содержащая 0,2% ИПС)--ВЭЖХ и В: MeOH:ДХМ(1:1)--ВЭЖХ (выдержка 60% в течение 20 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: УФ 254/220 нм). Первый элюируемый изомер (RT1=8,3 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества,

стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(5R,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. Второй элюируемый изомер (RT2=15 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-N-[(5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 12. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00608] Раствор трет-бутил-N-[(5R,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (34,0 мг, 0,059 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (7М в MeOH, 2 мл) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X Select CSH Prep C18 OBD колонка 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 20% до 45% в течение 8 мин), Скорость потока: 25 мл/мин; детектор УФ 254 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (14,0 мг, 50%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 3H), 3,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 525. (R)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00609] Раствор бензил-(R)-(7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)карбамата (**Промежуточное соединение 43**) (200 мг, 0,56 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,75 ммоль), RuPhos Pd G3 (52 мг, 0,06 ммоль), RuPhos

(59 мг, 0,13 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (618 мг, 1,90 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С. После охлаждения до 25 °С, реакцию смесь затем гасили добавлением 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×10 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР, m/z): 469 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. трет-Бутил-(R)-4-(3-амино-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00610] Суспензию трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 0,52 ммоль) и палладия на угле (30 мг, 10%) в этилацетате (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-4-(3-амино-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде коричневого масла. МС: (ИЭР, m/z): 335 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00611] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-амино-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (34 мг, 0,16 ммоль), HBTU (62 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (45 мг, 0,44 ммоль) в DMA (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% повышая до 100% В в течение 40 мин). Собранную фракцию концентрировали в вакууме. Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

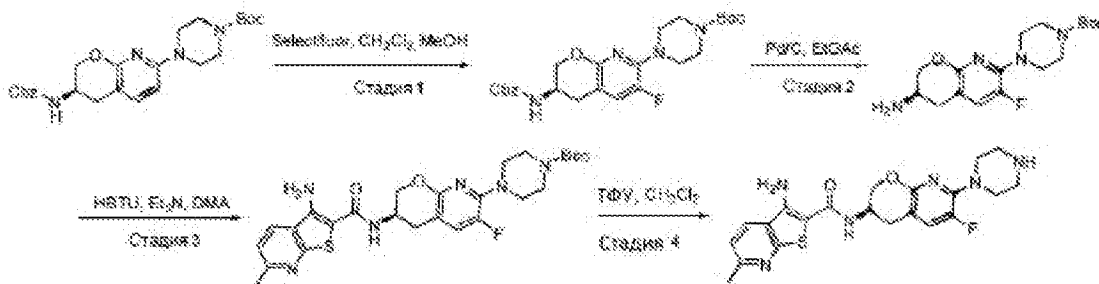
**Стадия 4. (R)-3-Амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00612] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: ACN; Градиент: от 20% В до 38% В в течение 8 мин). Собранную фракцию



лиофилизировали с получением (R)-3-амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ (м. д.): 8,33 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,55 (шир. с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 1H), 3,49-3,31 (м, 5H), 2,89-2,74 (м, 6H), 2,59 (с, 3H). МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 526. (R)-3-Амино-N-(6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00613] К раствору трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (580 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляли Selectfluor (441 мг, 1,24 ммоль) при  $-20$  °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $25$  °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10-1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. трет-Бутил-(R)-4-(3-амино-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00614] Суспензию трет-бутил-(R)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,31 ммоль) и палладия на угле (20 мг, 10%) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $25$  °С в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-4-(3-амино-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. МС: (ИЭР,  $m/z$ ): 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

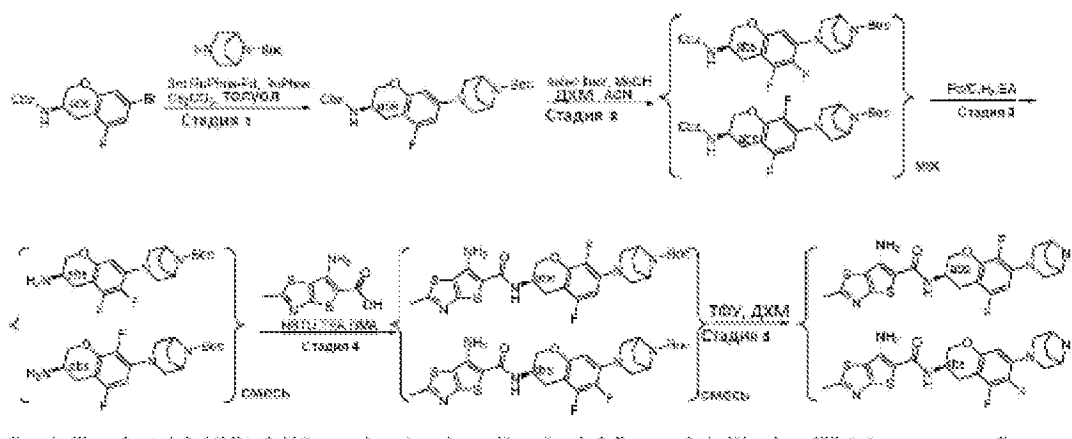
**Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

[00615] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-амино-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 190 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (56,0 мг, 270 ммоль), HBTU (107 мг, 0,28 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (77 мг, 0,76 ммоль) в DMA (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза А: вода (0,1% ТФУ), В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 70% В в течение 40 мин). Собранные фракции концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 543 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (R)-3-Амино-N-(6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00616] Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-(3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли раствор NH<sub>3</sub> в метаноле (7М) (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В в течение 7 мин) с получением (R)-3-амино-N-(6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,21 (шир. с, 2H), 4,33-4,19 (м, 2H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,23-3,20 (м, 4H), 2,89-2,73 (м, 6H), 2,58 (с, 3H). МС: (ИЭР, m/z): 443 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 601. 6-амино-N-[(3R)-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид**



**Стадия 1: Трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00617] Смесь бензил-N-[(3R)-7-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (500 мг, 1,32 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (364 мг, 1,71 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 г, 3,99 ммоль), RuPhos (123 мг, 0,260 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (110 мг, 0,130 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С (Поставили 3 партии реакции параллельно). Реакционную смесь охлаждали. Все смеси объединяли. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (1,20 г, 60%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Смесь трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00618] Selectfluor (727 мг, 2,05 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (700 мг, 1,37 ммоль) в растворе смеси ACN (35 мл), метанола (35 мл) и дихлорметана (35 мл) при -20 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -20 °С, затем медленно нагревали до 28 °С и перемешивали в течение 10 ч при 28 °С. Затем реакционную смесь гасили водой (20 мл). Органический слой выпаривали. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением смеси трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (270 мг, 37%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 530 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Смесь трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

[00619] Смесь палладия на угле (220 мг, 10%), трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (260 мг, 0,490 ммоль) в этилацетате (20 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 28 °С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (160 мг, 82%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Смесь трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата**

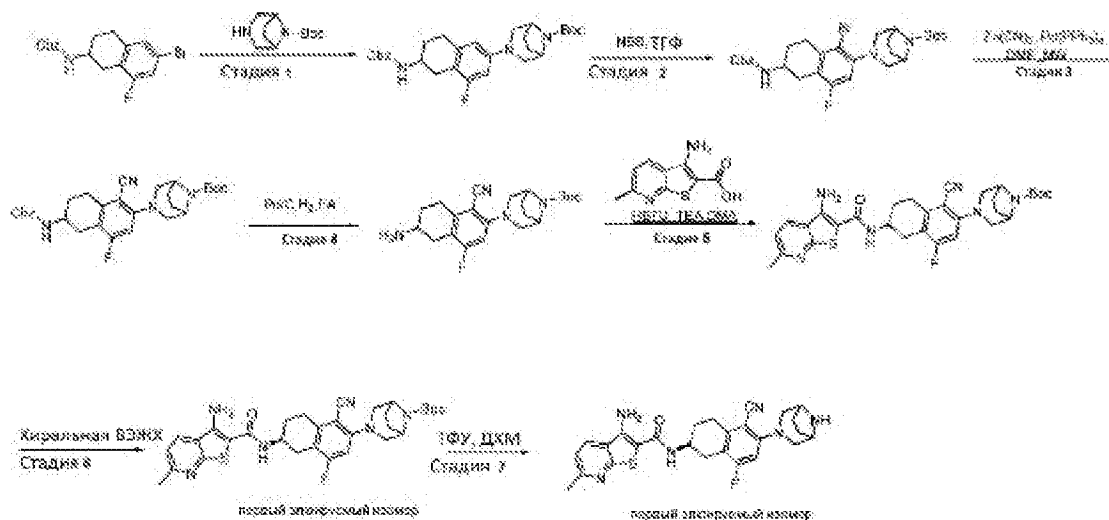
[00620] НВТУ (84 мг, 0,222 ммоль) добавляли к раствору 6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (43,0 мг, 0,202 ммоль), ТЕА (0,084 мл, 0,606 ммоль) и смеси трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80,0 мг, 0,202 ммоль) в DMA (2,50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч 29 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,5% ТФУ) и В: АСN (от 0 до 100% в течение 40 мин); детектор, УФ 220 нм). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением смеси трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 55%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. 6-амино-N-[(3R)-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид**

[00621] Раствор ТФУ (1,00 мл) и смеси трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и трет-бутил-3-[(3R)-3-[6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-амидо]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 0,101 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 27 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 20% до 55% в течение 12 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 220 нм; детектор, УФ 220 нм). Первый элюируемый изомер (R<sub>t1</sub>=9,92 мин) собирали и лиофилизировали с получением 6-амино-N-[(3R)-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-дифтор-3,4-

дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (6,20 мг, 13%). <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ (м. д.): 7,57 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,17 (шир. с, 2Н), 6,36-6,30 (м, 1Н), 4,29-4,22(м, 2Н), 3,95-3,88 (м, 1Н), 3,38-3,34 (м, 2Н), 3,07-3,04 (м, 2Н), 2,95--2,87(м, 1Н), 2,80-2,72(м, 6Н), 1,79-1,64 (м, 4Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 602. N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида**



**Стадия 1. Трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00622] Смесь бензил-N-(6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата (500 мг, 1,32 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (337 мг, 1,59 ммоль), RuPhos (124 мг, 0,270 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (110 мг, 0,130 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 г, 3,99 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С (3 партии параллельно). После охлаждения до комнатной температуры (20 °С), смешанный раствор из 3-х партий объединяли. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (1,35 г, 67%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-бром-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00623] В раствор трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,10 г, 2,16 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли NBS (460 мг, 2,58 ммоль) при -10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -10 °С в условиях отсутствия освещения. Реакционную смесь затем выливали в воду (50 мл). Растворитель удаляли в

вакууме. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 1/2 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-бром-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,10 г, 82%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 588, 590 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00624] Смесь трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-бром-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,00 г, 1,70 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (1,00 г, 8,51 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (393 мг, 0,340 ммоль) в NMP (20 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2,5 ч при 120 °С. После охлаждения до комнатной температуры (20 °С), реакционную смесь затем выливали в воду (60 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 1/4 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (600 мг, 63%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 535[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. Трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00625] Смесь трет-бутил-3-(6-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 0,750 ммоль) и палладия на угле (400 мг, 10%) в этилацетате (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердое вещество отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла (200 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 401[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00626] В раствор трет-бутил-3-(6-амино-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75,0 мг, 0,190 ммоль) и 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (47,0 мг, 0,220 ммоль) в DMA (2,5 мл) добавляли TEA (0,092 мл, 0,660 ммоль) и HBTU (107 мг, 0,280 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 20 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 0% до 70% в течение 30 мин); скорость

потока: 60 мл/мин; детектор: УФ 254/220 нм) с получением трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (80,0 мг, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 591[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

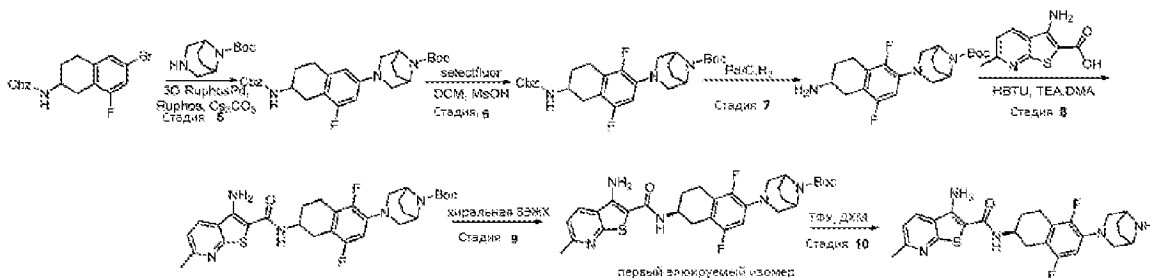
[00627] Трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (80,0 мг, 0,135 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: МТВЕ и В: EtOH (выдерживали 15% в течение 13 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 220 нм). Первый элюируемый изомер (RT<sub>1</sub>=6,944 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-3-((S)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Второй элюируемый изомер (RT<sub>2</sub>=8,717 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-3-((R)-6-(3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 591[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. 3-Амино-N-[(2S)-5-циано-6-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

[00628] Раствор трет-бутил-3-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-1-циано-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35,0 мг, 0,060 ммоль) и ТФУ (1 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 20 мин при 20 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали 2 мл раствора NH<sub>3</sub> (7 М) в MeOH. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 26 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 60% в течение 7 мин); Скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(2S)-5-циано-6-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10,0 мг, 34%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,78 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,15-4,14 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,05-2,82 (м, 5H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,94-1,75 (м, 3H), 1,66-1,63 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 491[M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 603. 3-Амино-N-[(2S)-6-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-**

**дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



**Стадия 5. Трет-бутил-3-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00629] Смесь бензил-N-(6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамата (1,50 г, 3,97 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,01 г, 4,78 ммоль), толуола (30 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,90 г, 12,0 ммоль), RuPhos (342 мг, 0,81 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (330 мг, 0,39 ммоль) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С на масляной бане. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь затем гасили добавлением воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (1,35 г, 67%). ЖХ-МС: (ИЭР, m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00630] Selectfluor (521 мг, 1,47 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 0,980 ммоль) в смеси метанола (25 мл) и дихлорметана (25 мл) при -20 °С. Полученный раствор затем перемешивали в течение 10 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 3:17 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (180 мг, 35%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 528 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. Трет-бутил-3-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00631] Смесь трет-бутил-3-(6-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,28 ммоль), палладия на угле (110 мг, 10%) и этилацетата (8 мл) перемешивали в течение 1 ч



при температуре 25°C в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого масла (100 мг, 89%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8. Трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00632] Раствор трет-бутил-3-(6-амино-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,250 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (56,0 мг, 0,270 ммоль), ТЕА (0,1 мл, 0,76 ммоль), НВТУ (106 мг, 0,28 ммоль) в DMA (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка, силикагель С18; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (содержащая 0,5% ТФУ) и В: АСN (от 0 до 100% в течение 40 мин); детектор, УФ 220 нм). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (100 мг, 67%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9. Трет-бутил-3-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат и трет-бутил-3-[(6R)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00633] Трет-бутил-3-(6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (80,0 мг, 0,137 ммоль) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ, подвижная фаза В: EtOH (выдержка 10% В в течение 10 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254/220 нм; RT<sub>1</sub>: 7,015 мин; RT<sub>2</sub>: 8,508 мин). Первый элюируемый изомер (RT<sub>1</sub>=7,015 мин) концентрировали в вакууме с получением желтого масла, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-3-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. И второй элюируемый изомер (RT<sub>2</sub>=8,508 мин) концентрировали в вакууме с получением желтого масла, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-3-[(6R)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 10. 3-Амино-N-[(2S)-6-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00634] Раствор трет-бутил-3-[(6S)-6-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-1,4-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилата (35,0 мг, 0,060 ммоль), трифторуксусной кислоты (1 мл) в дихлорметане (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 25% до 50% в течение 12 мин); детектор, УФ 220 нм). Фракцию продукта концентрировали и лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(2S)-6-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (19,1 мг, 66%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,40-3,98 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 2,95-2,62 (м, 5H), 2,59-2,57 (м, 4H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 5H).

**Стадия 1. Цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилат**

[00635] Раствор бензил-N-[(3R)-7-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (1,00 г, 2,53 ммоль), трет-бутилоктагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата (614 мг, 2,78 ммоль), BTMG (1,73 г, 10,100 ммоль), предкатализатора t-BuXPhos 3-го поколения (602 мг, 0,757 ммоль) и цис-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (644 мг, 3,04 ммоль) в ДМСО (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,00 г, 74%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-амино-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилат**

[00636] Смесь цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата (1,00 г, 1,88 ммоль) и палладия на угле (1,10 г, 10%) в этилацетате (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-амино-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (750 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-**

**карбоксилат**

[00637] Раствор цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-амино-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата (720 мг, 1,72 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоновой кислоты (357 мг, 1,72 ммоль), HBTU (1,02 г, 2,58 ммоль) и TEA (0,953 мл, 6,87 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм). Собранную фракцию концентрировали с получением цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (700 мг, 69%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4.* **Трет-бутил-(3aR,6aR)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилат и трет-бутил-(3aS,6aS)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилат**

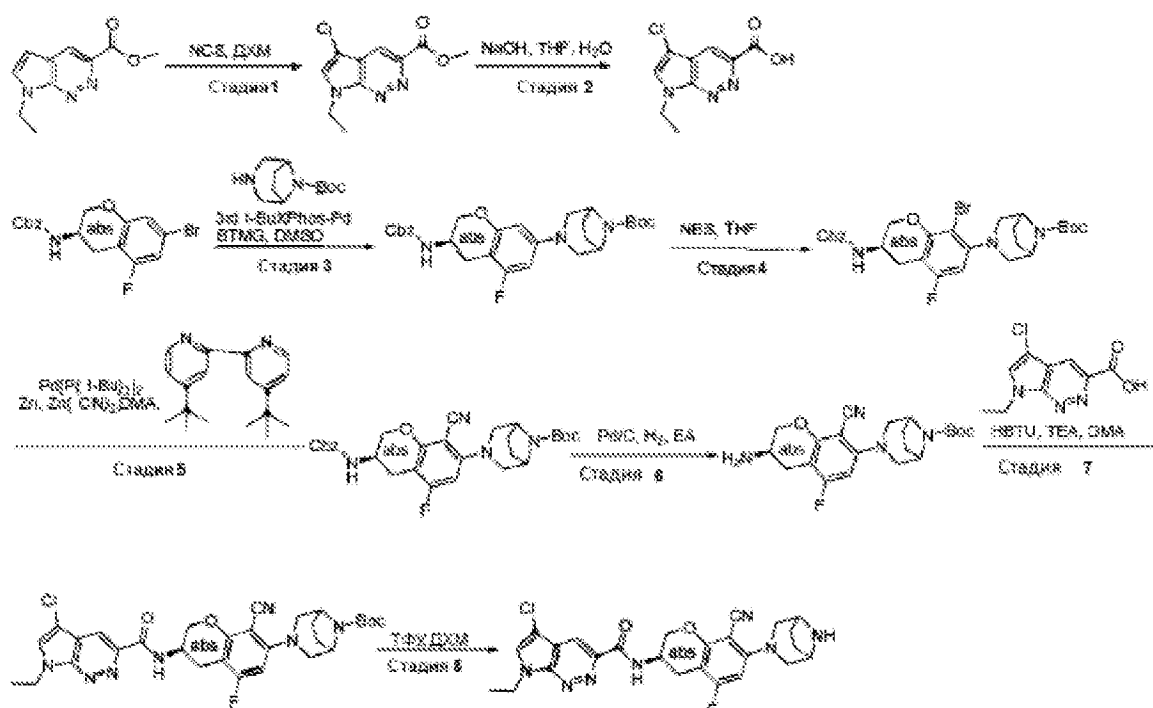
[00638] Цис-трет-бутил-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилат (700 мг, 1,18 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: МТВЕ (содержащая 10 мМ NH<sub>3</sub>-MeOH) и В: EtOH (выдержка 30% в течение 12 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254/220 нм; RT1: 6,456 мин; RT2: 9,216 мин). Первый элюируемый изомер (RT1: 6,456 мин) собирали и концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-(3aS,6aS)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата и второго элюируемого изомера (RT2: 9,216 мин) собирали и концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества, стереохимию которого произвольно присваивали в виде трет-бутил-(3aR,6aR)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5.* **3-Амино-N-((R)-5-фтор-7-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-1(2H)-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид**

[00639] Раствор трет-бутил-(3aS,6aS)-1-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-амидо]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-карбоксилата (250 мг, 0,418 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в растворе NH<sub>3</sub> (10 мл, 7M в метаноле). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративная ВЭЖХ (Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: АСН (20% до 50% в течение 7 мин); детектор, УФ 254/220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества (95,0 мг, 48%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,33 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,32 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 5,99 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,43-3,41 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,88-2,63 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 606. 5-хлор-N-[(3R)-8-циано-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид**



**Стадия 1. 5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилат**

[00640] Раствор метил-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилата (1,20 г, 5,84 ммоль) и NCS (3,12 г, 23,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали в течение 18 ч при 25 °С. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:10 MeOH/ДХМ) с получением метил-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,30 г, 88%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 240, 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. 5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновая кислота**

[00641] NaOH (1,08 г, 27,1 ммоль) добавляли к раствору метил-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксилата (1,30 г, 5,42 ммоль) в ТГФ (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) при < 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. ТГФ

концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл). Значение pH раствора довели до 6 с помощью HCl (1 M), и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% В до 80% В в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм) с получением 5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (440 мг, 34%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 256, 258 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат*

[00642] Раствор BTMG (362 мг, 2,10 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли в раствор бензил-N-[(3R)-7-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]карбамата (500 мг, 1,05 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (336 мг, 1,57 ммоль) и предкатализатора t-BuXPhos 3-го поколения (84,0 мг, 0,105 ммоль) в ДМСО (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь погасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3х 30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3х45 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (460 мг, 81%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат*

[00643] NBS (160 мг, 0,899 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (460 мг, 0,899 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С в темноте. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3х30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (230 мг, 41%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 590, 592 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 5. Трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат*

[00644] Смесь трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ила] (230 мг, 0,390 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)пиридина (104 мг, 0,390 ммоль), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (99,5 мг, 0,195 ммоль), Zn (50,9 мг, 0,779 ммоль) и Zn(CN)<sub>2</sub> (457 мг, 3,89 ммоль) в DMA (6 мл) перемешивали в

течение 1 ч при 100 °С. Смесь оставляли охлаждаться до 25 °С. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСН (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: UV 254/220 нм) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества (155 мг, 70%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6.* **Трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00645] Смесь трет-бутил-3-[(3R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (155 мг, 0,289 ммоль) и Pd/C (150 мг, 10%) в EA (15 мл) перемешивали в течение 16 ч при 24 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (110 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 403 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7.* **Трет-бутил-3-[(3R)-3-[5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-амидо]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**

[00646] HBTU (118 мг, 0,313 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-[(3R)-3-амино-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (105 мг, 0,261 ммоль), 5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоновой кислоты (70,6 мг, 0,313 ммоль) и TEA (0,110 мл, 0,780 ммоль) в DMA (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСН (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-амидо]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (120 мг, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 610 612 [M+H]<sup>+</sup>.

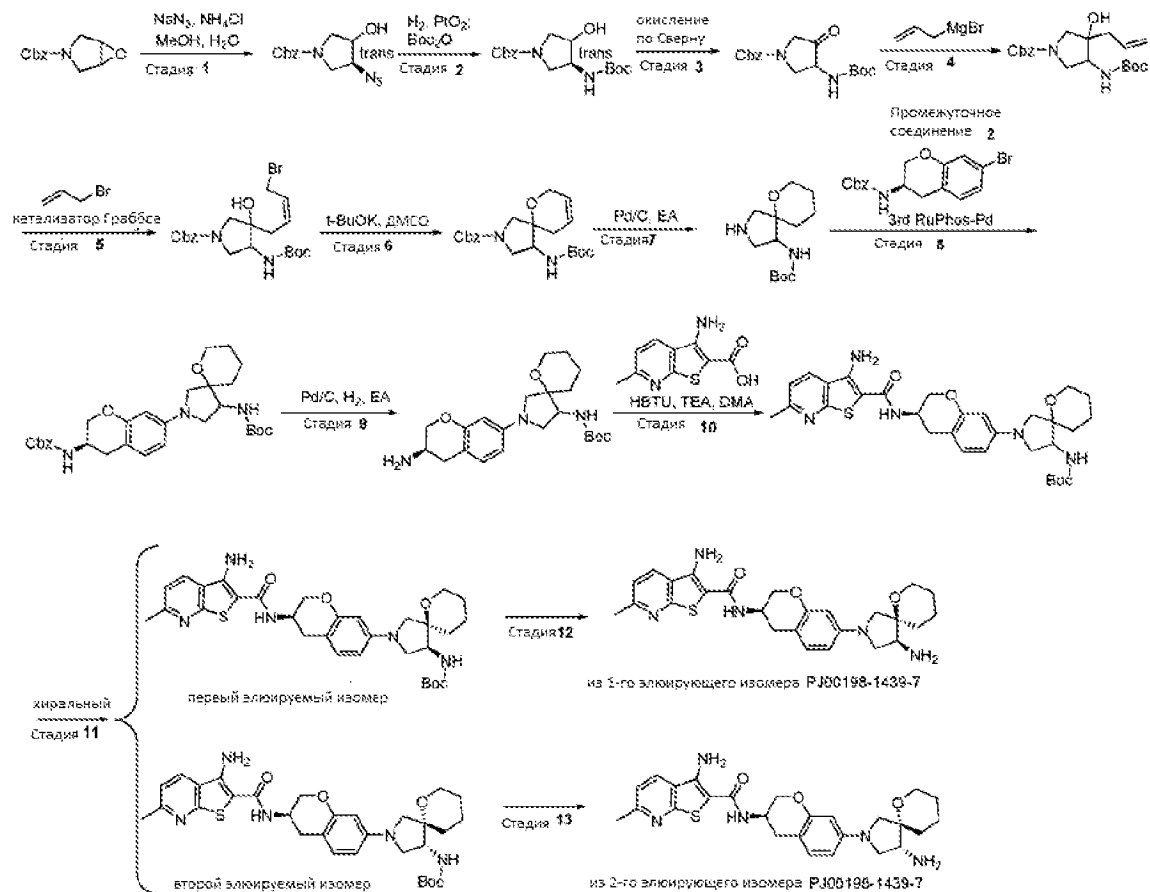
*Стадия 8.* **5-Хлор-N-[(3R)-8-циано-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид**

[00647] Раствор трет-бутил 3-[(3R)-3-[5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-амидо]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 0,098 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7M в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка 19×150 мм, 5 мкм;

подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В: АСN (от 23% до 38% в течение 8 мин): Детектор, УФ 220/254 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 5-хлор-N-[(3R)-8-циано-7-[3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (19,8 мг, 39%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  (м. д.): 9,19 (шир. с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,50 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 3H), 4,41-4,38 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 4H), 1,90-1,89 (м, 2H), 1,65-1,63 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 611-1. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида**

**Пример 611-2. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида**



### Стадия 1. Транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

[00648] Раствор  $\text{NaN}_3$  (17,4 г, 267 ммоль) в воде (58 мл) добавляли к раствору бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (29,0 г, 133 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7,15 г, 134 ммоль) в метаноле (348 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. После охлаждения до 25 °С, значение рН довели до 7-8 с помощью  $\text{NaOH}$  (1M). Полученный раствор затем погасили добавлением воды (100 мл). Растворитель удаляли в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в

вакууме с получением транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (35,0 г, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2.* **Транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00649] Смесь транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (35,0 г, 133 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (10,0 г, 44,1 ммоль) в этилацетате (2,00 л) перемешивали в течение 16 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-бензил-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (30,0 г, неочищенное). Транс-бензил-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (30,0 г, 127 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и H<sub>2</sub>O (500 мл). Затем ТЕА (53,0 мл, 381 ммоль) и (Voc)<sub>2</sub>O (33,3 г, 152 ммоль) добавляли при 5 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (35,0 г, 82%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3.* **Бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилат**

[00650] ДМСО (15,0 мл, 339 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлориду (7,55 мл, 89,2 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) при -78 °С. После перемешивания в течение 15 минут при -78 °С раствор транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (30,0 г, 89,2 ммоль) в безводном ТГФ (600 мл) добавляли при -78 °С с последующим добавлением ТЕА (37,2 мл, 268 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -60 °С. Реакционную смесь погасили H<sub>2</sub>O (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1/10 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (21,0 г, 67%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 335[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4.* **Бензил-4-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00651] Бром(проп-2-ен-1-ил)магний (59,8 мл, 1М в ТГФ) добавляли к раствору бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 29,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при от -78 °С до 10 °С. Полученный раствор гасили водой (100 мл), экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с



получением бензил-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (11,0 г, 87%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 377[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия*

5.

**Бензил-3-[(2E)-4-бромбут-2-ен-1-ил]-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00652] Катализатор Граббса 2-го поколения (1,24 г, 1,46 ммоль) добавляли к раствору бензил-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (11,0 г, 29,2 ммоль) и 3-бромпроп-1-ена (14,1 г, 116 ммоль) в ДХМ (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: CH<sub>3</sub>CN (от 0% до 70% в течение 30 мин); детектор: 220/254 нм) с получением бензил-3-[(2E)-4-бромбут-2-ен-1-ил]-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (6,80 г, 47%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 469 471[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия*

6.

**Цис-бензил-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]дек-8-ен-2-карбоксилат**

[00653] *t*-BuOK (20,8 мл, 1 М в ТГФ) добавляли к раствору бензил-3-[(2Z)-4-бромбут-2-ен-1-ил]-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидрокси-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (4,90 г, 10,4 ммоль) в ДМСО (40,0 мл) при 25 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь погасили льдом/водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3×50 мл). Органический слой концентрировали, а затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографией (Колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,5% ТФУ) и В: CH<sub>3</sub>CN (от 0% до 70% в течение 45 мин); детектор: 200/210 нм) с получением цис-бензил-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]дек-8-ен-2-карбоксилата в виде желтого масла (550 мг, 12%). (Предполагали цис-конфигурацию). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 389[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 7. **Цис-трет-бутил-N-[6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат**

[00654] Смесь цис-бензил-4-[[[трет-бутокси]карбонил]амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]дек-8-ен-2-карбоксилата (550 мг, 1,41 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (300 мг, 20%) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 35 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата в виде белого масла с металлическим оттенком (350 мг, 88%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 389[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 8. **Цис-бензил-N-[(3R)-7-[4-[[[трет-бутоксикарбонил]амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат**

[00655] Смесь бензил-N-[(3R)-7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (200 мг, 0,552 ммоль), цис-трет-бутил-N-[6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (155 мг, 0,607 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (46,2 мг, 0,055 ммоль), RuPhos (51,5 мг, 0,110 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (539 мг, 1,65 ммоль) в толуоле (10,0

мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. Смесь охлаждали. Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением цис-бензил-N-[(3R)-7-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (110 мг, 35%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 538[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9. Цис-трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат**

[00656] Смесь цис-бензил-N-[(3R)-7-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (110 мг, 0,205 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10%) в EA (10,0 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25°С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением цис-трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (70,0 мг, 80%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 10. Цис-трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат**

[00657] HBTU (78,9 мг, 0,208 ммоль) добавляли к раствору цис-трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (70,0 мг, 0,173 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (43,3 мг, 0,208 ммоль) и TEA (0,070 мл, 0,504 ммоль) в DMA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм) с получением цис-трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 64%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 11. Трет-бутил-N-[(4S,5R)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат и трет-бутил-N-[(4R,5S)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат**

[00658] Трет-бутил-N-[2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат (70,0 мг, 0,118 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: HEX:ДХМ=3:1(содержащая 0,2% ИПС) и В: EtOH (выдержка 50% в течение 16 мин); скорость потока: 16 мл/мин; детектор, УФ 254/220 нм). Первый элюируемый изомер (RT1=8,989 нм) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-

[(4S,5R)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (25,0 мг, 33%); второй элюируемый изомер (RT=14,735 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(4R,5S)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (20,0 мг, 27%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 12. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**  
[00659] Раствор трет-бутил-N-[(4S,5R)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (25,0 мг, 0,042 ммоль) и ТФУ (0,500 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 55% в течение 7 мин); детектор, УФ 220/254 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (9,3 мг, 43%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494 [M+H]<sup>+</sup>

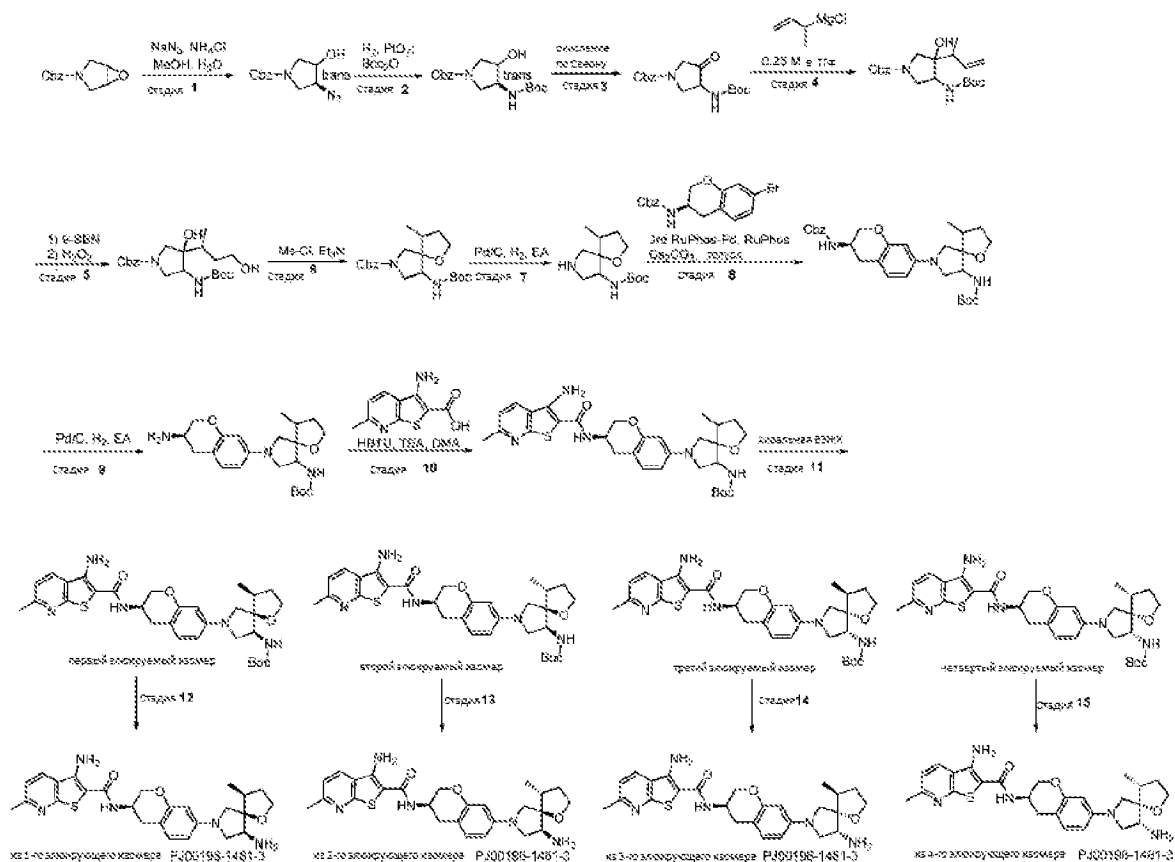
**Стадия 13. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**  
[00660] Раствор трет-бутил-N-[(4R,5S)-2-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (20,0 мг, 0,034 ммоль) и ТФУ (0,500 мл) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученный раствор концентрировали в вакууме. NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 55% в течение 7 мин); детектор, УФ 220/254 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10,2 мг, 60%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,77-3,64 (м, 2H), 3,60-3,58 (м, 1H), 3,37-3,35 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494[M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 612-1. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Пример 612-2. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Пример 612-3. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

**Пример 612-4. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**



### Стадия 1. Транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

[00661] Раствор  $\text{NaN}_3$  (17,4 г, 267 ммоль) в воде (58 мл) добавляли к раствору бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (29,0 г, 133 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7,15 г, 134 ммоль) в метаноле (348 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. После охлаждения до 25 °С, значение pH доводили до 7-8 с помощью  $\text{NaOH}$  (1M). Полученный раствор затем разбавляли водой (100 мл). Растворитель удаляли в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (35,0 г, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 2. **Транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00662] Смесь транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (35,0 г, 133 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (10,0 г, 44,1 ммоль) в этилацетате (2,00 л) перемешивали в течение 16 ч при 25 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-бензил-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (30,0 г, неочищенное). Транс-бензил-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (30,0 г, 127 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и H<sub>2</sub>O (500 мл). Затем ТЕА (53,0 мл, 381 ммоль) и (Voc)<sub>2</sub>O (33,3 г, 152 ммоль) добавляли при 5 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °С. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (35,0 г, 82%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 3. **Бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилат**

[00663] ДМСО (15,0 мл, 339 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлориду (7,55 мл, 89,2 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) при -78 °С. После перемешивания в течение 15 минут при -78 °С раствор транс-бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (30,0 г, 89,2 ммоль) в безводном ТГФ (600 мл) добавляли при -78 °С с последующим добавлением ТЕА (37,2 мл, 268 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -60 °С. Реакционную смесь погасили H<sub>2</sub>O (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1/10 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (21,0 г, 67%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 335 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 4. **Бензил-3-(бут-3-ен-2-ил)-4-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат**

[00664] Раствор (бут-3-ен-2-ил)(хлор)магния (46,6 мл, 0,25 М в ТГФ) добавляли в перемешиваемый раствор бензил-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,48 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78 °С. Температуру повышали до -10 °С естественным способом. Реакционную смесь гасили NH<sub>4</sub>Cl (40 мл, насыщ.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток

очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% до 30% в течение 20 мин); детектор: УФ 254/220 нм) с получением бензил-3-(бут-3-ен-2-ил)-4-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,10 г, 60%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 391[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5. Бензил 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидрокси-3-(4-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат**

[00665] Раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана (30,7 мл, 0,5М в ТГФ) добавляли к раствору бензил-3-(бут-3-ен-2-ил)-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С. После того, как смесь перемешивали в течение 15 часов при 21 °С, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20 мл, 30%) и NaOAc (20 мл, насыщ.) добавляли к раствору при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Реакционную смесь погасили MeOH при 0 °С, и раствор перемешивали в течение 2 часов при 21 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл), промывали водой (2×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 20% до 85% в течение 20 мин); детектор: 220/254 нм) с получением бензил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидрокси-3-(4-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (500 мг, 76%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 409[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6. Бензил 9-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилат**

[00666] Раствор бензил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидрокси-3-(4-гидроксибутан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 1,08 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,450 мл, 3,23 ммоль) и MsCl (172 мг, 1,51 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при 20 °С и перемешивали в течение 1 ч при 60 °С. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: АСN (от 15% до 80% АСN в течение 20 мин); детектор: УФ 254/220 нм). Собранную фракцию концентрировали в вакууме с получением бензил-9-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (400 мг, 54%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 391[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7. Трет-бутил-N-[4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00667] Смесь бензил 9-[[трет-бутокси]карбонил]амино]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-карбоксилата (550 мг, 1,41 ммоль), Pd/C (400 мг, 10%) и EA (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 28 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[4-

метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (200 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 257[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 8. Бензил-N-[(3R)-7-(9-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамат*

[00668] Смесь бензил-N-[(3R)-7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (200 мг, 0,621 ммоль), трет-бутил-N-[4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (142 мг, 0,621 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (46,2 мг, 0,062 ммоль), RuPhos (51,2 мг, 0,110 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (539 мг, 1,66 ммоль) и толуола (7 мл) перемешивали в течение 3 ч при 95 °С. После охлаждения до 28 °С твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-N-[(3R)-7-(9-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (110 мг, 33%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 538[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 9. Трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат*

[00669] Смесь бензил-N-[(3R)-7-(9-[[трет-бутокси]карбонил]амино)-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]карбамата (110 мг, 0,205 ммоль) и Pd/C (110 мг, 10%) в EA (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 28 °С в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого масла (100 мг, неочищенное). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 10. Трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат*

[00670] HBTU (112 мг, 0,297 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (100 мг, 0,248 ммоль), 3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (51,6 мг, 0,248 ммоль) и TEA (0,100 мл, 0,987 ммоль) в DMA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 5% до 80% в течение 30 мин); детектор: УФ 254/220 нм). Собранную фракцию концентрировали с получением трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (100 мг, 65%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 11. Трет-бутил-N-[(4S,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат, трет-бутил-N-[(4S,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-*

**метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат, трет-бутил-N-[(4R,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат и трет-бутил-N-[(4R,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат**

[00671] Трет-бутил-N-[7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамат (100 мг, 0,168 ммоль) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: HEX:ДХМ=3:1(содержащая 0,2% ИПС) и В: ИПС:ДХМ=1:1(выдержка 60% в течение 16 мин); скорость потока: 20 мл/мин; 220/254 нм). Первый элюируемый изомер (RT1:5,379 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(4S,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (15,0 мг, 14%). Второй элюируемый изомер (RT2:7,043 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(4S,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (15,0 мг, 14%). Третий элюируемый изомер (RT3:9,337 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(4R,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (15,0 мг, 14%). Четвертый элюируемый изомер (RT4: 14,107 мин) собирали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[(4R,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (15,0 мг, 14%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 12.* **3-Амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

[00672] Раствор трет-бутил-N-[(4S,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (11,0 мг, 0,019 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (2,00 мл, 7M в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 8 мин); скорость потока: 25 мл/мин; детектор: 220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R,9S)-9-амино-4-метил-



1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (7,20 мг, 76%). <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,47 (шир. с, 1Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,21 (шир. с, 2Н), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,08 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 4,30-4,20 (м, 1Н), 4,16-4,13 (м, 1Н), 3,86-3,72 (м, 3Н), 3,41-3,32 (м, 1Н), 3,26-3,21 (м, 2Н), 3,07-3,04 (м, 1Н), 2,86-2,82 (м, 3Н), 2,59 (с, 3Н), 2,30-2,24 (м, 1Н), 2,17-2,13 (м, 1Н), 1,93 (шир. с, 2Н), 1,64-1,59 (м, 1Н), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 13. 3-Амино-N-[(3R)-7-[(4R,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид*

[00673] Раствор трет-бутил-N-[(4R,5R,9S)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (12,0 мг, 0,020 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (2 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 8 мин); скорость потока: 25 мл/мин; детектор: 220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (8,10 мг, 78%). <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,47 (шир. с, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,21 (шир. с, 2Н), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,05-6,03 (м, 1Н), 5,84 (с, 1Н), 4,31-4,21 (м, 1Н), 4,15-4,12 (м, 1Н), 3,98-3,95 (м, 1Н), 3,81-3,76 (м, 1Н), 3,70-3,67 (м, 1Н), 3,39-3,32 (м, 1Н), 3,29-3,25 (м, 2Н), 3,10-3,07 (м, 1Н), 2,85-2,80 (м, 3Н), 2,59 (с, 3Н), 2,20-2,12 (м, 1Н), 2,07-1,99 (м, 1Н), 1,88-1,79 (м, 1Н), 1,50 (шир. с, 2Н), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 14. 3-Амино-N-[(3R)-7-[(4S,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид*

[00674] Раствор трет-бутил-N-[(4S,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (10,0 мг, 0,017 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (1,00 мл, 7М в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 8 мин); скорость потока: 60 мл/мин; детектор: 220 нм). Собранную

фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (7,30 мг, 84%). <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 3H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,63-1,58 (м, 3H), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия* 15. **3-Амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид**

[00675] Раствор трет-бутил-N-[(4R,5S,9R)-7-[(3R)-3-[3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-амидо]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-7-ил]-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-9-ил]карбамата (12,0 мг, 0,020 ммоль) и ТФУ (1,00 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор NH<sub>3</sub> (1,00 мл, 7M в MeOH) добавляли к остатку. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25 °С, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: ACN (от 30% до 50% в течение 8 мин); скорость потока: 25 мл/мин; детектор: 220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (7,60 мг, 73%). <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (br s 7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,05-6,03 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,51 (шир. с, 2H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 494[M+H]<sup>+</sup>.

**Пример А-1(а): Биохимический анализ: Анализ убиквитин-родамин 110 на активность USP28.**

[00676] Анализ проводили в конечном объеме 9 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 mM Трис-НСl (рН 8,0, (1M Трис-НСl, раствор рН 8,0; Corning 46-031-СМ)), 3 mM ВМЕ (2-меркаптоэтанол; Sigma 63689-25ML-F), 0,03% BGG (отфильтрованный 0,22 мкМ, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО предварительно разливали в 1536 аналитических планшетов (Corning, номер по каталогу 3724BC) для конечной тестовой концентрации от 25 мкМ до 1,3 нМ, от максимальной до минимальной дозы, соответственно. Фермент USP28, конструкция млекопитающего с His-меткой USP28-FL (процедура экспрессии и очистки белка описана ниже). Концентрацию

и время инкубации оптимизировали для максимального отношения сигнал-фон при сохранении условий начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация фермента в анализе составляла 75 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамин 110, UbiQ-126) составляла 25 нМ с [Ub-Rh110]  $\ll$   $K_m$ . 3 мкл 2х фермента добавляли в аналитические планшеты (предварительно утрамбованные соединением), предварительно инкубированные с USP25 в течение 30 минут, а затем 3 мкл 2 х Ub-Rh110 добавляли в аналитические планшеты. Планшеты инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре перед добавлением 3 мкл стоп-раствора (конечная концентрация 10 мМ лимонной кислоты (Sigma, 251275-500G)). Флуоресценцию считывали на Envision (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; BMG Labtech).

**Методика экспрессии и очистки белка для конструкции USP28-FL-млекопитающего с His-меткой**

[00677] Экспрессию USP28 (1-1077)-TEV-6\*His (вектор pTT5) проводили в клетках Expi293f (последовательность, полученная из uniprot ID: Q96RU2-1). Клетки ресуспендировали в буфере для лизиса В (50 мМ бицина, pH 8,0, 20 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,1% CHAPS, 5 мМ  $\beta$ -ME, 1 мМ PMSF, 1 мкг/мл лейпептина, 1 мкг/мл пепстатина) и лизировали обработкой ультразвуком. Нерастворимый материал удаляли центрифугированием, а супернатант загружали в колонку Ni-NTA (GE Healthcare), уравновешенную Ni-буфером А (50 мМ бицина, pH 8,0, 20 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,1% CHAPS, 5 мМ  $\beta$ -ME.) и промывали Ni буфером А+20 мМ имидазола до тех пор, пока  $A_{280}$  не достигнет исходного уровня. Белок элюировали Ni-буфером В (50 мМ бицина, pH 8,0, 20 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,1% CHAPS, 5 мМ  $\beta$ -ME, 300 мМ имидазола). Белок дополнительно очищали с использованием колонки Superdex<sup>TM</sup> 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной 50 мМ бицина, pH 8,0, 20 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,1% CHAPS, 5 мМ  $\beta$ -ME. Белок концентрировали до 2,5 мг мл<sup>-1</sup>, мгновенно замораживали в жидкости N<sub>2</sub> и хранили при -80 °С.

**Пример А-1(б): Биохимический анализ: Анализ убиквитин-родамин 110 на активность USP28.**

[00678] Анализ проводили в конечном объеме 20 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ Трис-НСl (pH 8,0, (1М Трис-НСl, раствор pH 8,0; Corning 46-031-CM)), 2 мМ CaCl<sub>2</sub> (1М раствор хлорида кальция; Sigma номер по каталогу 21114), 2 мМ ВМЕ (2-меркаптоэтанол; Sigma 63689-25ML-F), 0,01% Prionex (отфильтрованный 0,22 мкМ, Sigma номер по каталогу G-0411) и 0,01% Triton X-100. Исходные растворы соединений хранили при -20 °С в виде 10 мМ в ДМСО. За 1 месяц до анализа 2 мМ тестируемых соединений предварительно разливали в аналитические планшеты (черный, малый объем; Corning номер по каталогу 3820) и замораживали при -20 °С. Предварительно утрамбованным планшетам давали нагреться до комнатной температуры в день проведения анализа. Для скрининга было предварительно дозировано 100 нл 2 мМ

для конечной скрининговой концентрации 10 мкМ (ДМСО<sub>(fc)</sub> = 0,5%). Концентрация фермента (USP28, конструкция USP28 (USP28-5(1-1077)-TEV-6\*His; LifeSensors) и концентрацию и время инкубации оптимизировали для максимального отношения сигнал-фон при сохранении условий начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация фермента в анализе составляла 400 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамин 110, R&D Systems #U-555) составляла 25 нМ с [Ub-Rh110] << K<sub>m</sub>. 10 мкл 2х фермента добавляли в аналитические планшеты (предварительно утрамбованные соединением) либо одновременно с 2 х Ub-Rh110, либо предварительно инкубировали с USP28 за 40 минут до добавления 10 мкл 2 х Ub-Rh110 в планшеты с соединением. Планшеты инкубировали стопкой в течение 90 минут при комнатной температуре перед тем, как флуоресценцию считывали на Envision (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; BMG Labtech).

[00679] Для последующих исследований каждый анализ проводили в конечном объеме 15 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ Трис-НСl (рН 8,0, (1М Трис-НСl, раствор рН 8,0; Corning 46-031-СМ)), 3 мМ ВМЕ (2-меркаптоэтанол; Sigma 63689-25ML-F), 0,03% BGG (отфильтрованный 0,22 мкМ, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 8-точечного или 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО предварительно разливали в аналитические планшеты (Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, #) для получения конечной тестовой концентрации либо от 25 мкМ до 11 нМ, либо от 25 мкМ до 1,3 нМ, соответственно. Концентрация фермента USP28, конструкция USP28 (USP28-5(1-1077)-TEV-6\*His; LifeSensors) и концентрацию и время инкубации оптимизировали для максимального отношения сигнал-фон при сохранении условий начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация фермента в анализе составляла 75 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамин 110, R&D Systems #U-555) составляла 25 нМ с [Ub-Rh110] << K<sub>m</sub>. 5 мкл 2х фермента добавляли в аналитические планшеты (предварительно утрамбованные соединением), предварительно инкубированные с USP28 в течение 30 минут, а затем 5 мкл 2 х Ub-Rh110 добавляли в аналитические планшеты. Планшеты инкубировали стопкой в течение 20 минут при комнатной температуре, прежде чем добавляли 5 мкл стоп-раствора (конечная концентрация 10 мМ лимонной кислоты (Sigma, 251275-500G)). Флуоресценцию считывали на Envision (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; BMG Labtech).

#### **Пример А-2: Исследования ксенотрансплантатов in vivo.**

[00680] Мышам вводили подкожно в бок клетки (NCI) эозинофилов человека EOL-1 (DSMZ № ACC 386). Инъекции клетками (кружки, Фиг. 2А) и только несущей средой (треугольники, Фиг. 2В) контролировали, и когда опухоли достигли критического размера (например, около 1000 мм<sup>3</sup>), мышей рандомизировали в группы лечения, включая контрольные группы несущей среды и контрольные стандартные группы. Группы, как

изображено на Фиг. 2В, являются следующими: группа 1: несущую среду вводили перорально через день; группа 2, первое тестируемое соединение ((S)-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид) при 120 мг/кг, вводили перорально через день; группа 3, первое тестируемое соединение в дозе 80 мг/кг, вводили перорально через день; группа 4, первое тестируемое соединение в дозе 80 мг/кг, вводили подкожно два раза в день, затем через день; группа 5, первое тестируемое соединение в дозе 60 мг/кг, вводили подкожно два раза в день в течение четырех дней подряд, без введения в течение трех дней. На Фиг. 2С, группа 6 представляет собой пероральное введение несущей среды через день; группа 7: первое тестируемое соединение в дозе 50 мг/кг, вводили подкожно два раза в день в течение пяти дней подряд, а затем не вводили в течение двух дней; группа 8, второе тестируемое соединение (7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид) при 40 мг/кг, вводили перорально два раза в день; и группа 9, второе тестируемое соединение в дозе 60 мг/кг, вводили перорально два раза в день. Мышей взвешивали и измеряли опухоли с помощью штангенциркуля в указанные дни. Объем опухоли рассчитывали по формуле (длина×ширина<sup>2</sup>)/2. Введение тестируемых соединений показало замедление роста опухоли с течением времени.

**Пример А-3: Биохимический анализ: Анализ убиквитин-родамин 110 на активность USP25.**

[00681] Анализ проводили в конечном объеме 9 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ Трис-НСl (рН 8,0, (1М Трис-НСl, раствор рН 8,0; Corning 46-031-СМ)), 3 мМ ВМЕ (2-меркаптоэтанол; Sigma 63689-25ML-F), 0,03% ВGG (отфильтрованный 0,22 мкМ, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО предварительно разливали в 1536 аналитических планшетов (Corning, номер по каталогу 3724BC) для конечной тестовой концентрации от 25 мкМ до 1,3 нМ, от максимальной до минимальной дозы, соответственно. Фермент USP25, конструкция USP25-His6, (Boston Biochem E-546). Концентрацию и время инкубации оптимизировали для максимального отношения сигнал-фон при сохранении условий начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация фермента в анализе составляла 75 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамин 110, R&D Systems #U-555) составляла 25 нМ с [Ub-Rh110] << K<sub>m</sub>. 3 мкл 2х фермента добавляли в аналитические планшеты (предварительно утрамбованные соединением), предварительно инкубированные с USP25 в течение 30 минут, а затем 3 мкл 2 х Ub-Rh110 добавляли в аналитические планшеты. Планшеты инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре перед добавлением 3 мкл стоп-раствора (конечная концентрация 10 мМ лимонной кислоты (Sigma, 251275-500G)). Флуоресценцию считывали на Envision (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и излучение при 535 нм; BMG Labtech).

[00682] Для форматов анализа примера А-1 (а), А-1 (b) и А-2 данные были представлены как процент ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения:  $\%inh = 1 - ((FLU - Ave_{Low}) / (Ave_{High} - Ave_{Low}))$ , где FLU=измеренная флуоресценция,  $Ave_{Low}$ =средняя флуоресценция при отсутствии ферментативного контроля (n=16) и  $Ave_{High}$ = средняя флуоресценция контроля ДМСО (n=16). Значения  $IC_{50}$  определяли путем аппроксимации кривой стандартного 4-параметрического алгоритма логистической аппроксимации, включенного в программный пакет Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные аппроксимируют с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта.

[00683] Активность соединений в биохимических анализах  $IC_{50}$  (диапазоны  $IC_{50}$ ) согласно настоящему описанию представлены в Таблице 24 ниже в соответствии со следующими:

«+»: > 2 мкМ; «++»: 0,2-2 мкМ; «+++»: 0,05-0,2 мкМ; «++++»: 0,001-0,05 мкМ.

**ТАБЛИЦА 24:**

| Пример № | Химическое название  | МС, m/z [M+H] <sup>+</sup> | 1Н ЯМР   | USP 28 А-1(a) | USP 28 А-1(b) | USP 25 А-3 |
|----------|--|----------------------------|----------|---------------|---------------|------------|
| 1-37     | (R)-6-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид                     | см. выше                   | см. выше | +             | +             | +          |
| 1-38     | (S)-6-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид                     | см. выше                   | см. выше | +++<br>+      | ++            | ++         |
| 1-39     | N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид | см. выше                   | см. выше | +++<br>+      | ++            | ++         |
| 1-40     | N-((3S)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторхроман-3-  | см. выше                   | см. выше | ++            | +             | +          |

|      |   |             |          |          |     |     |
|------|---|-------------|----------|----------|-----|-----|
|      | ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид   |             |          |          |     |     |
| 1-41 | N-((3S)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++ | +++ |
| 1-42 | N-((3R)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | ++       | +   | +   |
| 2-34 | (S)-7-амино-3-метил-N-(7-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      | ++  | +   |
| 2-35 | (R)-7-амино-3-метил-N-(7-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +        | +   | +   |
| 2-36 | (S)-7-амино-3-метил-N-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       | +   | +   |

|      |   |             |          |          |     |     |
|------|---|-------------|----------|----------|-----|-----|
| 2-37 | (R)-7-амино-3-метил-N-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++ | ++  |
| 2-38 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-( $\hat{A}^2\text{H}\hat{a}, f$ )метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиазин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      |     | ++  |
| 3-17 | 3-амино-N-[(3R)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиазин-2-карбоксамид   | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |     | +++ |
| 3-18 | 3-амино-N-[(3S)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиазин-2-карбоксамид   | см.<br>выше | см. выше | ++       |     | +   |
| 6-4  | (S)-1-(6-(7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамидо)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота   | см.<br>выше | см. выше | ++       | +   | +   |
| 7-4  | 7-амино-N-((S)-6-((R)-6-  | см.         | см. выше | +++      | ++  | ++  |



|     |  |          |          |     |    |    |
|-----|--|----------|----------|-----|----|----|
|     | гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                            | выше     |          |     |    |    |
| 7-5 | 7-амино-N-((R)-6-((R)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид    | см. выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |
| 7-6 | 7-амино-N-((S)-6-((S)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид    | см. выше | см. выше | ++  | ++ | +  |
| 7-7 | 7-амино-N-((R)-6-((S)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид    | см. выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 7-8 | 3-амино-N-((S)-6-((S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см. выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 7-9 | 3-амино-N-((S)-6-((R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-   | см. выше | см. выше | ++  | +  | +  |

|      |  |             |          |          |          |     |
|------|--|-------------|----------|----------|----------|-----|
|      | ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |             |          |          |          |     |
| 7-10 | 3-амино-N-((R)-6-((S)-3-<br>(гидроксиметил)пиперази<br>н-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      | ++       | ++  |
| 7-11 | 3-амино-N-((R)-6-((R)-3-<br>(гидроксиметил)пиперази<br>н-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      | ++       | ++  |
| 10-5 | (S)-3-амино-N-(5-фтор-7-<br>(пиперазин-1-ил)хроман-<br>3-ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | ++       | +        | +   |
| 10-6 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил)-5-фторхроман-3-<br>ил)-3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид         | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++ |
| 10-7 | N-((3R)-7-(3,6-<br>диазабицикло[3.1.1]гепта<br>н-3-ил)-5-фторхроман-3-<br>ил)-3-амино-4,6-<br>диметилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид           | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++ |
| 10-8 | N-((3R)-7-(3,6-<br>диазабицикло[3.1.1]гепта<br>н-3-ил)-5-фторхроман-3-   | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++ |

|       |  |             |          |          |          |          |
|-------|--|-------------|----------|----------|----------|----------|
|       | ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид   |             |          |          |          |          |
| 10-9  | (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                            | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++      |
| 10-10 | (R)-7-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++      |
| 10-11 | (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                              | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | ++       | +++      |
| 10-12 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++<br>+ |
| 10-13 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++<br>+ |
| 10-14 | (R)-3-амино-N-(5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метил-4-(трифторметил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид               | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | ++       | +++      |

|       |  |             |          |    |    |    |
|-------|--|-------------|----------|----|----|----|
| 10-15 | 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-N,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +  |    | +  |
| 10-16 | 3-амино-N-[(3S)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-N,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +  |    |    |
| 11-15 | 3-амино-6-метил-N-((3R,4R)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                       | см.<br>выше | см. выше | +  | +  | +  |
| 11-16 | 3-амино-6-метил-N-((3R,4S)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                       | см.<br>выше | см. выше | +  | +  | +  |
| 11-17 | 3-амино-6-метил-N-((3S,4S)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                       | см.<br>выше | см. выше | +  | +  | +  |
| 11-18 | 3-амино-6-метил-N-((3S,4R)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                       | см.<br>выше | см. выше | ++ | +  | +  |
| 11-19 | (S)-7-амино-3-метил-N-(6-  | см.         | см. выше |    | ++ | ++ |

|       |  |             |          |     |    |    |
|-------|--|-------------|----------|-----|----|----|
|       | (пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид   | выше        |          |     |    |    |
| 11-20 | (R)-7-амино-3-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                    | см.<br>выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 11-21 | (S)-3-амино-6-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                    | см.<br>выше | см. выше | ++  | ++ | +  |
| 11-22 | (R)-3-амино-6-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                    | см.<br>выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |
| 11-23 | N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-3-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 11-24 | N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-этил-7H-                                      | см.<br>выше | см. выше | ++  | +  | +  |

|       |  |          |          |     |    |    |
|-------|--|----------|----------|-----|----|----|
|       | пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид  |          |          |     |    |    |
| 11-25 | 7-амино-3-метил-N-((S)-6-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см. выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |
| 11-26 | 7-амино-3-метил-N-((R)-6-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см. выше | см. выше | +   | +  | +  |
| 11-27 | 7-амино-3-метил-N-((S)-6-((R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см. выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |
| 11-28 | 7-амино-3-метил-N-((R)-6-((R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см. выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 11-29 | N-((S)-6-((1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-  | см. выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |

|       |   |             |          |     |    |    |
|-------|---|-------------|----------|-----|----|----|
|       | тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид   |             |          |     |    |    |
| 11-30 | N-((R)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++  | ++ | ++ |
| 11-31 | N-((S)-6-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++ | ++ | ++ |
| 11-32 | N-((R)-6-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++  | ++ | ++ |
| 11-33 | (S)-6-амино-2-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид                              | см.<br>выше | см. выше | ++  | +  | +  |
| 11-34 | (R)-6-амино-2-метил-N-(6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-  | см.<br>выше | см. выше | +++ | ++ | +  |

|       |  |             |          |          |     |    |
|-------|--|-------------|----------|----------|-----|----|
|       | тетрагидронафталин-2-ил)тиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид   |             |          |          |     |    |
| 11-35 | N-((2S)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | ++  | ++ |
| 11-36 | N-((2R)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++  | ++ |
| 11-37 | (R)-7-амино-N-(8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид               | см.<br>выше | см. выше | ++       | +   | +  |
| 11-38 | (S)-7-амино-N-(8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид               | см.<br>выше | см. выше | +++      | +++ | ++ |
| 11-39 | N-((2S)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-           | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++  | +  |



|       |   |             |          |          |          |     |
|-------|---|-------------|----------|----------|----------|-----|
|       | b]пиридин-2-карбоксамид   |             |          |          |          |     |
| 11-40 | N-((2R)-6-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше |          | +++<br>+ | +++ |
| 14-5  | N-((2R)-6-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-5-циано-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид       | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++ |
| 14-6  | N-((2S)-6-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-5-циано-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид       | см.<br>выше | см. выше | ++       | +        | +   |
| 14-7  | N-((2R)-6-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-7-циано-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид       | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++       | +   |
| 14-8  | N-((2S)-6-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-7-циано-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-   | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++ |

|       |  |             |          |          |     |    |
|-------|--|-------------|----------|----------|-----|----|
|       | ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид   |             |          |          |     |    |
| 14-9  | (R)-3-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       | +   | +  |
| 14-10 | (S)-3-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++ | ++ |
| 14-11 | (R)-7-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |     | ++ |
| 14-12 | (S)-7-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |     | +  |
| 14-13 | (R)-6-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | ++       |     | +  |

|       |   |             |          |          |  |          |
|-------|---|-------------|----------|----------|--|----------|
| 14-14 | (S)-6-амино-N-(5-циано-8-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид                             | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++       |
| 14-15 | 3-амино-N-[(2S)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 14-16 | 3-амино-N-[(2R)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | ++       |
| 14-17 | 3-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 14-18 | 3-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-                               | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +        |

|       |  |             |          |          |  |     |
|-------|--|-------------|----------|----------|--|-----|
|       | b]пиридин-2-карбоксамид  |             |          |          |  |     |
| 14-19 | 7-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++ |
| 14-20 | 7-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +   |
| 14-21 | 6-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++ |
| 14-22 | 6-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +   |
| 14-23 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++  |

|       |   |             |          |          |          |     |
|-------|---|-------------|----------|----------|----------|-----|
|       | метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                                      |             |          |          |          |     |
| 14-24 | 3-амино-N-[(2R)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |          | +   |
| 21-1  | N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++      | ++       | +   |
| 21-2  | N-((2S)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | ++       | ++  |
| 21-3  | N-((2R)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++ |

|      |  |             |          |          |          |     |
|------|--|-------------|----------|----------|----------|-----|
|      | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |             |          |          |          |     |
| 21-4 | N-((2S)-6-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-7-фтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++       | +   |
| 21-5 | (R)-3-амино-N-(5-фтор-6-<br>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                             | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | +++ |
| 21-6 | (S)-3-амино-N-(5-фтор-6-<br>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                             | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++       | +   |
| 21-7 | (R)-3-амино-N-(7-фтор-6-<br>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                             | см.<br>выше | см. выше | +++      | +++      | ++  |
| 21-8 | (S)-3-амино-N-(7-фтор-6-<br>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                             | см.<br>выше | см. выше | ++       | +        | +   |
| 21-9 | (S)-7-амино-N-(5-фтор-6-<br>(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-метилтиено[2,3-  | см.<br>выше | см. выше | +++      | ++       | ++  |

|       |  |             |          |          |          |     |
|-------|--|-------------|----------|----------|----------|-----|
|       | b]пиразин-6-карбоксамид  |             |          |          |          |     |
| 21-10 | (R)-7-амино-N-(5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | +        | +        | +   |
| 21-11 | (S)-7-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++       | +   |
| 21-12 | (R)-7-амино-N-(7-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++<br>+ | ++  |
| 22-1  | (S)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       | ++       | +   |
| 22-2  | (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ | +++      | +++ |
| 22-3  | N-((2S)-6-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-             | см.<br>выше | см. выше | ++       |          | +   |

|      |   |             |          |          |  |          |
|------|---|-------------|----------|----------|--|----------|
|      | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |             |          |          |  |          |
| 22-4 | N-((2R)-6-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил)-5,8-дифтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 22-5 | 3-амино-N-[(2S)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид            | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 22-6 | 3-амино-N-[(2R)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид            | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +        |
| 23-1 | 7-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид             | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +        |
| 23-2 | 7-амино-N-[(6R)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-   | см.<br>выше | см. выше | +        |  | +        |



|      |  |             |          |          |  |    |
|------|--|-------------|----------|----------|--|----|
|      | 3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид   |             |          |          |  |    |
| 23-3 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +  |
| 23-4 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +  |
| 23-5 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид     | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +  |
| 23-6 | 7-амино-3-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                               | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | ++ |
| 23-7 | 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-   | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |

|       |  |             |          |          |  |    |
|-------|--|-------------|----------|----------|--|----|
|       | ил]тиено[2,3-b]пиразин-2-<br>карбоксамид   |             |          |          |  |    |
| 23-8  | 3-амино-6-метил-N-[(6R)-<br>2-(пиперазин-1-ил)-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-<br>ил]тиено[2,3-b]пиразин-2-<br>карбоксамид                     | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +  |
| 23-9  | 6-амино-2-метил-N-[(6S)-<br>2-(пиперазин-1-ил)-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-<br>ил]тиено[2,3-<br>d][1,3]тиазол-5-<br>карбоксамид             | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +  |
| 23-10 | 3-амино-N-[(6S)-2-{3,6-<br>диазабицикло[3.1.1]гепта<br>н-3-ил}-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | ++ |
| 23-11 | 7-амино-N-[(6S)-2-{3,6-<br>диазабицикло[3.1.1]гепта<br>н-3-ил}-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | ++ |
| 23-12 | 3-амино-N-[(6S)-2-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |

|       |   |             |          |          |  |    |
|-------|---|-------------|----------|----------|--|----|
| 23-13 | 7-амино-N-[(6S)-2-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 23-14 | 3-амино-4,6-диметил-N-<br>[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-<br>ил]тиено[2,3-b]пиридин-<br>2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 23-15 | 3-амино-6-метил-N-[(6S)-<br>2-[(3S)-3-<br>метилпиперазин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-<br>ил]тиено[2,3-b]пиридин-<br>2-карбоксамид    | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 23-16 | 3-амино-6-метил-N-[(6S)-<br>2-[(3R)-3-<br>метилпиперазин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-<br>ил]тиено[2,3-b]пиридин-<br>2-карбоксамид    | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 23-17 | 3-амино-N-[(6S)-4-фтор-2-<br>(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                 | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 23-18 | 3-амино-N-[(6S)-2-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-  | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |

|      |  |             |          |     |  |    |
|------|--|-------------|----------|-----|--|----|
|      | 3-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |             |          |     |  |    |
| 24-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | см.<br>выше | см. выше | +++ |  | +  |
| 24-2 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | см.<br>выше | см. выше | +++ |  | ++ |
| 25   | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид         | см.<br>выше | см. выше | +++ |  | ++ |
| 26-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++ |  |    |

|      |   |             |          |     |  |  |
|------|---|-------------|----------|-----|--|--|
| 26-2 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4S)-3-<br>(метоксиметил)-4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++ |  |  |
| 27-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(фторметил)пирролидин-<br>1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид               | см.<br>выше | см. выше | +++ |  |  |
| 27-2 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(фторметил)пирролидин-<br>1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид               | см.<br>выше | см. выше | +++ |  |  |
| 28-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-(2-<br>метоксиэтокси)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид         | см.<br>выше | см. выше | ++  |  |  |
| 28-2 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-(2-<br>метоксиэтокси)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-   | см.<br>выше | см. выше | ++  |  |  |

|      |   |             |          |          |  |    |
|------|---|-------------|----------|----------|--|----|
|      | тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |             |          |          |  |    |
| 29-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-<br>амино-1,4-диокса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |  |    |
| 29-2 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(9R)-<br>9-амино-1,4-диокса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |  |    |
| 30-1 | 3-амино-N-[(6S)-3-фтор-2-<br>(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                                     | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 30-2 | 3-амино-N-[(6R)-3-фтор-<br>2-(пиперазин-1-ил)-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                                 | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +  |
| 31-1 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(пропан-2-<br>илокси)пирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-   | см.<br>выше | см. выше | +++      |  |    |

|      |   |             |          |          |  |    |
|------|---|-------------|----------|----------|--|----|
|      | тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |             |          |          |  |    |
| 31-2 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +        |  |    |
| 31-3 | 3-амино-6-метил-N-[(6'S)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хинолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++      |  | +  |
| 31-4 | 3-амино-6-метил-N-[(6'R)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хинолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++ |
| 32-1 | 3-амино-6-метил-N-[(7S)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  | см.<br>выше | см. выше | +++      |  |    |
| 32-2 | 3-амино-6-метил-N-[(7R)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-  | см.<br>выше | см. выше | ++       |  |    |

|      |   |             |          |          |  |          |
|------|---|-------------|----------|----------|--|----------|
|      | ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |             |          |          |  |          |
| 33-1 | 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро(4,4- $\hat{A}^2\hat{N}\hat{a},,$ )-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++       |
| 33-2 | 3-амино-N-[(3S)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро(4,4- $\hat{A}^2\hat{N}\hat{a},,$ )-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см.<br>выше | см. выше | ++       |  | +        |
| 33-3 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++      |
| 33-4 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | ++       |
| 34   | 3-амино-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1 $\lambda$ б-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-                                      | см.<br>выше | см. выше | +++<br>+ |  | +++<br>+ |



|    |   |          |  |          |    |     |
|----|---|----------|--|----------|----|-----|
|    | b]пиридин-2-карбоксамид   |          |  |          |    |     |
| 35 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-5,6,8-трифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | см. выше | см. выше   | +++<br>+ |    | +++ |
| 36 | (R)-7-амино-2-этил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                                       | 439      | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,68 (с, 1H), 7,83-7,81 (шир. с, 1H), 6,95-6,91 (м, 3H), 6,52 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 1H), 3,03-3,01 (м, 4H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 6H), 1,37-1,35 (м, 3H). | ++       | ++ | ++  |
| 37 | (S)-7-амино-2-этил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид                                       | 439      | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,68 (с, 1H), 7,83-7,81 (шир. с, 1H), 6,94-6,91 (м, 3H), 6,51 (дд, J=2,4, 8,4Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H),   | +        | +  | +   |

|    |  |     |   |    |   |   |
|----|--|-----|---|----|---|---|
|    |  |     | 3,03-2,93 (м, 6H),<br>2,88-2,81 (м, 6H),<br>1,37-1,35 (м, 3H).  |    |   |   |
| 38 | (R)-1-(дифторметил)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 428 | (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,66-8,71 (м, 1 H), 8,29-8,33 (м, 1 H), 7,86 (т, J=60 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=3,81 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=8,50 Гц, 1 H), 6,72 (дд, J=3,81, 0,59 Гц, 1 H), 6,52 (дд, J=8,50, 2,64 Гц, 1 H), 6,46 (шир. д, J=7,62 Гц, 1 H), 6,39 (д, J=2,64 Гц, 1 H), 4,60-4,68 (м, 1 H), 4,16-4,28 (м, 2 H), 3,10-3,20 (м, 2 H), 3,02-3,08 (м, 3 H), 2,92-2,99 (м, 3 H), 2,77-2,86 (м, 2 H). | ++ | + | + |
| 39 | (S)-1-(дифторметил)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 428 | (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 300 МГц)<br>δ(м. д.): 8,69 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,31 (д, J=2,05 Гц, 1 H), 7,86 (т, J=60 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=3,81 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=8,50 Гц, 1 H), 6,72 (дд, J=4,10, 0,59 Гц, 1   | +  | + | + |

|    |   |     |   |          |     |     |
|----|---|-----|---|----------|-----|-----|
|    |   |     | Н), 6,52 (дд, J=8,35, 2,49 Гц, 1 Н), 6,46 ( шир. д, J=7,92 Гц, 1 Н), 6,39 (д, J=2,64 Гц, 1 Н), 4,59-4,69 (м, 1 Н), 4,15-4,29 (м, 2 Н), 3,10-3,21 (м, 2 Н), 3,02-3,09 (м, 3 Н), 2,92-3,00 (м, 3 Н), 2,76-2,87 (м, 2 Н).  |          |     |     |
| 40 | N-((3R)-7-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-6-фторхроман-3-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пирозин-6-карбоксамид | 469 | (MeOH-d4, 300 МГц) δ(м. д.): 8,57 (с, 1Н), 6,80 (д, J=12,9Гц, 1Н), 6,42(д, J=7,8Гц, 1Н), 4,57-4,43 (м, 2Н), 4,25-4,21 (м, 1Н), 3,96-3,89 (м, 1Н), 3,82-3,78 (м, 2Н), 3,26-3,25 (м,1Н), 3,07-2,83 (м, 4Н), 2,67 (с, 3Н), 2,13-2,09 (м, 1Н), 1,97-1,94 (м, 2Н). | +++<br>+ | +++ | +++ |
| 41 | N-((3S)-7-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-6-фторхроман-3-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пирозин-6-карбоксамид | 469 | (MeOH-d4, 300 МГц) δ(м. д.): 8,57 (с, 1Н), 6,80 (д, J=12,9Гц, 1Н), 6,42 (д, J=7,8Гц, 1Н), 4,57-4,43 (м, 2Н), 4,25-4,20 (м, 1Н),   | ++       | +   | +   |

|    |   |     |   |    |   |    |
|----|---|-----|---|----|---|----|
|    |   |     | 3,96-3,89 (м, 1H),<br>3,82-3,78 (м, 2H),<br>3,26-3,25 (м, 1H),<br>3,03-2,83 (м, 4H),<br>2,67 (с, 3H), 2,13-<br>2,09 (м, 2H), 1,96-<br>1,93 (м, 2H).   |    |   |    |
| 42 | 3-амино-N-((S)-7-<br>((3aS,6aS)-<br>гексагидропирроло[3,4-<br>с]пиррол-2(1H)-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 450 | (MeOH-d4, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,20<br>(д, J=8,4Гц, 1H),<br>7,30 (д, J=8,4Гц,<br>1H), 6,88 (д,<br>J=8,4Гц, 1H), 6,16<br>(дд, J=2,4, 8,4Гц,<br>1H), 6,00 (с, 1H),<br>4,48-4,37 (м, 1H),<br>4,24-4,21 (м, 1H),<br>3,92-3,87 (м, 1H),<br>3,63-3,45 (м, 2H),<br>3,41-3,35 (м, 2H),<br>3,14-3,08 (м, 2H),<br>3,02-2,78 (м, 4H),<br>2,63 (с, 3H), 2,46-<br>2,38 (м, 2H). | ++ |   | ++ |
| 43 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3aR,6aR)-<br>гексагидропирроло[3,4-<br>с]пиррол-2(1H)-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 450 | (MeOH-d4, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,10<br>(д, J=8,4Гц, 1H),<br>7,20 (д, J=8,4Гц,<br>1H), 6,79 (д,<br>J=8,4Гц, 1H), 6,06<br>(дд, J=2,4, 8,4Гц,<br>1H), 5,9 (с, 1H),<br>4,38-4,27 (м, 1H),<br>4,16-4,08 (м, 1H),  | ++ | + | +  |

|    |   |     |  |     |    |    |
|----|---|-----|--|-----|----|----|
|    |   |     | 3,81-3,78 (м, 1H),<br>3,38-3,33 (м, 2H),<br>3,28-3,24 (м, 2H),<br>3,02-2,97 (м, 2H),<br>2,92-2,68 (м, 4H),<br>2,56 (с, 3H), 2,38-<br>2,27 (м, 2H).   |     |    |    |
| 44 | 3-амино-N-((S)-7-<br>((3aR,6aR)-<br>гексагидропирроло[3,4-<br>с]пиррол-2(1H)-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 450 | (MeOH-d4, 300<br>МГц) δ(м. д.): 820<br>(д, J=8,4Гц, 1H),<br>7,30 (д, J=8,4Гц,<br>1H), 6,89 (д,<br>J=8,4Гц, 1H), 6,16<br>(дд, J=2,4, 8,4Гц,<br>1H), 6,00 (с, 1H),<br>4,48-4,37 (м, 1H),<br>4,24-4,21 (м, 1H),<br>3,92-3,87 (м, 1H),<br>3,63-3,45 (м, 2H),<br>3,41-3,35 (м, 2H),<br>3,14-3,08 (м, 2H),<br>3,02-2,78 (м, 4H),<br>2,63 (с, 3H), 2,48-<br>2,38 (м, 2H). | +   | +  | +  |
| 45 | (R)-6-амино-2-<br>циклопропил-N-(7-<br>(пиперазин-1-ил)хроман-<br>3-ил)тиено[2,3-d]тиазол-<br>5-карбоксамид                                       | 456 | (DMCO-d6, 300<br>МГц) δ(м. д.): 7,40<br>(шир. с, 1H), 7,11<br>(шир. с, 2H), 6,91<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>6,49 (дд, J=2,4, 8,4<br>Гц, 1H), 6,29 (с,<br>1H), 4,24-4,11(м,<br>2H), 3,77 (т, J=9,9<br>Гц, 1H), 3,00-2,97  | +++ | ++ | ++ |

|    |  |          |   |          |     |     |
|----|--|----------|---|----------|-----|-----|
|    |  |          | (м, 4H), 2,84-2,82<br>(м, 6H), 2,54-2,51<br>(м, 1H), 1,23-1,18<br>(м, 3H), 1,11-1,09<br>(м, 2H).  |          |     |     |
| 46 | N-((3S)-7-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-6-фторхроман-3-<br>ил)-6-амино-2-<br>метилтиено[2,3-d]тиазол-<br>5-карбоксамид | 474      | (MeOH-d4, 300<br>МГц) δ(м. д.): 6,80<br>(д, J=12,9 Гц, 1H),<br>6,43 (д, J=7,5 Гц,<br>1H), 4,62-4,59 (м,<br>1H), 4,44-4,35 (м,<br>1H), 4,23-4,19 (м,<br>1H), 3,92-3,85 (м,<br>2H), 3,31-3,29 (м,<br>2H), 3,08-2,78 (м,<br>7H), 2,17-2,15 (м,<br>2H), 2,09-1,91 (м,<br>2H). | +++<br>+ | ++  | ++  |
| 47 | N-((3R)-7-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)-6-фторхроман-3-<br>ил)-6-амино-2-<br>метилтиено[2,3-d]тиазол-<br>5-карбоксамид | 474      | (MeOH-d4, 300<br>МГц) δ(м. д.): 6,75<br>(д, J=13,2 Гц, 1H),<br>6,36 (д, J=7,5 Гц,<br>1H), 4,41-4,34 (м,<br>1H), 4,21-4,17 (м,<br>1H), 3,90-3,84 (м,<br>1H), 3,54-3,51 (м,<br>2H), 3,20-3,15 (м,<br>2H), 2,99-2,84 (м,<br>7H), 2,01-1,97 (м,<br>2H), 1,91-1,84 (м,<br>2H). | ++       | +   | +   |
| 48 | (R)-3-амино-N-(5-хлор-7-<br>(пиперазин-1-ил)хроман-<br>3-ил)-6-метилтиено[2,3-   | 458, 460 | (DMSO-d6, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4Гц, 1H).   | +++<br>+ | +++ | +++ |

|    |   |          |   |     |    |    |
|----|---|----------|---|-----|----|----|
|    | b]пиридин-2-карбоксамид   |          | 7,60 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,64 (с, 1H),<br>6,33 (с, 1H), 4,36-<br>4,27 (м, 1H), 4,17-<br>4,14 (м, 1H), 3,85-<br>3,79 (м, 1H), 3,08-<br>3,01 (м, 5H), 2,97-<br>2,74 (м, 6H), 2,58<br>(с, 3H).  |     |    |    |
| 49 | (S)-3-амино-N-(5-хлор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид             | 458, 460 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,33<br>(д, J=8,7Гц, 1H).<br>7,60 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,7Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 6,64 (с, 1H),<br>6,34 (с, 1H), 4,36-<br>4,27 (м, 1H), 4,17-<br>4,14 (м, 1H), 3,85-<br>3,79 (м, 1H), 3,08-<br>3,01 (м, 5H), 2,97-<br>2,74 (м, 6H), 2,58<br>(с, 3H). | ++  | +  | +  |
| 50 | N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид | 420      | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(с, 1H), 7,96 (шир.<br>с, 1H), 7,62 (с, 1H),<br>7,06 (с, 1H), 6,87<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>6,37 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 6,16 (с, 1H),<br>4,23-4,21 (м, 1H),  | +++ | ++ | ++ |

|    |   |     |  |    |   |    |
|----|---|-----|--|----|---|----|
|    |   |     | 4,14-4,11 (м, 1H),<br>3,74 (т, J=9,6 Гц,<br>1H), 3,45-3,32 (м,<br>2H), 3,33-3,31 (м,<br>4H), 2,87-2,73 (м,<br>2H), 2,67-2,65 (м,<br>4H), 2,42-2,28<br>(шир. с, 1H), 1,78-<br>1,77 (м, 2H), 1,65-<br>1,63 (м, 4H).  |    |   |    |
| 51 | N-((3R)-7-(3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил)хроман-3-ил)-3,4-<br>дигидро-2H-пирано[2,3-<br>b]пиридин-6-карбоксамид | 421 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,48<br>(с, 1H), 8,33 (шир.<br>с, 1H), 7,98 (с, 1H),<br>6,89 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,39 (дд,<br>J=2,1, 8,4 Гц, 1H),<br>6,18 (с, 1H), 4,34-<br>4,13 (м, 4H), 3,83-<br>3,78 (м, 1H), 3,48-<br>3,46 (м, 2H), 3,32-<br>3,29 (м, 2H), 2,94-<br>2,74 (м, 5H), 2,69-<br>2,66 (м, 2H), 1,97-<br>1,90 (м, 2H), 1,67-<br>1,65 (м, 4H). | ++ | + | +  |
| 52 | (R)-6-(бензиламино)-N-(7-<br>(пиперазин-1-ил)хроман-<br>3-ил)никотинамид  | 444 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) δ(м. д.): 8,50<br>(с, 1H), 8,04 (д,<br>J=6,9 Гц, 1H), 7,82<br>(дд, J=2,4, 9,0Гц,<br>1H), 7,61 (шир. с,<br>1H), 7,32-7,20 (м,<br>5H), 6,91(д, J=8,4   | ++ | + | ++ |



|    |   |     |  |   |   |   |
|----|---|-----|--|---|---|---|
|    |   |     | Гц, 1H), 6,53-6,47(м, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,52 (м, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,97-2,73 (м, 10H).   |   |   |   |
| 53 | 6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-N-((R)-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид | 458 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,45 (с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 5H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,17-5,03 (м, 1H), 4,28-4,11 (м, 2H), 3,77-3,74 (м, 1H), 2,97-2,73 (м, 10H), 1,43 (д, J=7,2 Гц, 3H). | + | + | + |
| 54 | 6-(((R)-1-фенилэтил)амино)-N-((R)-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид | 458 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8. 44 (с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,56 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 5H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,49-6,46 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,15-5,01 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 2,84-2,74                                       | + | + | + |

|    |  |     |   |          |          |     |
|----|--|-----|---|----------|----------|-----|
|    |  |     | (м, 10H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H).   |          |          |     |
| 55 | (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид      | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8.33 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,66 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,49-6,38 (м, 1H), 4,43-4,09 (м, 2H), 3,97-3,95 (м, 1H), 3,01-2,69 (м, 10H), 2,58 (с, 3H).                     | +++<br>+ | +++<br>+ | +++ |
| 56 | (R)-6-амино-N-(5,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид       | 466 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 7,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,46-6,42 (м, 1H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 3,32-2,33 (м, 10H), 2,08 (с, 3H).  | +++<br>+ | +++      | ++  |
| 57 | (R)-7-гидрокси-N-((R)-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 395 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,84 (с, 1H), 8,56 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,50 (д, J=5,6Гц, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), | +        | +        | +   |

|    |  |     |   |          |     |          |
|----|--|-----|---|----------|-----|----------|
|    |  |     | 3,86-3,83 (м, 1H),<br>3,03-2,75 (м, 12H),<br>2,49-2,33 (м, 2H),<br>1,86-1,84 (м, 1H).   |          |     |          |
| 58 | (S)-7-гидрокси-N-((R)-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 395 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,84 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,03-2,75 (м, 12H), 2,49-2,33 (м, 2H), 1,86-1,84 (м, 1H). | ++       | +   | +        |
| 59 | (R)-1-бензил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид                  | 468 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,76 (с, 1H), 8,52-8,40 (м, 2H), 7,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 5H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,40-4,25 (м, 1H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,84 (т,   | +++<br>+ | +++ | +++<br>+ |

|    |   |     |   |          |          |          |
|----|---|-----|---|----------|----------|----------|
|    |   |     | J=9,6 Гц, 1H), 2,98-2,87 (м, 5H), 2,84-2,73 (м, 5H).  |          |          |          |
| 60 | (R)-7-амино-N-(8-циано-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиперазин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,01 (шир. с, 2H), 6,56 (д, J=9,3Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,06-2,92 (м, 5H), 2,83-2,74 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 2,27 (шир. с, 1H).  | +++      | ++       | ++       |
| 61 | (R)-3-амино-N-(5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиперидин-2-карбоксамид     | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,27 (д, J=5,6Гц, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,88 (т, J=10,0Гц, 1H), 2,93-2,81 (м, 10H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (шир. с, 1H). | +++<br>+ | +++      | +++      |
| 62 | 3-амино-N-((R)-7-((3S,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-                       | 439 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц,   | +++<br>+ | +++<br>+ | +++<br>+ |

|    |  |     |  |          |     |     |
|----|--|-----|--|----------|-----|-----|
|    | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,82 (т, J=10,0Гц, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 4H), 2,74-2,55 (м, 7H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,38-1,34 (м, 1H).   |          |     |     |
| 63 | 3-амино-N-((R)-7-((3R,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 439 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,0Гц, 1H). 7,55 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,82 (т, J=10,0Гц, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 4H), 2,74-2,55 (м, 7H), 2,02-1,88 (м, 1H), 1,38-1,35 (м, 1H). | +++<br>+ | +++ | +++ |
| 64 | 3-амино-N-((R)-7-  | 439 | (ДМСО-d6, 400  | +++      |     | +++ |

|    |  |     |   |          |  |     |
|----|--|-----|---|----------|--|-----|
|    | ((3R,4R)-3-<br>гидроксипиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                      |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,4Гц, 1H).<br>7,57 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,99 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,74 (д,<br>J=7,6Гц, 1H), 6,64<br>(с, 1H), 4,37-4,28<br>(м, 1H), 4,19-4,17<br>(м, 1H), 3,82 (т,<br>J=10,0Гц, 1H),<br>3,43-3,37 (м, 1H),<br>3,05-2,84 (м, 4H),<br>2,58 (с, 3H), 2,50-<br>2,21 (м, 4H), 1,65-<br>1,60 (м, 1H), 1,53-<br>1,42 (м, 1H). | +        |  |     |
| 65 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3S,4S)-3-<br>гидроксипиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 439 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,4Гц, 1H).<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,99 (д, J=7,6<br>Гц, 1H), 6,74 (д,<br>J=7,6Гц, 1H), 6,64<br>(с, 1H), 4,35-4,29<br>(м, 1H), 4,19-4,17<br>(м, 1H), 3,82 (т,<br>J=10,0Гц, 1H),<br>3,43-3,37 (м, 1H),<br>3,05-2,84 (м, 4H),<br>2,58 (с, 3H), 2,50-   | +++<br>+ |  | +++ |

|    |   |     |  |          |  |     |
|----|---|-----|--|----------|--|-----|
|    |   |     | 2,21 (м, 4H), 1,65-1,60 (м, 1H), 1,53-1,42 (м, 1H).  |          |  |     |
| 66 | (R)-6-амино-N-(5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d]тиазол-5-карбоксамид        | 466 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 7,53 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,27-6,24 (м, 1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 4,13-4,12 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 5H), 2,82-2,73 (м, 8H).                         | +++<br>+ |  | ++  |
| 67 | (R)-7-амино-N-(6-циано-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиперазин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,91 (шир. с, 1H), 7,01 (шир. с, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 5H), 2,85-2,83 (м, 5H), 2,65 (с, 3H).                     | +++<br>+ |  | +++ |
| 68 | (R)-3-амино-N-(5,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилфуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 444 | (MeOH-d4, 300 МГц) δ(м. д.): 8,12 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,45-6,32 (м, 1H), 4,63-4,40 (м, 1H), 3,38-3,29 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,15-2,94 (м, 9H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,61 (с, 3H). | ++       |  | +   |

|    |  |     |  |          |  |          |
|----|--|-----|--|----------|--|----------|
| 69 | 3-амино-N-((R)-7-((R)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 459 | (ДМСО-d6, 300 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 7,03 (д, J=6,8Гц, 1H) 6,80 (д, J=8,1Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,85 (т, J=9,9Гц, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 4H), 2,91-2,74 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,49 (шир. с, 1H), 1,93-1,74 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++      |
| 70 | 3-амино-N-((R)-7-((S)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 459 | (ДМСО-d6, 300 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 7,03 (д, J=6,8Гц, 1H) 6,80 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 3,85 (т, J=9,9Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | +++<br>+ |



|    |   |     |   |          |  |    |
|----|---|-----|---|----------|--|----|
|    |   |     | 3,13-3,02 (м, 2H),<br>3,02-2,92 (м, 4H),<br>2,91-2,73 (м, 1H),<br>2,62-2,60 (м, 1H),<br>2,58 (с, 3H), 2,49<br>(шир. с, 1H), 1,94-<br>1,74 (м, 1H), 1,74-<br>1,69 (м, 1H).   |          |  |    |
| 71 | (R)-7-амино-3-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид        | 426 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 6,99 (шир. с, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 4H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 4H), 2,65 (с, 3H).                               | +++      |  | ++ |
| 72 | (R)-3-амино-5-фтор-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 443 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,67 (шир. с, 1H), 7,19 (шир. с, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 4H), 2,84-2,81 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 4H), 2,56-2,51 (с, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 73 | (7S)-N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-   | 434 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33   | +        |  | +  |

|    |  |     |   |     |  |    |
|----|--|-----|---|-----|--|----|
|    | 3-ил)хроман-3-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид  |     | (с, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,38-6,35 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,87-2,73 (м, 2H), 2,69-2,65 (м, 4H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,66-1,64 (м, 4H), 1,45-1,36 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H).               |     |  |    |
| 74 | (7R)-N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид | 434 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (с, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,38-6,35 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,34-3,22 (м, 2H), 2,87-2,73 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 4H), 1,89-1,84 (м, 1H), 1,66-1,64 (м, 4H), 1,45-1,36 | +++ |  | ++ |

|    |  |     |  |          |  |          |
|----|--|-----|--|----------|--|----------|
|    |  |     | (м, 1H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H).   |          |  |          |
| 75 | N-((R)-7-((1S,4S)-2,5-диазабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 451 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,88 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,19-2,91 (м, 3H), 2,88-2,74 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,94-1,72 (м, 3H), 1,72-1,59 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 76 | N-((R)-7-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 451 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 3,88 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,46-3,34 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 3,19-2,91 (м, 3H), 2,88-  | +++<br>+ |  | +++      |

|    |  |     |   |          |  |          |
|----|--|-----|---|----------|--|----------|
|    |  |     | 2,74 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,94-1,72 (м, 3H), 1,72-1,58 (м, 1H).   |          |  |          |
| 77 | N-((3R)-7-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-8-циано-5-фторхроман-3-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид   | 480 | (MeOH-d4, 300 МГц) δ(м. д.): 8,57 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,84-3,79 (м, 4H), 3,13-2,96 (м, 1H), 2,78-2,70(м, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,70 (д, J=9,2 Гц, 1H).                                  | +++      |  | ++       |
| 78 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 502 | (DMCO-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,67 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,52-6,46 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 3H), 3,23-3,10 (м, 4H), 2,99-2,79 (м, 4H), 2,58 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 79 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5,6-дифторхроман-   | 502 | (DMCO-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4Гц, 1H).   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|    |  |     |   |          |  |     |
|----|--|-----|---|----------|--|-----|
|    | 3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,62 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,24 (шир. с,<br>2H), 6,31-6,28 (м,<br>1H), 4,33-4,28 (м,<br>1H), 4,20-4,15 (м,<br>1H), 3,93-3,87 (м,<br>1H), 3,66-3,65 (м,<br>2H), 3,42-3,36 (м,<br>3H), 3,20-3,09 (м,<br>4H), 2,98-2,73 (м,<br>4H), 2,58 (с, 3H).  |          |  |     |
| 80 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3R,4R)-3-<br>фторпиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 441 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,58 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 7,05 (д, J=12,0<br>Гц, 1H), 6,80 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,70<br>(с, 1H), 4,70-4,57<br>(м, 1H), 4,33-4,29<br>(м, 1H), 4,20-4,17<br>(м, 1H), 3,84 (т,<br>J=10,0 Гц, 1H),<br>3,32-2,62 (м, 7H),<br>2,58 (с, 3H), 1,93-<br>1,88 (м, 1H), 1,56-<br>1,52 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 81 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3S,4S)-3-<br>фторпиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-   | 441 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,58 (шир. с, 1H),  | +++<br>+ |  | +++ |

|    |  |     |   |          |  |          |
|----|--|-----|---|----------|--|----------|
|    | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,84 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,32-2,61 (м, 7H), 2,58 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 1H), 1,56-1,52 (м, 1H).   |          |  |          |
| 82 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3S,4R)-3-<br>фторпиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 441 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,60-4,57 (м, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,84 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,27-3,24 (м, H), 2,98-2,86 (м, 3H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 1H), 1,61- 1,54 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|    |  |     |  |          |  |     |
|----|--|-----|--|----------|--|-----|
| 83 | 3-амино-N-((R)-7-<br>((3R,4S)-3-<br>фторпиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                   | 441 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,59 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 7,05 (д, J=7,6<br>Гц, 1H), 6,81-6,79<br>(м, 1H), 6,72 (с,<br>1H), 4,60-4,57 (м,<br>1H), 4,34-4,30 (м,<br>1H), 4,20-4,17 (м,<br>1H), 3,84 (т, J=10,0<br>Гц, 1H), 3,27-3,24<br>(м, H), 2,98-2,86 (м,<br>3H), 2,69-2,61 (м,<br>1H), 2,58 (с, 3H),<br>2,50-2,43 (м, 2H),<br>1,74-1,71 (м, 1H),<br>1,61- 1,54 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 84 | N-((R)-5,8-дифтор-7-<br>((3R,4S)-3-<br>гидроксипиперидин-4-<br>ил)хроман-3-ил)-7-этил-<br>7H-пирроло[2,3-<br>c]пиридазин-3-<br>карбоксамид | 458 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) $\delta$ (м. д.): 9,06<br>(д, J=7,8 Гц, 1H),<br>8,47 (с, 1H), 8,10<br>(шир. с, 1H), 6,76-<br>6,71 (м, 2H), 4,66<br>(шир. с, 1H), 4,58-<br>4,42 (м, 3H), 4,47-<br>4,30 (м, 1H), 4,22-<br>4,16 (м, 1H), 3,68-<br>3,67 (м, 1H), 3,20-<br>3,00 (м, 4H), 3,00-<br>2,80 (м, 2H), 2,78-<br>2,58 (м, 1H), 2,06-  | ++       |  | +   |

|    |   |     |  |          |  |    |
|----|---|-----|--|----------|--|----|
|    |   |     | 1,97 (м, 1H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,40-1,30 (м, 1H), 1,38-1,35 (м, 1H).  |          |  |    |
| 85 | N-((R)-5,8-дифтор-7-((3S,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид          | 458 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ(м. д.): 9,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,10 (шир. с, 1H), 6,76-6,70 (м, 2H), 5,31 (шир. с, 1H), 4,55-4,47 (м, 3H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,90-3,89 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,15-2,91 (м, 5H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,56-1,55 (м, 1H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,28-1,24 (м, 1H). | ++       |  | +  |
| 86 | 3-амино-N-((R)-7-((3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 490 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,15 (дд, J=2,4, 12,4 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,41-3,40 (м, 1H),   | +++<br>+ |  | ++ |



|    |   |     |  |          |  |          |
|----|---|-----|--|----------|--|----------|
|    |   |     | 3,29 (с, 3H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,48-2,18 (шир. с, 2H).  |          |  |          |
| 87 | 3-амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид       | 490 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,15 (дд, J=2,4, 12,4 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,41-3,40 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,48-2,18 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++       |
| 88 | N-((3R)-7-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хроман-3-ил)-3-амино-4-(дифторметил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 516 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 7,83 (шир. с, 1H), 7,80-7,56 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,76 (шир. с, 2H), 6,58   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|    |  |     |   |          |  |     |
|----|--|-----|---|----------|--|-----|
|    |  |     | (д, J=8,8Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,74-3,60 (м, 4H), 3,12-3,03 (м, 2H), 3,01-2,91(м, 4H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,65 (с, 1H).   |          |  |     |
| 89 | (1aS,7bR)-N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридиин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,29 (с, 1H), 8,17 (шир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,36-6,30 (м, 1H), 4,40-4,22 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 4H), 3,11-3,07 (м, 2H), 3,00-2,72 (м, 4H), 2,00-1,60 (м, 6H), 0,96-0,94 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 90 | (1aR,7bS)-N-((3R)-7-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридиин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,26 (с, 1H), 8,18-8,16 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,40-6,30 (м, 1H), 4,40-4,22 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 4H), 3,11-3,07 (м, 2H), 3,00-2,72 (м, 4H),                                       | ++       |  | ++  |

|    |  |     |   |          |  |    |
|----|--|-----|---|----------|--|----|
|    |  |     | 2,00-1,60 (м, 6H),<br>0,96-0,94 (м, 2H).  |          |  |    |
| 91 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-8-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,3 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,3 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 6,71 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,28-6,21<br>(м, 1H), 4,36-4,20<br>(м, 2H), 3,913,82 (м,<br>1H), 3,65-3,58 (м,<br>2H), 3,54-3,45 (м,<br>1H), 3,41-3,34 (м,<br>1H), 3,28 (с, 3H),<br>3,20-3,18 (м, 1H),<br>3,02-2,95 (м, 1H),<br>2,89 (м, 2H), 2,58<br>(с, 3H), 2,05-1,95<br>(м, 2H). | +++      |  | ++ |
| 92 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-8-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,3 Гц, 1H),<br>7,58 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,3 Гц,<br>1H), 7,24 (шир. с,<br>2H), 6,71 (д,<br>J=8,5Гц, 1H), 6,25-<br>6,21 (м, 1H), 4,37-<br>4,20 (м, 2H), 3,86-<br>3,81 (м, 1H), 3,67-<br>3,56 (м, 2H), 3,58-<br>3,41 (м, 3H), 3,42-  | +++<br>+ |  | ++ |

|    |  |     |  |          |  |    |
|----|--|-----|--|----------|--|----|
|    |  |     | 3,35 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 3H), 3,21-3,18 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,90-2,85(м, 2H), 2,60-2,55 (с, 3H), 1,85-1,60 (с, 2H).   |          |  |    |
| 93 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,82 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,20-3,17 (м, 1H), 3,04-3,02 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,58 (с, 3H). | +++      |  | ++ |
| 94 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,82 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,08 (д,  | +++<br>+ |  | ++ |

|    |   |     |  |          |  |     |
|----|---|-----|--|----------|--|-----|
|    |   |     | J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,62-3,61 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).   |          |  |     |
| 95 | 3-амино-N-[(3R)-8-циано-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 493 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,47 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,34-4,32 (м, 2H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,89-2,87 (м, 3H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,65-1,63 (м, 2H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 96 | 3-амино-N-[(3R)-8-циано-5-фтор-7-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-                 | 509 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (шир.   | +++<br>+ |  | +++ |

|    |  |     |  |          |  |          |
|----|--|-----|--|----------|--|----------|
|    | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | с, 2H), 6,65 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,39-4,37 (м, 2H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,18-2,94 (м, 5H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).   |          |  |          |
| 97 | 7-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид     | 487 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,85 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,99 (шир. с, 2H), 6,16 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,79-1,78 (м, 2H), 1,67-1,66(м, 2H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 98 | 6-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | 492 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ (м. д.): 7,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,36-6,30 (м, 1H), 4,29-4,22(м, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H),  | +++<br>+ |  | +++      |

|     |   |     |   |          |  |          |
|-----|---|-----|---|----------|--|----------|
|     |   |     | 3,07-3,04 (м, 2H),<br>2,95--2,87(м, 1H),<br>2,80-2,72(м, 6H),<br>1,79-1,64 (м, 4H).   |          |  |          |
| 99  | 3-амино-N-[(2S)-5-фтор-6-<br>{9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) $\delta$ (м. д.): 9,18<br>(с, 1H), 8,32-8,30<br>(м, 2H), 7,61 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 7,32<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,19-7,12 (м, 1H),<br>6,95-6,89 (м, 2H),<br>4,15-4,11 (м, 1H),<br>3,50-3,36 (м, 6H),<br>3,26-3,18 (м, 2H),<br>2,99-2,94 (м, 2H),<br>2,86-2,82 (м, 1H),<br>2,79-2,67 (м, 1H),<br>2,59 (с, 3H), 2,08-<br>2,04 (м, 1H), 1,82-<br>1,71 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 100 | 3-амино-N-[(2R)-5-фтор-<br>6-{9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) $\delta$ (м. д.): 9,16<br>(с, 1H), 8,32-8,30<br>(м, 2H), 7,60 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 7,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,23-7,10 (м, 1H),<br>6,97-6,89 (м, 2H),<br>4,16-4,10 (м, 1H),<br>3,48-3,35 (м, 6H),<br>3,26-3,18 (м, 2H),<br>2,99-2,95 (м, 2H),<br>2,86-2,82 (м, 1H),  | +++      |  | +        |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | 2,79-2,66 (м, 1H),<br>2,59 (с, 3H), 2,08-<br>2,04 (м, 1H), 1,82-<br>1,72 (м, 1H).  |          |  |     |
| 101 | 3-амино-N-[(2S)-7-фтор-6-<br>{9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  | 482 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,60 (д, J=8,00 Гц,<br>1H), 7,31 (с, J=8,00<br>Гц, 1H), 7,17 (шир.,<br>1H), 6,93 (д, J=16,6<br>Гц, 1H), 6,70 (д,<br>J=16,6 Гц, 1H),<br>4,13-4,09 (м, 1H),<br>3,70-3,62 (м, 2H),<br>3,58-3,51(м, 1H),<br>3,23-3,09 (м, 5H),<br>3,08-2,78 (м, 7H),<br>2,57 (с, 3H), 2,01-<br>1,90 (м, 1H), 1,89-<br>1,68 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 102 | 3-амино-N-[(2S)-5-циано-<br>6-{9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 489 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,65 (д, J=8,00 Гц,<br>1H), 7,39 (д,<br>J=8,8Гц ) 7,31 (д,<br>J=8,00 Гц, 1H),<br>7,18 (шир. с, 2H),<br>7,04 (д, J=8,40 Гц,<br>1H), 4,19-4,09 (м,<br>1H), 3,70- 3,65 (м,<br>2H), 3,54-3,43 (м,<br>2H), 3,29-3,20 (м,   | +++<br>+ |  | +++ |



|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     |  |     | 2H), 3,08-2,70 (м, 9H), 2,58 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 1H).  |          |  |          |
| 103 | 3-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,47-6,43 (м, 1H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 2H), 3,02-3,01 (м, 2H), 2,93-2,91 (м, 2H), 2,81-2,79 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,81-1,79 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++      |
| 104 | 3-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=13,5 Гц, 1H), 6,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,38-  | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |  |     |   |          |  |          |
|-----|--|-----|---|----------|--|----------|
|     |  |     | 3,33 (м, 3H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,86-2,64 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 2H).  |          |  |          |
| 105 | 3-амино-N-[(3R)-8-фтор-7-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 484 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,60-6,55 (м, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 2H), 3,32-3,10 (м, 6H), 2,99-2,95 (м, 4H), 2,55 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 106 | 3-амино-N-[(3R)-6-фтор-7-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 484 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,96 (д, J=12,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,85-3,82 (м, 1H), 3,66-   | +++<br>+ |  | +++      |

|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     |  |     | 3,64 (м, 2H), 3,40-3,37 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 4H), 2,98-2,89 (м, 4H), 2,58 (с, 3H).   |          |  |          |
| 107 | 7-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | 487 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ (м. д.): 8,67 (с, 1H), 7,90 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,00 (шир. с, 2H), 6,37-6,31 (м, 1H), 4,40-4,24 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,40-3,33(м, 2H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,66-1,65 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 108 | 6-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | 492 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ (м. д.): 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,15 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,27-4,24(м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,87-3,81(м, 1H), 3,39-3,33(м, 2H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 6H), 1,79-1,65 (м, 4H).                          | +++<br>+ |  | +++      |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
| 109 | 3-амино-N-[(2S)-7-циано-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид       | 489 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,0Гц) 7,17 (шир. с, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,18-2,65 (м, 9H), 2,58 (с, 3H), 1,99 -1,90 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 110 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24(шир. с, 2H), 6,21-6,15 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 3H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,61-3,54(м, 2H), 3,01-2,72 (м, 5H), 2,58 (с, 3H), 1,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,60 (д, J=9,3 Гц, 1H).                | +++<br>+ |  | +++ |
| 111 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепта  | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     | н-2-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,64 (шир. с, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,24 (шир. с, 2Н), 6,20-6,15 (м, 1Н), 4,31-4,23 (м, 3Н), 3,92-3,87 (м, 1Н), 3,59-3,57 (м, 1Н), 3,57-3,53 (м, 1Н), 3,00-2,97 (м, 1Н), 2,91-2,77 (м, 4Н), 2,58-2,55 (с, 3Н), 1,76-1,72 (м, 1Н), 1,62-1,55 (м, 1Н).   |          |  |    |
| 112 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,24 (шир. с, 2Н), 6,13 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 4,49 (с, 1Н), 4,28-4,15 (м, 3Н), 3,89-3,84 (м, 1Н), 3,67-3,65 (м, 2Н), 3,23-3,14 (м, 1Н), 2,99-2,74 (м, 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,14 (д, J=10,8 Гц, 1Н), 1,92 (д, J=10,0 Гц, 1Н). | +++<br>+ |  | ++ |
| 113 | 3-амино-N-[(3R)-7-{9,9-дифтор-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан   | 501 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н),   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | -3-ил}-2Н,3Н,4Н-<br>пирано[2,3-в]пиридин-3-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>в]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,58 (д, J=7,2 Гц,<br>1Н), 7,38-7,31(м,<br>2Н), 7,23 (шир. с,<br>2Н), 6,44 (д, J=8,4<br>Гц, 1Н), 4,29-4,23<br>(м, 4Н), 4,02-3,98<br>(м, 1Н), 3,19-3,14<br>(м, 4Н), 2,98-2,85<br>(м, 4Н), 2,59 (с,<br>3Н), 2,16-2,14 (м,<br>2Н), 1,85 (шир. с,<br>1Н).  |          |  |    |
| 114 | 3-амино-N-[(3R)-7-{9,9-<br>дифтор-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-2Н,3Н,4Н-<br>пирано[3,2-с]пиридин-3-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>в]пиридин-2-карбоксамид | 501 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1Н),<br>7,88 (с, 1Н), 7,60<br>(шир. с, 1Н), 7,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1Н),<br>7,24 (шир. с, 2Н),<br>6,22 (с, 1Н), 4,31-<br>4,21(м, 4Н), 3,94-<br>3,89 (м, 1Н), 3,19-<br>3,13 (м, 4Н), 2,97-<br>2,80 (м, 4Н), 2,58<br>(с, 3Н), 2,14-2,10<br>(м, 2Н). | +++<br>+ |  |    |
| 115 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>этоксипирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2Н-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>в]пиридин-2-карбоксамид        | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1Н),<br>7,50 (шир. с, 1Н),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1Н), 7,21 (шир. с,<br>2Н), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1Н), 6,10 (д,  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     |  |     | J=8,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,33-4,31 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 3H), 3,38-3,3,37 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,13-3,11 (м, 1H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,12 (д, J=8,4 Гц, 3H).  |     |  |    |
| 116 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 452 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,32-6,29 (м, 1H), 6,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 2 H), 3,30 (с, 3H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,91-2,71(м, 5H), 2,58 (с, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,77-1,72 (м, | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | 1H).   |          |  |    |
| 117 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | 455 | (ДМСО-d6, 300 МГц) δ (м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 6,97 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,13-6,09 (м, 1H), 5,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 1H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 118 | 6-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,40 (шир. с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,87-6,85 (м, 1H), 6,10-6,08 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,12-4,10 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,63-3,61(м, 1H), 3,49-3,40 (м, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,11-3,09 (м, 1H), 2,89-2,87 (м, 1H), 2,80-2,78 (м, 5H),  | +++      |  | ++ |



|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     |  |     | 1,77 (шир. с, 2H).  |          |  |    |
| 119 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипиперидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,53 (д, J=7,5 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,22 (br s,<br>2H), 6,93 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,54-6,50<br>(м, 1H), 6,33 (д, J<br>=2,1 Гц, 1H), 4,32-<br>4,28 (м, 1H), 4,18-<br>4,15 (м, 1H), 3,86-<br>3,79 (м, 1H), 3,70-<br>3,55 (м, 2H), 3,38<br>(с, 3H), 3,23-3,21<br>(м, 1H), 3,02-2,98<br>(м, 1H), 2,88-2,75<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,12-2,08 (м,<br>1H), 2,08-2,02 (м,<br>1H), 1,42-1,32 (м,<br>1H). | +++      |  | ++ |
| 120 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>метоксипиперидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,53 (д, J=7,2 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21 (шир.<br>с, 2H), 6,91 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,51-<br>6,48 (м, 1H), 6,31<br>(д, J =2,4 Гц, 1H),<br>4,28-4,26 (м, 1H),  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 4,16-4,13 (м, 1H),<br>3,82-3,77 (м, 1H),<br>3,55-3,51 (м, 2H),<br>3,35 (с, 3H), 2,95-<br>2,83 (м, 3H), 2,72-<br>2,65 (м, 2H), 2,58<br>(с, 3H), 2,50-2,41<br>(м, 1H), 2,08-2,02<br>(м, 1H), 1,75-1,55<br>(шир. с, 2H), 1,33-<br>1,30 (м, 1H).  |          |  |    |
| 121 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 454 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,51 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 6,12-6,07<br>(м, 1H), 5,89 (с,<br>1H), 4,30-4,23 (м,<br>1H), 4,15-4,12 (м,<br>1H), 3,81-3,73 (м,<br>2H), 3,49-3,48 (м,<br>1H), 3,30-3,28 (м,<br>6H), 2,85-2,81 (м,<br>3H), 2,59 (с, 3H),<br>1,26 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 122 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-                            | 454 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,50 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22 (с, 2H),   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,29-4,28 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 6H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,24 (шир. с, 2H).  |          |  |    |
| 123 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-[(1s,3S)-3-аминоциклобутил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 409 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,67-6,65 (м, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,20-4,17 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,98-2,89(м, 2H), 2,58-2,53 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 124 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-[(1r,3r)-3-аминоциклобутил]-3,4-   | 409 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     | дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,32 (д, J=8 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,79-6,76 (м, 1Н), 6,69-6,68 (с, 1Н), 4,33-4,25 (м, 1Н), 4,18-4,16 (д, J =10 Гц, 1Н), 3,86-3,81 (м, 1Н), 3,29-3,21 (м, 1Н), 2,95-2,88(м, 3Н), 2,57-2,55 (с, 3Н), 2,54-2,52 (м, 2Н), 1,78-1,76 (м, 2Н).   |          |  |          |
| 125 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-{3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 465 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=7,6 Н, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,24 (шир. с, 2Н), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 4,33-4,17(м, 2Н), 3,86-3,75 (м, 6Н), 2,99-2,83 (м, 4Н), 2,59 (с, 3Н), 2,43 (шир. с, 1Н), 1,87-1,81(м, 4Н). | +++<br>+ |  | +++      |
| 126 | 3-амино-N-[(3R)-6-циано-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-                           | 493 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,4   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | Гц, 1H), 7,24 (шир.<br>с, 2H), 6,29 (с, 1H),<br>4,30-4,25 (м, 2H),<br>4,06-4,01 (м, 1H),<br>3,48 (с, 2H), 3,33-<br>3,28 (м, 2H), 2,96-<br>2,67 (м, 4H), 2,58<br>(с, 3H), 1,88-1,87<br>(м, 2H), 1,67-1,65<br>(м, 2H).   |          |  |     |
| 127 | 3-амино-N-[(3R)-6-циано-<br>5-фтор-7-{9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил}-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 509 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,66 (д, J=6,8 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,28 (шир.<br>с, 2H), 6,43 (с, 1H),<br>4,34-4,28 (м, 2H),<br>4,10-4,05 (м, 1H),<br>3,71 (с, 2H), 3,57-<br>3,51 (м, 2H), 3,29-<br>3,26 (м, 2H), 3,16-<br>3,12 (м, 2H), 3,04-<br>2,94(м, 3H), 2,86-<br>2,82 (м, 1H), 2,58<br>(с, 3H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 128 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-4-амино-3-<br>метоксипиперидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                 | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,53 (д, J=7,2 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,22 (с,<br>2H), 6,92 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 6,55-6,53   | +++<br>+ |  | ++  |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     |  |     | (м, 1H), 6,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,28 (шир. с, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,89-2,83 (м, 3H), 2,67-2,55 (м, 6H), 2,38-2,35 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,38-1,29 (м, 1H).   |          |  |    |
| 129 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,55-6,53 (м, 1H), 6,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,90-2,84 (м, 3H), 2,66-2,53 (м, 6H), 2,37-2,32 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 130 | 7-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-  | 453 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65  | +++      |  | ++ |

|     |   |     |   |   |  |   |
|-----|---|-----|---|---|--|---|
|     | метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-в]пиазин-6-карбоксамид                                      |     | (с, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91(шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=8,0, 2,0Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,79 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,79-1,73 (м, 1H).                     |   |  |   |
| 131 | N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид | 435 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,37-6,29 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,52 (дд, J=14,4, 7,2Гц, 2H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,64-3,63 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,95- | + |  | + |

|     |   |     |  |     |  |   |
|-----|---|-----|--|-----|--|---|
|     |   |     | 2,79 (м, 5H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,48 (т, J=7,2Гц, 3H).  |     |  |   |
| 132 | N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 434 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,34-6,32 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,33 (дд, J=14,4, 7,2Гц, 2H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,65-3,64 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,15-3,12 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 2H), 2,2,78-2,71 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,92 (шир. с, 2H), 1,83-1,67 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,2Гц, 3H). | ++  |  | + |
| 133 | 6-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-                     | 458 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07(шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (дд,  | +++ |  | + |



|     |  |     |   |    |  |   |
|-----|--|-----|---|----|--|---|
|     | d][1,3]тиазол-5-карбоксамид  |     | J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,48-3,32 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 6H), 2,72-2,68 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,85-1,65 (м, 3H).   |    |  |   |
| 134 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (шир. с, 2H), 6,87 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 6,32 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,65-3,63 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,93-2,69 (м, 5H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,85-1,69 (м, 3H). | ++ |  | + |
| 135 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-  | 486 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,32   | ++ |  | + |

|     |   |     |   |   |  |   |
|-----|---|-----|---|---|--|---|
|     | метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5-фтор-6-метокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                                    |     | (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,09-4,03 (м, 4H), 3,65-3,63 (м, 1H), 3,53-3,52 (м, 1H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,71 (м, 5H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,85-1,68 (м, 3H).                              |   |  |   |
| 136 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,14 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,17-3,12 (м, 1H), 3,95-3,79 (м, 4H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 3H). | + |  | + |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
| 137 | 3-амино-N-[(2R)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,17-3,12 (м, 1H), 3,95-3,79 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,57-2,51 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 3H). | +++ |  | + |
| 138 | N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид  | 453 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,10 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,53 (дд, J=14,4, 7,2 Гц, 2H), 4,33-4,25 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H),  | +   |  | + |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     |  |     | 3,30 (с, 3H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,98-2,80 (м, 4H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 2H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,49 (т, J=7,2 Гц, 3H).  |          |  |    |
| 139 | N-[(2R)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид | 453 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,53 (дд, J=14,4, 7,2 Гц, 2H), 4,33-4,25 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,16-3,14 (м, 1H), 2,98-2,80 (м, 4H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 2H), 1,71 (шир. с, 2H), 1,49 (т, J=7,2 Гц, 3H). | +        |  | +  |
| 140 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-циклопропокси-пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-                                     | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц,   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,10 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H), 5,91<br>(с, 1H), 4,30-4,26<br>(м, 1H), 4,16-4,12<br>(м, 1H), 3,84-3,76<br>(м, 2H), 3,54-3,50<br>(м, 1H), 3,45-3,37<br>(м, 3H), 3,15-3,13<br>(м, 1H), 2,89-2,82<br>(м, 3H), 2,59 (с,<br>3H), 1,80 (шир. с,<br>2H), 0,52-0,47 (м, 4<br>H).  |          |  |     |
| 141 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>циклобутоксипирролидин<br>-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 494 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (д, J=7,2 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21 (шир.<br>с, 2H), 6,87 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,09<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>5,90 (с, 1H), 4,28<br>(шир. с, 1H), 4,15-<br>4,13 (м, 1H), 4,07-<br>4,03 (м, 1H), 3,81-<br>3,76 (м, 1H), 3,69<br>(с, 1H), 3,49-3,46<br>(м, 1H), 3,37-3,35<br>(м, 2H), 3,04 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 2,89-<br>2,82 (м, 3H), 2,59 | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     |  |     | (с, 3H), 2,18-2,08<br>(м, 2H), 1,87-1,40<br>(м, 6H).  |          |  |    |
| 142 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>этоксипирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=10,4 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,20-7,16 (м,<br>3H), 6,22 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 4,13-4,10<br>(м, 1H), 3,72-3,70<br>(м, 1H), 3,64-3,61<br>(м, 1H), 3,52-3,40<br>(м, 4H), 3,32-3,29<br>(м, 1H), 3,12-3,10<br>(м, 1H), 2,81-2,68<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,05-1,97 (м,<br>1H), 1,87-1,67 (м,<br>3H), 1,12 (т, J=8,0<br>Гц, 3H). | +++      |  | +  |
| 143 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 452 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,52 (д, J=9,2 Гц,<br>1H), 7,31 (д,<br>J=8,0Гц, 1H), 7,15<br>(шир. с, 2H), 6,86<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>6,30-6,28 (м, 1H),<br>6,21 (с, 1H), 4,12-<br>4,09 (м, 1H), 3,75-<br>3,70 (м, 1H), 3,52-   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 3,50 (м, 1H), 3,35<br>3,25 (м, 6H), 2,86-<br>2,68 (м, 5H), 2,59<br>(с, 3H), 1,98-1,95<br>(м, 1H), 1,77-1,71<br>(м, 1H), 1,57 (шир.<br>с, 2H).  |          |  |    |
| 144 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид         | 452 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,52 (д, J=9,2 Гц,<br>1H), 7,31 (д,<br>J=8,0Гц, 1H), 7,15<br>(шир. с, 2H), 6,86<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>6,30-6,28 (м, 1H),<br>6,21 (с, 1H), 4,12-<br>4,09 (м, 1H), 3,75-<br>3,70 (м, 1H), 3,52-<br>3,50 (м, 1H), 3,35<br>3,25 (м, 6H), 2,86-<br>2,68 (м, 5H), 2,59<br>(с, 3H), 1,98-1,95<br>(м, 1H), 1,77-1,57<br>(м, 3H). | +++      |  | ++ |
| 145 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,55 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 5,94 (д, J=14,0<br>Гц, 1H), 5,77 (с,<br>1H), 4,28-4,24 (м,   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,74-3,73 (м, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,33(с, 3H), 3,28-3,22 (м, 3H), 2,87-2,83(м, 2H), 2,75-2,71 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,66 (шир. с, 2H).   |          |  |    |
| 146 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 472 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 5,94 (д, J=12,4 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,74-3,73 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,34-3,22(м, 6H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,75-2,71 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,66 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 147 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-                               | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H),   | +++      |  | ++ |



|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | b]пиразин-6-карбоксамид   |     | 6,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,75-3,73 (м, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,27-3,26 (м, 3H), 2,86-2,82 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,75 (шир. с, 2H).  |          |  |    |
| 148 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,75-3,73 (м, 1H), 3,49-3,48 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 2H), 2,85-2,82 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,70 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 149 | 6-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-   | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,39 (шир. с, 1H), 7,12  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     | ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид  |     | (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,07 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 3H), 3,29-3,27(м, 3H), 2,86-2,79 (м, 6H), 1,75 (шир. с, 2H).   |          |  |    |
| 150 | 6-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,39 (шир. с, 1H), 7,12 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,07 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 3H), 3,29-3,27(м, 3H), 2,83-2,79 (м, 6H), 1,60 (шир. с, 2H). | +++      |  | ++ |
| 151 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид      | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 2H), 4,13-4,11 (м, 1H), 3,85-3,77(м, 2H), 3,49-3,42 (м, 3H), 3,38-3,28 (м, 2H), 3,21-3,18(м, 1H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,14-1,12(м, 3H).   |          |  |    |
| 152 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,26 (шир. с, 2H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 3,21-3,19 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,15-1,12 (м, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 153 | N-[(3R)-7-[(4aS,7aR)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д,  | +++      |  | ++ |

|     |   |     |  |     |  |     |
|-----|---|-----|--|-----|--|-----|
|     |   |     | J=10,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,97-3,95 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 3H), 3,31-3,29 (м, 1H), 3,15 - 3,11 (м, 2H), 2,96-2,82 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,55-2,50 (м, 1H).  |     |  |     |
| 154 | N-[(3R)-7-[(4aR,7aS)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,97-3,95 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 3H), 3,15 - 3,10 (м, 2H), 2,95-2,82 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,55-2,51 (м, 1H). | +++ |  | ++  |
| 155 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S)-  | 468 | (ДМСО-d6, 300  | +++ |  | +++ |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     | 2-<br>(метоксиметил)пиперазин<br>-1-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                             |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,22-<br>8,41 (м, 2Н), 7,52 ( шир. д, J=7,62 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,21 Гц, 1Н), 7,10-7,26 (м, 2Н), 6,74-7,10 (м, 2Н), 6,40-6,73 (м, 1Н), 6,33 (с, 1Н), 6,20-6,30 (м, 1Н), 4,27 ( шир. д, J=7,92 Гц, 1Н), 4,10-4,21 (м, 1Н), 3,61-3,97 (м, 3Н), 3,27-3,43 (м, 1Н), 3,02-3,22 (м, 4Н), 2,65-3,01 (м, 5Н), 2,56-2,60 (м, 3Н). | +   |  |    |
| 156 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R)-<br>2-<br>(метоксиметил)пиперазин<br>-1-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 300 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,26-8,48 (м, 1Н), 8,13-8,25 (м, 4Н), 7,53 ( шир. д, J=7,62 Гц, 1Н), 7,16-7,51 (м, 4Н), 6,85-7,16 (м, 1Н), 6,43-6,70 (м, 1Н), 6,29-6,41 (м, 1Н), 4,29 (шир. с, 1Н), 4,04-4,24 (м, 2Н), 3,76-4,01 (м, 3Н), 3,51-3,75 (м, 2Н), 3,28-3,50 (м, 3Н), 2,94-3,21 (м, 6Н), 2,79-2,94 (м, 3Н), 2,57-2,74 (м,         | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 5H), 2,43-2,48 (м, 1H), 1,31-1,46 (м, 1H).   |          |  |    |
| 157 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | 1H ЯМР не снимали.   | +++<br>+ |  | ++ |
| 158 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | 1H ЯМР не снимали.   | +++      |  | ++ |
| 159 | 3-амино-N-[(3R)-5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид       | 474 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,65 (шир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (шир. с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 2,95-2,79 (м, 10H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). | +        |  | +  |
| 160 | 3-амино-N-[(3S)-5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-                              | 474 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,66 (шир. с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88 (шир. с, 2H), 6,27 (д,   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | J=6,8Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,90-3,86 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 5H), 2,85-2,78 (м, 5H), 2,73 (с, 3H), 2,51(с, 3H).   |          |  |     |
| 161 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,10-6,07 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 1,53 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 162 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-                                       | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц,   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 1H), 7,20 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 1,53 (шир. с, 2H).    |          |  |    |
| 163 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10-6,07 (м, 1H), 5,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 2H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,23-3,18 | +++<br>+ |  | ++ |



|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 1H), 3,00-2,95<br>(м, 1H), 2,89-2,81<br>(м, 3H), 2,58 (с,<br>3H), 2,19-2,13 (м,<br>1H), 1,86 (шир. с,<br>2H).   |          |  |     |
| 164 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8 Гц, 1H),<br>7,49 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,86 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,10-6,07<br>(м, 1H), 5,88 (д,<br>J=2,0 Гц, 1H), 4,30-<br>4,25 (м, 1H), 4,15-<br>4,12 (м, 1H), 3,81-<br>3,76 (м, 1H), 3,51-<br>3,48 (м, 1H), 3,43-<br>3,39 (м, 2H), 3,35-<br>3,30 (м, 1H), 3,27<br>(с, 3H), 3,23-3,17<br>(м, 1H), 3,00-2,96<br>(м, 1H), 2,89-2,81<br>(м, 3H), 2,58 (с,<br>3H), 2,18-2,13 (м,<br>1H), 1,84 (шир. с,<br>2H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 165 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-<br>октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-1-ил]-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-3-  | 450 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,50 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     | амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,77-3,82 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,05-3,03 (м, 1H), 2,86-2,64 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,75-1,72 (м, 1H).   |          |  |     |
| 166 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 450 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,16-6,13 (м, 1H), 5,95 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,88-3,86 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,38-3,36 (м, 1H), 3,05-3,03 (м, 1H), 2,86-2,64 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,75-1,72 | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | (м, 1H).   |          |  |    |
| 167 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d6, 300<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,22 (шир.<br>с, 2H), 6,89 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,38-<br>6,12 (м, 2H), 5,94<br>(с, 1H), 4,28-4,26<br>(м, 1H), 4,16-4,14<br>(м, 1H), 3,82-3,79<br>(м, 1H), 3,77-3,67<br>(м, 1H), 3,44-3,25<br>(м, 3H), 3,03-3,00<br>(м, 1H), 2,90-2,86<br>(м, 2H), 2,72-2,68<br>(м, 1H), 2,59 (с,<br>3H), 2,20 (шир. с,<br>2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 168 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,22 (шир.<br>с, 2H), 6,89 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,38-<br>6,12 (м, 2H), 5,93<br>(с, 1H), 4,28-4,26<br>(м, 1H), 4,16-4,14<br>(м, 1H), 3,82-3,80<br>(м, 1H), 3,77-3,67  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     |  |     | (м, 1H), 3,44-3,27<br>(м, 3H), 3,03-3,00<br>(м, 1H), 2,86-<br>2,82(м, 2H), 2,72-<br>2,68 (м, 1H), 2,59(с,<br>3H), 1,80 (шир. с,<br>2H).  |    |  |   |
| 169 | 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-<br>7-(пиперазин-1-ил)-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилфуро[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                    | 426 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.):<br>8,20(д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,96 (д, J=7,6<br>Гц, 1H), 7,23 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,42<br>(д, J=13,6 Гц, 1H),<br>6,27-6,13 (м, 3H),<br>4,35-4,25 (м, 1H),<br>4,19-4,17 (м, 1H),<br>3,93-3,88 (м, 1H),<br>3,07-2,91 (м, 4H),<br>2,89-2,78 (м, 6H),<br>2,54 (с, 3H). | ++ |  | + |
| 170 | 3-амино-N-[(3R)-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-6-<br>метилфуро[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 452 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,19<br>(д, J=7,6 Гц, 1H),<br>7,92 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,25-6,20<br>(м, 3H), 6,05 (с,<br>1H), 4,28 (шир. с,<br>1H), 4,18-4,12 (м,<br>1H), 3,92-3,90 (м,<br>1H), 3,48 (с, 2H),<br>3,32-3,29 (м, 2H),<br>2,85-2,79 (м, 2H),              | ++ |  | + |

|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     |  |     | 2,70-2,68 (м, 2H),<br>2,54 (с, 3H), 1,65<br>(с, 4H).   |    |  |   |
| 171 | 3-амино-N-[(2S)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилфуро[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                 | 432 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,17<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,91 (шир. с, 1H),<br>7,22 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 6,88 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,62 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,51<br>(с, 1H), 6,11 (шир.<br>с, 2H), 4,18-4,05 (м,<br>1H), 3,52-3,51 (м,<br>2H), 3,32-3,31 (м,<br>2H), 2,85-2,78 (м,<br>4H), 2,70-2,67 (м,<br>3H), 2,55 (с, 3H),<br>2,02-1,90 (м, 1H),<br>1,85-1,75 (м, 1H),<br>1,69-1,66 (м, 4H). | +  |  | + |
| 172 | 3-амино-N-[(3R)-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5,8-дифтор-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилфуро[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,20<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>8,05 (шир. с, 1H),<br>7,23 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 6,36-6,34 (м,<br>1H), 6,20 (шир. с,<br>2H), 4,33-4,27 (м,<br>1H), 4,26 (д, J=10,4<br>Гц, 1H), 4,02-3,97<br>(м, 1H), 3,39-3,32<br>(с, 2H), 3,09-3,06<br>(м, 2H), 2,93-2,86  | ++ |  | + |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     |  |     | (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,34-2,33 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,65-1,64 (м, 2H).   |     |  |    |
| 173 | 3-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                      | 451 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 4H), 6,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,47-3,45 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,51-2,42 (м, 1H), 1,65-1,55 (м, 4H). | +++ |  | ++ |
| 174 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 498 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,90 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,00 (шир. с, 2H), 6,20 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,35-4,33 (м, 2H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,71-3,64(м, 2H), 3,47-3,46(м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H),  | ++  |  | +  |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | 3,31 (с, 3H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,76-2,70 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,75 (шир. с, 2H).   |          |  |     |
| 175 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 497 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 2H), 6,18 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,34-4,31 (м, 2H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,82-3,80 (м, 1H) 3,70-3,64 (м, 2H), 3,47-3,37(м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,24-3,21(м, 1H), 2,87-2,83 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,78 (шир. с, 2H). | +++      |  | +   |
| 176 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид        | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,83 (шир. с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,99 (шир. с, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,80-3,76 (м, 1H), 3,66-  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 3,63 (м, 2H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,78 (шир. с, 2H).  |          |  |     |
| 177 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (br s 1H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,10 (с, 2H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,18-3,16 (м, 1H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,77 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 178 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  | 477 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58(д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 3H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,86-  | +++<br>+ |  | ++  |



|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     |   |     | 3,82 (м, 1H), 3,73-3,71 (м, 1H), 3,65-3,64 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,22-3,20 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 3H).   |          |  |  |
| 179 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 5,78 (с, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,74-1,71 (м, 2H). | +++<br>+ |  |  |
| 180 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-   | 469 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33  | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |    |  |   |
|-----|---|-----|---|----|--|---|
|     | этоксипирролидин-1-ил]-<br>2Н,3Н,4Н-пирано[3,2-<br>с]пиридин-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | (д, J=8,4 Гц, 1Н),<br>7,78 (с, 1Н), 7,56<br>(д, J=7,6 Гц, 1Н),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1Н), 7,22 (шир. с,<br>2Н), 5,77 (с, 1Н),<br>4,32-4,23 (м, 1Н),<br>4,22-4,20 (м, 1Н),<br>3,91-3,89 (м, 1Н),<br>3,71-3,69 (м, 1Н),<br>(с, 1Н), 3,62-3,57<br>(м, 1Н), 3,52 (т,<br>J=6,8 Гц, 2Н), 3,49-<br>3,32 (м, 1Н), 3,31-<br>3,27 (м, 1Н), 3,09-<br>3,07 (м, 1Н), 2,85-<br>2,81 (м, 2Н), 2,58<br>(с, 3Н), 1,74-1,69<br>(м, 2Н), 1,11 (т,<br>J=7,2 Гц, 3Н). |    |  |   |
| 181 | 7-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<br>b]пиридин-3-ил]-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | 456 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,66<br>(с, 1Н), 7,78 (д,<br>J=7,2 Гц, 1Н), 7,26<br>(д, J=8,0 Гц, 1Н),<br>6,97 (шир. с, 2Н),<br>6,02 (д, J=8,4 Гц,<br>1Н), 4,32-4,28 (м,<br>1Н), 4,24-4,21 (м,<br>1Н), 4,00-3,95 (м,<br>1Н), 3,62-3,55 (м,<br>2Н), 3,43-3,40 (м,<br>2Н), 3,32-3,29 (м,<br>4Н), 3,11-3,08 (м,  | ++ |  | + |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | 1H), 2,85-2,83(м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,77 (шир. с, 2H).   |     |  |   |
| 182 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид     | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (шир., 2H), 6,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,72-3,70(м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,51-3,41 (м, 2H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,79 (шир. с, 2H), 1,15-1,08 (м, 3H). | ++  |  | + |
| 183 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 471 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 3H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,40-3,39 (м,  | +++ |  | + |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 1H), 3,32-3,26 (м, 4H), 2,84-2,66 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,74 (шир. с, 2H).   |          |  |     |
| 184 | N-[(3R)-7-[(4aR,7aS)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,29 (шир. с, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 3H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 2H), 2,90-2,73 (м, 5H), 2,59 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 185 | N-[(3R)-7-[(4aS,7aR)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,51-6,49 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,31-4,27 (шир. с, 1H), 4,17-  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |    |  |  |
|-----|---|-----|--|----|--|--|
|     |   |     | 4,15 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,26-3,12 (м, 2H), 2,91-2,78 (м, 5H), 2,59 (с, 3H).   |    |  |  |
| 186 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 454 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 3H), 3,29-3,27 (м, 4H), 2,84-2,73 (м, 3H), 2,68-2,59 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,73 (шир. с, 2H). | +  |  |  |
| 187 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 454 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,29-3,27 (м, 4H),  | ++ |  |  |

|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     |  |     | 2,84-2,73 (м, 3H),<br>2,68-2,59 (м, 4H),<br>2,01-1,98 (м, 1H),<br>1,90-1,73 (м, 3H).   |    |  |   |
| 188 | N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид           | 434 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,87(с, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,79 (м, 3H), 2,67-2,64 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 4H), 0,97-0,93 (м, 2H). | ++ |  | + |
| 189 | (6aS,7aR)-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид | 434 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,65-3,63   | ++ |  | + |

|     |  |     |  |   |  |   |
|-----|--|-----|--|---|--|---|
|     |  |     | (м, 1H), 3,52-3,49<br>(м, 1H), 3,42-3,34<br>(м, 4H), 3,32 (с,<br>3H), 3,14-3,11 (м,<br>1H), 2,92-2,78 (м,<br>4H), 2,67-2,63 (м,<br>1H), 2,06-1,93 (м,<br>4H), 1,74-1,64 (м,<br>4H), 0,96-0,91 (м,<br>2H).  |   |  |   |
| 190 | (6aR,7aS)-N-[(2S)-6-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-<br>карбоксамид | 434 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(с, 1H), 8,05 (д,<br>J=7,6 Гц, 1H), 7,86<br>(с, 1H), 6,86 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,53<br>(с, 1H), 6,31 (дд,<br>J=8,0, 2,0 Гц, 1H),<br>6,23 (с, 1H), 4,11-<br>4,03 (м, 1H), 3,65-<br>3,63 (м, 1H), 3,52-<br>3,49 (м, 1H), 3,42-<br>3,34 (м, 4H), 3,32<br>(с, 3H), 3,14-3,11<br>(м, 1H), 2,92-2,78<br>(м, 4H), 2,67-2,63<br>(м, 1H), 2,04-1,93<br>(м, 4H), 1,74-1,64<br>(м, 4H), 0,96-0,92<br>(м, 2H). | + |  | + |
| 191 | (6aS,7aR)-N-[(2S)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-   | 448 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(с, 1H), 8,10 (шир.<br>с, 1H), 7,86 (с, 1H),  | + |  | + |

|     |  |     |  |     |  |     |
|-----|--|-----|--|-----|--|-----|
|     | ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-<br>карбоксамид   |     | 6,55 (с, 1 Н), 6,42<br>(д, J=12,4 Гц, 1Н),<br>6,36 (шир. с, 1 Н),<br>4,13-4,07 (м, 1Н),<br>3,48-3,46 (м, 2Н),<br>3,39-3,37 (м, 4Н),<br>2,94-2,89 (м, 1Н),<br>2,82-2,76 (м, 2Н),<br>2,73-2,68 (м, 2Н),<br>2,50-2,35 (м, 1Н),<br>1,98-1,95 (м, 2Н),<br>1,76-1,62 (м, 6Н),<br>0,96-0,91 (м, 2Н).  |     |  |     |
| 192 | (6аR,7аS)-N-[(2S)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-<br>карбоксамид | 448 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(с, 1Н), 8,09 (шир.<br>с, 1Н), 7,86 (с, 1Н),<br>6,55 (с, 1 Н), 6,42<br>(д, J=13,6 Гц, 1Н),<br>6,36 (шир. с, 1 Н),<br>4,13-4,07 (м, 1Н),<br>3,48-3,46 (м, 2Н),<br>3,39-3,37 (м, 2Н),<br>3,33-3,20 (м, 2Н),<br>2,94-2,89 (м, 1Н),<br>2,82-2,76 (м, 2Н),<br>2,73-2,68 (м, 2Н),<br>2,50-2,35 (м, 1Н),<br>1,98-1,95 (м, 2Н),<br>1,76-1,62 (м, 6Н),<br>0,97-0,91 (м, 2Н). | +++ |  | +++ |
| 193 | (6аS,7аR)-N-[(2R)-6-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-  | 448 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(с, 1Н), 8,09 (шир.   | ++  |  | +   |



|     |  |     |   |     |  |     |
|-----|--|-----|---|-----|--|-----|
|     | тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид  |     | с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 6,54 (с, 1 Н), 6,42 (д, J=13,6 Гц, 1Н), 6,36 (шир. с, 1 Н), 4,13-4,07 (м, 1Н), 3,48-3,43 (м, 2Н), 3,41-3,38 (м, 2Н), 3,34-3,32 (м, 2Н), 2,94-2,89 (м, 1Н), 2,81-2,75 (м, 2Н), 2,71-2,64 (м, 2Н), 2,50-2,33 (м, 1Н), 1,98-1,92 (м, 2Н), 1,74-1,66 (м, 6Н), 0,97-0,90 (м, 2Н).  |     |  |     |
| 194 | (6aR,7aS)-N-[(2R)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид | 448 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,29 (с, 1Н), 8,09 (шир. с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 6,55 (с, 1 Н), 6,42 (д, J=12,8 Гц, 1Н), 6,37 (шир. с, 1 Н), 4,13-4,07 (м, 1Н), 3,48-3,46 (м, 2Н), 3,39-3,37 (м, 2Н), 3,33-3,20 (м, 2Н), 2,94-2,89 (м, 1Н), 2,82-2,76 (м, 2Н), 2,73-2,68 (м, 2Н), 2,50-2,35 (м, 1Н), 1,98-1,93 (м, 2Н), 1,76-1,63 (м, 6Н), 0,96-0,90 (м, 2Н). | ++  |  | ++  |
| 195 | (6aS,7aR)-N-[(2S)-5-   | 473 | (ДМСО-d6, 400   | +++ |  | +++ |

|     |   |     |  |   |  |   |
|-----|---|-----|--|---|--|---|
|     | <p>циано-6-{3,8-<br/>диазабицикло[3.2.1]октан-<br/>3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-<br/>ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-<br/>циклопропа[с]1,8-<br/>нафтиридин-2-<br/>карбоксамид</p>                          |     | <p>МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,28<br/>(с, 1Н), 8,13 (шир.<br/>с, 1Н), 7,85 (с, 1Н),<br/>6,79 (д, J=12,0 Гц,<br/>1Н), 6,56 (шир. с,<br/>1Н), 4,18-4,11 (м,<br/>1Н), 3,45-3,43 (м,<br/>2Н), 3,38-3,37 (м,<br/>2Н), 3,26-3,23 (м,<br/>2Н), 3,03-2,88 (м,<br/>5Н), 2,57-2,51 (м,<br/>1Н), 2,05-2,03 (м,<br/>1Н), 1,98-1,90 (м,<br/>3Н), 1,81-1,72 (м,<br/>2Н), 1,66-1,64 (м,<br/>2Н), 0,96-0,91 (м,<br/>2Н).</p>          | + |  |   |
| 196 | <p>(6aR,7aS)-N-[(2S)-5-<br/>циано-6-{3,8-<br/>диазабицикло[3.2.1]октан-<br/>3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-<br/>тетрагидронафталин-2-<br/>ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-<br/>циклопропа[с]1,8-<br/>нафтиридин-2-<br/>карбоксамид</p> | 473 | <p>(ДМСО-d6, 400<br/>МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,28<br/>(с, 1Н), 8,13 (шир.<br/>с, 1Н), 7,86 (с, 1Н),<br/>6,79 (д, J=12,0 Гц,<br/>1Н), 6,56 (шир. с,<br/>1Н), 4,18-4,12 (м,<br/>1Н), 3,45-3,43 (м,<br/>2Н), 3,38-3,37 (м,<br/>2Н), 3,26-3,23 (м,<br/>2Н), 3,03-2,88 (м,<br/>5Н), 2,68 (шир. с,<br/>1Н), 2,57-2,51 (м,<br/>1Н), 2,07-2,03 (м,<br/>1Н), 1,98-1,90 (м,<br/>3Н), 1,81-1,72 (м,<br/>2Н), 1,66-1,64 (м,</p> | + |  | + |

|     |   |     |  |    |  |    |
|-----|---|-----|--|----|--|----|
|     |   |     | 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).  |    |  |    |
| 197 | (6aS,7aR)-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,29 (с, 1H), 8,13 (шир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,79 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,57 (шир. с, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,45-3,43 (м, 2H), 3,38-3,37 (м, 2H), 3,26-3,23 (м, 2H), 3,03-2,88 (м, 5H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,05-2,03 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,66-1,64 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H). | +  |  | +  |
| 198 | (6aR,7aS)-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,28 (с, 1H), 8,13 (шир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,56 (шир. с, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,39-3,37 (м, 2H), 3,27-3,24 (м, 2H), 3,05-2,89 (м, 5H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,05-2,03 (м, 1H), 1,98-1,92 (м,   | ++ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | 3H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H).   |          |  |     |
| 199 | 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 498 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,66 (с, 1H), 7,86 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,99 (шир. с, 2H), 5,97 (с, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,65 (шир. с, 2H), 3,47 (с, 1H), 3,40-3,37(м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,23-3,20 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,90-1,79 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 200 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 497 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 5,98(с, 1H), 4,33-4,24(м, 2H), 4,02-3,99 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,66-3,64 (м, 2H), 3,48-3,37(м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,23-  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | 3,21(м, 1H), 2,94-2,87(м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,87-1,75(шир. с, 2H).   |          |  |    |
| 201 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-7-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид    | 477 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,47-3,46 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 202 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2 H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 5,90 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 3H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 3H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,69 (шир. с, 2H), 1,13-1,08 (м, 3H).  |          |  |    |
| 203 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 471 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,29 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,19-4,08 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,48-3,43 (м, 2H), 3,36-3,35 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,70 (шир. с, 2H). | +++      |  | +  |
| 204 | 3-амино-5-фтор-6-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-   | 441 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц,  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     | ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид  |     | 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (шир. с, 2H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 4H), 2,84-2,68 (м, 8H), 2,56 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 1H).  |     |  |   |
| 205 | 3-амино-6-метил-N-[(6S,8S)-8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 437 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,36-3,33 (м, 4H), 2,84-2,73 (м, 7H), 2,60 (с, 3H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 3H). | ++  |  | + |
| 206 | 3-амино-6-метил-N-[(6R,8S)-8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 437 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,59 (д,   | +++ |  | + |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | J=8,0 Гц, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,93-2,65 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,79-1,76 (м, 1H), 1,34 (д, J=4,4 Гц, 3H).  |          |  |    |
| 207 | 3-амино-6-метил-N-[(6S,8R)-8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 437 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 (шир. с, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,92-2,69(м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,09-2,02(м, 1H), 1,79-1,76 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H). | ++       |  | +  |
| 208 | 3-амино-6-метил-N-[(6R,8R)-8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 437 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,35-   | +++<br>+ |  | ++ |



|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     |  |     | 3,33 (м, 4H), 2,86-2,72 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,13-2,11(м, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H).  |          |  |          |
| 209 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид      | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 3H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 4H), 2,87-2,85 (м, 2H), 2,59 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 210 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,47-   | +++      |  | +        |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 3,44 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,20-3,17 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 4H), 2,61-2,58 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).  |          |  |    |
| 211 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,16 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 2H), 3,20-3,16 (с, 3H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,81-2,67 (м, 4H), 2,59-2,55 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,25 (м, 3H). | +++      |  | +  |
| 212 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-  | 468 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц,  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     | бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12-6,10 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,16-3,11 (м, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,86 (шир. с, 1H).  |     |  |    |
| 213 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-ацетамидо-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 496 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 1H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,16-6,13 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,92-3,77 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,16-3,14 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,90-2,82 | +++ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).  |          |  |     |
| 214 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R)-4-амино-3,3-диметилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 452 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,15-1,13 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,55 (шир. с, 2H), 1,05 (с, 3H), 0,90 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 215 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S)-4-амино-3,3-диметилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 452 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,75   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 1H), 3,39-3,32<br>(м, 1H), 3,09-3,01<br>(м, 2H), 2,94-2,91<br>(м, 1H), 2,88-2,76<br>(м, 3H), 2,58 (с,<br>3H), 1,55 (шир. с,<br>2H), 1,05 (с, 3H),<br>0,90 (с, 3H).   |          |  |     |
| 216 | N-[(6S)-2-[(3aS,6aS)-<br>октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 449 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,23-7,16<br>(м, 3H), 6,27 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 4,16-<br>4,12 (м, 2H), 3,49-<br>3,45 (м, 2H), 3,40-<br>3,33 (м, 1H), 2,90-<br>2,63 (м, 9H), 2,58<br>(с, 3H), 2,05-1,98<br>(м, 2H), 1,90-1,69<br>(м, 2H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 217 | N-[(6S)-2-[(3aR,6aR)-<br>октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 449 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,20-7,16<br>(м, 3H), 6,27 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H), 4,16-<br>4,12 (м, 2H), 3,50-<br>3,36 (м, 3H), 2,90-<br>2,63 (м, 9H), 2,59  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | (с, 3H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H).  |          |  |     |
| 218 | N-[(6S)-2-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 463 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 6,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,13 (м, 2H), 3,51-3,32 (м, 3H), 2,90-2,63 (м, 12H), 2,51 (с, 3H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H).                    | +++      |  | ++  |
| 219 | N-[(6S)-2-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 463 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 6,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,12 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 2H), 2,91-2,62 (м, 12H), 2,51 (с, 3H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,90-1,69 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 220 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-  | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H),  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     | бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 5,99 (д, J=11,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H ), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,43-3,41 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,88-2,63 (м, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,05- 2,01 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H).   |          |  |     |
| 221 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,01-5,98 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H ), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,88-2,64 (м, 7H), 2,60 (с, 3H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 222 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-  | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,60 (шир. с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,87 (шир.   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     | бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | с, 2H), 5,99 (д, J=12,4Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 2H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,88-2,63 (м, 10H), 2,57 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H).  |          |  |     |
| 223 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,61 (шир. с, 1H), 7,05(с, 1H), 6,87 (шир. с, 2H), 5,99 (д, J=12,8Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,88-2,64 (м, 10H), 2,55 (с, 3H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 224 | N-[(3R)-7-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-                              | 464 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с,  | +++<br>+ |  | +++ |



|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 2H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 4H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 1H). |          |  |          |
| 225 | N-[(3R)-7-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,28-4,25 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,87-2,77                                | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | (м, 2H), 2,69-2,67<br>(м, 1H), 2,58-2,54<br>(м, 4H), 2,32-2,28<br>(м, 1H), 2,25-2,07<br>(м, 2H), 1,87-1,76<br>(м, 2H), 1,61-1,58<br>(м, 1H).  |          |  |     |
| 226 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,54 (шир. с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,89-6,86 (м, 3H), 6,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,08-3,02 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 8H), 2,67-2,59 (м, 2H), 2,51 (м, 3H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 227 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,55 (шир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,89-6,86 (м, 3H), 6,18-6,15 (м, 1H), 5,99-5,98 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 4,02-3,97   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |    |  |    |
|-----|---|-----|--|----|--|----|
|     |   |     | (м, 1H), 3,83-3,80<br>(м, 1H), 3,46-3,41<br>(м, 1H), 3,12-3,01<br>(м, 2H), 2,99-2,81<br>(м, 6H), 2,73-2,70<br>(м, 3H), 2,51 (м,<br>3H), 2,09-2,02 (м,<br>1H), 1,86-1,79 (м,<br>1H).  |    |  |    |
| 228 | (6aS,7aR)-N-[(3R)-8-<br>циано-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-<br>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-<br>карбоксамид | 475 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(д, J=2,0 Гц, 1H),<br>8,19 (д, J=6,4 Гц,<br>1H), 7,86 (д, J=2,0<br>Гц, 1H), 6,63 (шир.<br>с, 1H), 6,49 (д,<br>J=11,6 Гц, 1H),<br>4,35-4,31 (м, 2H),<br>4,15-4,10 (м, 1H),<br>3,45-3,42 (м, 2H),<br>3,39-3,27 (м, 4H),<br>2,98-2,88 (м, 3H),<br>2,75-2,69 (м, 1H),<br>1,99-1,85 (м, 3H),<br>1,77-1,64 (м, 2H),<br>0,96-0,90 (м, 2H). | ++ |  | ++ |
| 229 | (6aR,7aS)-N-[(3R)-8-<br>циано-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-<br>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-                | 475 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,28<br>(д, J=2,0 Гц, 1H),<br>8,19 (д, J=6,4 Гц,<br>1H), 7,85 (д, J=2,0<br>Гц, 1H), 6,63 (шир.<br>с, 1H), 6,49 (д,<br>J=12,0 Гц, 1H),   | ++ |  | +  |

|     |   |     |   |          |  |          |
|-----|---|-----|---|----------|--|----------|
|     | карбоксамид   |     | 4,35-4,30 (м, 2H),<br>4,15-4,10 (м, 1H),<br>3,44-3,42 (м, 2H),<br>3,38-3,26 (м, 4H),<br>2,97-2,88 (м, 3H),<br>2,74-2,68 (м, 1H),<br>1,98-1,87 (м, 3H),<br>1,76-1,64 (м, 2H),<br>0,96-0,90 (м, 2H).  |          |  |          |
| 230 | 3-амино-N-[(3R)-8-циано-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 507 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (шир. с, 2H), 6,48 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,39-4,32 (м, 2H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 5H), 2,94-2,88 (м, 3H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 2H). | +++<br>+ |  | ++       |
| 231 | N-[(3R)-7-[(3aR,6R,7aR)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид         | 478 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,31-   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 4,22 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 1H), 2,85-2,77 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,19 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,90-1,55 (м, 6H), 1,50-1,36 (м, 2H), 1,26-1,18(м, 1H).  |          |  |     |
| 232 | N-[(3R)-7-[(3aR,6S,7aR)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 478 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,91-3,68 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 4H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,86-1,67 (м, 3H), 1,60-1,53 (м, 1H), 1,21- | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | 1,16 (м, 1H), 0,84-0,74 (м, 1H).   |          |  |          |
| 233 | N-[(3R)-7-[(3aS,6R,7aS)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 478 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,91-3,68 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 4H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,89-1,67 (м, 4H), 1,60-1,56 (м, 1H), 1,24-1,19 (м, 1H), 0,87-0,77 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 234 | N-[(3R)-7-[(3aS,6S,7aS)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 478 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,16 (д, J=8,4 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | +++      |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | 5,96 (с, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,19 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,90-1,55 (м, 5H), 1,51-1,37 (м, 2H), 1,24-1,18(м, 1H).  |          |  |     |
| 235 | N-[(3R)-7-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31(д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,83(д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 2H), 2,94-2,75 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     |   |     | 1,19-1,10 (м, 1H).   |          |  |     |
| 236 | N-[(3R)-7-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид            | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,41-2,15 (м, 3H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 237 | N-[(3R)-7-[(4aR,7aR)-4,4-дифтор-октагидро-1H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,10 (д, J=8,4, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,39-3,33 (м,   | +++<br>+ |  | ++  |



|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,06-1,81 (м, 3H).  |          |  |    |
| 238 | N-[(3R)-7-[(4aS,7aS)-4,4-дифтор-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,10 (д, J=6,8Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,08-1,87 (м, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 239 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метокси-3-   | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H),  | ++       |  | +  |

|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     | метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,19-7,16 (м,<br>3H), 6,20 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,15-4,12<br>(м, 1H), 3,69-3,65<br>(м, 1H), 3,48-3,46<br>(м, 1H), 3,35-3,32<br>(м, 1H), 3,28-3,25<br>(м, 3H), 3,19-3,17<br>(м, 2H), 2,81-2,67<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,01-1,98 (м,<br>1H), 1,89-1,79 (м,<br>1H), 1,68 (шир. с,<br>2H), 1,17 (с, 3H).   |    |  |   |
| 240 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>метокси-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,57(шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,19-7,16 (м,<br>3H), 6,20 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,16-4,12<br>(м, 1H), 3,68-3,64<br>(м, 1H), 3,48-3,46<br>(м, 1H), 3,38-3,31<br>(м, 1H), 3,28-3,25<br>(м, 3H), 3,20-3,16<br>(м, 2H), 2,81-2,67<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,01-1,98 (м,<br>1H), 1,95-1,88 (м,<br>1H), 1,73 (шир. с, | ++ |  | + |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | 2H), 1,17 (с, 3H).   |          |  |          |
| 241 | 3-амино-N-[(3R)-6-циано-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 507 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 7,70 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,89 (шир. с, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,35-3,28 (м, 5H), 2,96-2,88 (м, 3H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,68-1,67 (м, 2H).  | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 242 | N-[(3R)-7-[(4aR,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид    | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,53-6,51 (м, 1H), 6,36-6,30 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 2H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 2H), 3,00-2,95(м, 1H), 2,88-2,75 (м, 4H), 2,64-2,55 (м, 4H), 2,27-2,07 (м, 1H), 1,78-1,60 (м, | +++<br>+ |  | +++      |

|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     |  |     | 2H), 1,48-1,40 (м, 2H).  |          |  |          |
| 243 | N-[(3R)-7-[(4aS,7aS)-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,59-6,51 (м, 1H), 6,37-6,30 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 3H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,32-2,95 (м, 3H), 2,88-2,68 (м, 4H), 2,63-2,51 (м, 4H), 2,30-2,03 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 244 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,5R)-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид    | 506 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,47- 4,38 (м, 2H), 4,27-4,25 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,62-3,60 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,15-2,12 (м,  | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | 1H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 1H).   |          |  |          |
| 245 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,5S)-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 506 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,96- 4,40 (м, 2H), 4,27-4,24 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,03-2,81 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,15-2,12 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,57-1,50 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++      |
| 246 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,5S)-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 506 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,48-4,46 (м, 2H), 4,27-4,25 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,91-2,85 (м,   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 1H), 2,68 (с, 3H),<br>2,33-2,26 (м, 1H),<br>2,06-1,99 (м, 1H),<br>1,92-1,89 (м, 1H),<br>1,67-1,62 (м, 1H).  |          |  |     |
| 247 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,5R)-5-амино-2-<br>(трифторметил)пипериди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   | 506 | (MeOH-d4, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,22<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,98 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 6,64 (д,<br>J=7,2 Гц, 1H), 6,51<br>(с, 1H), 4,52-4,45<br>(м, 2H), 4,28-4,25<br>(м, 1H), 3,96-3,91<br>(м, 1H), 3,50-3,38<br>(м, 2H), 3,28-3,24<br>(м, 1H), 3,04-2,99<br>(м, 1H), 2,91-2,85<br>(м, 1H), 2,79 (с,<br>3H), 2,33-2,26 (м,<br>1H), 2,12-2,01 (м,<br>1H), 1,98-1,91 (м,<br>1H), 1,74-1,66 (м,<br>1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 248 | N-[(3R)-7-[(3aS)-3a-<br>амино-<br>октагидроциклопента[с]п<br>иррол-2-ил]-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-3-<br>амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (DMCO-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,49 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,89 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,20-6,18<br>(м, 1H), 6,00 (д,   | +++<br>+ |  | ++  |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | J=2,4 Гц, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,42-2,41 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 5H), 1,50-1,45 (м, 1H).  |          |  |     |
| 249 | N-[(3R)-7-[(3aR)-3a-амино-октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22-6,19 (м, 1H), 6,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 2H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 1,99-1,98 (м, 1H), 1,86-1,68 | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     |   |     | (м, 4H), 1,46-1,45<br>(м, 1H).   |          |  |     |
| 250 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5-фтор-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 486 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 5,94-5,91 (м,<br>1H), 5,75 (с, 1H),<br>4,27-4,21 (м, 1H),<br>4,17-4,14 (м, 1H),<br>3,85-3,80 (м, 1H),<br>3,59-3,55(м, 2H),<br>3,40-3,20 (м, 6H),<br>3,09-3,05 (м, 1H),<br>2,97-2,94 (м, 1H),<br>2,83-2,81 (м, 1H),<br>2,75-2,68 (м, 1H),<br>2,59 (с, 3H), 2,43-<br>2,41 (м, 1H), 1,90<br>(шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 251 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5-фтор-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 486 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,55 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,23 (шир. с,<br>2H), 5,95-5,91 (м,<br>1H), 5,75 (с, 1H),<br>4,28-4,21 (м, 1H),<br>4,17-4,14 (м, 1H),<br>3,85-3,81 (м, 1H),<br>3,59-3,55 (м, 2H),  | +++<br>+ |  | +++ |



|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 3,41-3,21 (м, 6H),<br>3,10-3,05 (м, 1H),<br>2,98-2,95 (м, 1H),<br>2,83-2,82 (м, 1H),<br>2,75-2,69 (м, 1H),<br>2,59 (с, 3H), 2,46-<br>2,43 (м, 1H), 2,11<br>(шир. с, 2H).  |          |  |    |
| 252 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,51 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,30 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,14 (шир.<br>с, 2H), 6,85 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,29<br>(дд, J=8,4, 2,4 Гц,<br>1H), 6,19 (с, 1H),<br>4,13-4,07 (м, 1H),<br>3,60-3,54 (м, 2H),<br>3,41-3,31 (м, 1H),<br>3,28 (с, 3H), 3,26-<br>3,22 (м, 1H), 3,11-<br>3,06 (м, 1H), 2,97-<br>2,94 (м, 1H), 2,80-<br>2,72 (м, 5H), 2,58<br>(с, 3H), 2,50-2,41<br>(м, 1H), 1,98-1,94<br>(м, 1H), 1,79-1,62<br>(м, 3H). | +++      |  | ++ |
| 253 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-1,2,3,4-  | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,53 (д, J=7,6 Гц,   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
|     | тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,23 (м, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,50-2,41 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,79-1,62 (м, 2H). |     |  |   |
| 254 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 3 H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,60-3,42 (м, 6H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,78-2,67 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,62 (шир. с,                                 | +++ |  | + |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 2H), 1,17-1,12 (м, 3H).   |          |  |    |
| 255 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 3 H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,60-3,43 (м, 6H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,16-1,13 (м, 3H). | +++      |  | +  |
| 256 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S)-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 460 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,16 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,69-3,58 (м, 4H), 2,99-2,95   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 1H), 2,87-2,85<br>(м, 2H), 2,59 (с,<br>3H), 1,93 (шир. с,<br>2H).   |          |  |     |
| 257 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R)-<br>4-амино-3,3-<br>дифторпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид        | 460 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,50 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,93 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,16 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 5,99<br>(с, 1H), 4,29-4,27<br>(м, 1H), 4,18-4,15<br>(м, 1H), 3,84-3,81<br>(м, 1H), 3,69-3,58<br>(м, 4H), 2,97-2,95<br>(м, 1H), 2,87-2,85<br>(м, 2H), 2,59 (с,<br>3H), 1,94 (шир. с,<br>2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 258 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(8R)-<br>8-амино-2-окса-6-<br>азаспиро[3.4]октан-6-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,01 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 5,91<br>(с, 1H), 4,83-4,81<br>(м, 1H), 4,48-4,37<br>(м, 3H), 4,31-4,21  | +++<br>+ |  | ++  |

|     |  |     |   |          |  |          |
|-----|--|-----|---|----------|--|----------|
|     |  |     | (м, 1H), 4,16-4,13<br>(м, 1H), 3,82-3,77<br>(м, 1H), 3,56-3,43<br>(м, 3H), 3,34-3,32<br>(м, 1H), 2,89-2,79<br>(м, 3H), 2,59 (с,<br>3H), 2,18 (шир. с,<br>2H).   |          |  |          |
| 259 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(8S)-<br>8-амино-2-окса-6-<br>азаспиро[3.4]октан-6-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 6,10 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 5,91<br>(с, 1H), 4,82-4,81<br>(м, 1H), 4,47-4,37<br>(м, 3H), 4,28-4,25<br>(м, 1H), 4,15-4,13<br>(м, 1H), 3,81-3,77<br>(м, 1H), 3,56-3,43<br>(м, 3H), 3,34-3,32<br>(м, 1H), 2,87-2,83<br>(м, 3H), 2,59 (с,<br>3H), 2,11 (шир. с,<br>2H). | +++<br>+ |  | ++       |
| 260 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,4R)-4-амино-2-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-                          | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,49 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,38-3,20 (м, 5H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,66-2,62 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,73-1,65 (м, 1H).   |          |  |     |
| 261 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,4S)-4-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17-6,14 (м, 1H), 5,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,65-2,51 | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 4H), 2,06-2,01<br>(м, 1H), 1,73-1,64<br>(м, 3H).  |          |  |     |
| 262 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2R,4R)-4-амино-2-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,32<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,49 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,19-6,17<br>(м, 1H), 5,99 (с,<br>1H), 4,28-4,25 (м,<br>1H), 4,15-4,12 (м,<br>1H), 3,82-3,75 (м,<br>2H), 3,53-3,51 (м,<br>3H), 3,27-3,24 (м,<br>4H), 3,04-3,01 (м,<br>1H), 2,85-2,81 (м,<br>2H), 2,58 (с, 3H),<br>2,20-2,17 (м, 1H),<br>2,10-1,90 (шир. с,<br>1H), 1,74-1,69 (м,<br>1H). | +++<br>+ |  | ++  |
| 263 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,4S)-4-амино-2-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,50 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,19 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,02<br>(с, 1H), 4,32-4,21  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | (м, 1H), 4,16-4,13<br>(м, 1H), 3,81-3,76<br>(м, 2H), 3,52-3,48<br>(м, 3H), 3,32-3,25<br>(м, 4H), 3,05-3,03<br>(м, 1H), 2,89-2,78<br>(м, 2H), 2,59 (с,<br>3H), 2,23-2,16 (м,<br>2H), 1,73-1,70 (м,<br>1H).  |          |  |          |
| 264 | (6aS,7aR)-N-[(3R)-6-<br>циано-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-<br>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-<br>карбоксамид | 475 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,27<br>(д, J=2,4 Гц, 1H),<br>8,14 (д, J=6,4 Гц,<br>1H), 7,84 (д, J=2,4<br>Гц, 1H), 6,63 (шир.<br>с, 1H), 6,32 (с, 1H),<br>4,31-4,24 (м, 2H),<br>4,10-4,06 (м, 1H),<br>3,63-3,60 (м 2H),<br>3,38-3,30 (м, 4H),<br>3,00-2,68 (м, 3H),<br>2,77-2,68 (м, 1H),<br>1,98-1,91(м, 3H),<br>1,76-1,67 (м, 3H),<br>0,96-0,90 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 265 | (6aR,7aS)-N-[(3R)-6-<br>циано-7-{3,8-<br>диазабицикло[3.2.1]октан-<br>3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-<br>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br>циклопропа[с]1,8-<br>нафтиридин-2-                | 475 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,27<br>(д, J=2,0 Гц, 1H),<br>8,14 (д, J=6,4 Гц,<br>1H), 7,84 (д, J=2,0<br>Гц, 1H), 6,63 (шир.<br>с, 1H), 6,28 (с, 1H),<br>4,29-4,23 (м, 2H),   | +++      |  | ++       |



|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     | карбоксамид  |     | 4,10-4,05 (м, 1H),<br>3,46-3,42 (м, 2H),<br>3,38-3,26 (м, 4H),<br>2,99-2,87 (м, 3H),<br>2,76-2,70 (м, 1H),<br>1,96-1,85 (м, 3H),<br>1,74-1,63 (м, 3H),<br>0,96-0,90 (м, 2H).  |     |  |    |
| 266 | 7-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-ацетамидо-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пирозин-6-карбоксамид | 496 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,65<br>(с, 1H), 8,13 (д,<br>J=7,2 Гц, 1H), 7,81<br>(д, J=7,6 Гц, 1H),<br>7,22 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,92 (с, 2H),<br>6,28 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 4,26 (шир. с,<br>1H), 4,15 (шир. с,<br>1H), 3,81-3,80 (м,<br>1H), 3,60-3,54 (м,<br>2H), 3,39-3,28(м, 5<br>H), 2,86-2,70 (м, 4<br>H), 2,66 (с, 3 H),<br>2,04-2,00 (м, 1 H),<br>1,90-1,83 (м, 1H),<br>1,82 (с, 3H). | ++  |  | +  |
| 267 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>этоксипирролидин-1-ил]-<br>1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид    | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,53 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,15 (шир.<br>с, 2H), 6,86 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,29  | +++ |  | ++ |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
|     |   |     | (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,87-3,85 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 3H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,89-2,72 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,97-1,95 (м, 1H), 1,77 (шир. с, 2H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).   |     |  |   |
| 268 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3R,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,86-3,85 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 3H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,88-2,68 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,97-1,95 (м, 1H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,58 (шир. с, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H). | +++ |  | + |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
| 269 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 453 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,57 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,20-7,16 (м,<br>3H), 6,21 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,15-4,11<br>(м, 1H), 3,73-3,72<br>(м, 1H), 3,53-3,33<br>(м, 7H), 3,00-2,94<br>(м, 1H), 2,82-2,68<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,02-1,98 (м,<br>1H), 1,90-1,82 (м,<br>1H), 1,62 (шир. с,<br>2H). | +++ |  | + |
| 270 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 453 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,20-7,16 (м,<br>3H), 6,21 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 4,16-4,11<br>(м, 1H), 3,75-3,74<br>(м, 1H), 3,52-3,34<br>(м, 7H), 3,02-2,96<br>(м, 1H), 2,82-2,68<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,08-1,79 (м,<br>4H).   | +++ |  | + |
| 271 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-   | 482 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30   | +   |  |   |

|     |   |     |   |    |  |  |
|-----|---|-----|---|----|--|--|
|     | (пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                                      |     | (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,77-3,69 (м, 3H), 3,56-3,52 (м, 1 H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,84-2,64 (м, 4H), 2,59 (с, 3 H), 2,04-1,98 (м, 1 H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,68 (шир. с, 2H), 1,11-1,10 (м, 6H). |    |  |  |
| 272 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,12 (шир., 1H), 3,79-3,70 (м, 3H), 3,57-3,53 (м, 1 H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,84-2,61 (м, 4H), 2,59 (с, 3 H), 2,01-1,83 (м, 4 H), 1,12-1,08 (м, 6H).      | ++ |  |  |
| 273 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-   | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,07  | +  |  |  |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     | метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | (с, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,83 (шир. с, 2H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,29-3,27 (м, 5H), 2,83-2,62 (м, 7H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 2H).   |          |  |    |
| 274 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,06 (с, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,54-3,42 (м, 3H), 3,29-3,26 (м, 5H), 2,83-2,72 (м, 6H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 2H). | ++       |  |    |
| 275 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05(с, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,07 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     |   |     | 3,78 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 1,53 (шир. с, 2H).  |          |  |     |
| 276 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07(с, 1H), 6,86 (с, 3H), 6,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,46-2,42 (м, 1H), 1,54 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 277 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин   | 518 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 7,66 (шир. с, 1H), 7,04   | +++<br>+ |  | ++  |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     | н-1-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид   |     | (с, 1Н), 6,87 (шир. с, 2Н), 6,10-6,06 (м, 1Н), 4,29-4,26 (м, 2Н), 3,93-3,91 (м, 1Н), 3,55-3,50 (м, 5Н), 3,32-3,27 (м, 4Н), 3,12-3,08 (м, 1Н), 2,89-2,87 (м, 1Н), 2,79-2,62 (м, 4Н), 2,54-2,52 (м, 3Н), 2,38-2,36 (м, 1Н), 2,15-2,07 (м, 1Н), 1,88-1,70 (м, 2Н).   |          |  |     |
| 278 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 518 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,65 (шир. с, 1Н), 7,04 (с, 1Н), 6,87 (шир. с, 2Н), 6,10-6,06 (м, 1Н), 4,29-4,24 (м, 2Н), 3,93-3,89 (м, 1Н), 3,58-3,49 (м, 3Н), 3,40-3,36 (м, 2Н), 3,29-3,23 (м, 4Н), 3,08-3,06 (м, 1Н), 2,89-2,87 (м, 1Н), 2,79-2,67 (м, 4Н), 2,54-2,52 (м, 3Н), 2,39-2,33 (м, 1Н), 1,88-1,70 (м, 1Н). | +++<br>+ |  | +++ |
| 279 | 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-4-амино-3-метокси-3-   | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1Н), 7,82 (шир.  | ++       |  | +   |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     | метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид  |     | с, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,92<br>(шир. с, 2H), 6,19<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,18-4,14 (м, 1H),<br>3,59-3,55 (м, 1H),<br>3,50-3,47 (м, 1H),<br>3,32-3,29 (м, 2H),<br>3,17 (с, 3H), 3,07-<br>3,04 (м, 1H), 2,84-<br>2,73 (м, 4H), 2,66<br>(с, 3H), 2,03-2,00<br>(м, 1H), 1,89-1,83<br>(м, 1H), 1,65 (шир.<br>с, 2H), 1,23 (с, 3H).   |     |  |    |
| 280 | 7-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-4-амино-3-<br>метокси-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,65<br>(с, 1H), 7,81 (шир.<br>с, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,92<br>(шир. с, 2H), 6,19<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,17-4,13 (м, 1H),<br>3,60-3,56 (м, 1H),<br>3,47-3,45 (м, 1H),<br>3,32-3,29 (м, 2H),<br>3,17 (с, 3H), 3,07-<br>3,03 (м, 1H), 2,84-<br>2,68 (м, 4H), 2,66<br>(с, 3H), 2,03-2,00<br>(м, 1H), 1,88-1,83<br>(м, 1H), 1,61 (br s,<br>2H), 1,23 (с, 3H). | ++  |  | +  |
| 281 | 3-амино-N-[(3R)-7-   | 468 | (ДМСО-d6, 400   | +++ |  | ++ |



|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | [(3S,4S)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                   |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,17-3,15 (м, 4H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,63 (шир. с, 2H), 1,23 (с, 3H). | +        |  |    |
| 282 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08-6,05 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,17-3,15 (м, 4H), 2,89-2,77 (м,                               | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | 3H), 2,59 (с, 3H),<br>1,58 (шир. с, 2H),<br>1,23 (с, 3H).  |          |  |     |
| 283 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,3R,4S)-4-амино-3-<br>метокси-2-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,49 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21 (шир.<br>с, 2H), 6,87 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,14<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>5,95 (с, 1H), 4,31-<br>4,26 (м, 1H), 4,16-<br>4,12 (м, 1H), 3,81-<br>3,77 (м, 1H), 3,66-<br>3,61 (м, 1H), 3,37-<br>3,32 (м, 6H), 3,09-<br>3,05 (м, 1H), 2,89-<br>2,78 (м, 2H), 2,59<br>(с, 3H), 1,83 (шир.<br>с, 2H), 1,29 (д,<br>J=8,0 Гц, 3H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 284 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2R,3S,4R)-4-амино-3-<br>метокси-2-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,21 (шир.<br>с, 2H), 6,87 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,14<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>5,95 (с, 1H), 4,30-<br>4,26 (м, 1H), 4,16-   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | 4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 6H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,88 (шир. с, 2H), 1,29 (д, J=8,0 Гц, 3H).   |     |  |   |
| 285 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-циклобутоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 493 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 3H), 6,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,11-3,09 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,23-2,16 (м, 2H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,51-1,41 (м, 1H). | +++ |  | + |
| 286 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-  | 469 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц,  | +++ |  | + |

|     |   |     |   |    |  |   |
|-----|---|-----|---|----|--|---|
|     | <p>b]пиридин-3-ил]-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |     | <p>1H), 7,05 (с, 1H),<br/>6,86 (шир. с, 2H),<br/>6,02 (д, J=8,4 Гц,<br/>1H), 4,30-4,26 (м,<br/>1H), 4,22-4,19 (м,<br/>1H), 3,97-3,92 (м,<br/>1H), 3,62-3,55 (м,<br/>2H), 3,42-3,40 (м,<br/>2H), 3,32 (с, 3H),<br/>3,30-3,29 (м, 4H),<br/>3,11-3,09 (м, 1H),<br/>2,84-2,81 (м, 2H),<br/>2,73 (с, 3H), 1,68<br/>(шир. с, 2H).</p>   |    |  |   |
| 287 | <p>3-амино-N-[(3R)-7-<br/>[(3S,4S)-3-амино-4-<br/>(пропан-2-<br/>илокси)пирролидин-1-<br/>ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-<br/>b]пиридин-3-ил]-6-<br/>метилтиено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 483 | <p>(ДМСО-d6, 400<br/>МГц) δ (м. д.): 8,31<br/>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br/>7,56 (д, J=8,0 Гц,<br/>1H), 7,31 (д, J=8,0<br/>Гц, 1H), 7,20-7,15<br/>(м, 3H), 6,22 (д,<br/>J=8,4 Гц, 1H), 4,14-<br/>4,03 (м, 2H), 3,71-<br/>3,69 (м, 1H), 3,62-<br/>3,59 (м, 1H), 3,50-<br/>3,45 (м, 1H), 3,30-<br/>3,28 (м, 2H), 3,14-<br/>3,10 (м, 1H), 2,81-<br/>2,68 (м, 4H), 2,58<br/>(с, 3H), 2,21-2,17<br/>(м, 2H), 2,07-<br/>1,95(м, 1H), 1,90-<br/>1,82 (м, 4H), 1,68-<br/>1,60 (м, 1H), 1,51-</p> | ++ |  | + |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 1,44 (м, 1H).  |          |  |    |
| 288 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                             | 424 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,10-1,90 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 289 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aS)-3а-метокси-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24-6,21 (м, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,63-3,61 (м,   | +++<br>+ |  |    |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 1H), 3,43-3,23 (м, 6H), 2,98-2,83 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,85-1,81 (м, 1H).   |          |  |    |
| 290 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aR)-3а-метокси-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24-6,21 (м, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,62-3,61 (м, 1H), 3,44-3,23 (м, 6H), 3,00-2,83 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 1H). | +++<br>+ |  |    |
| 291 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-3а-метокси-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,29 (шир. с, 1H), 4,16-4,14 (м,  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 4H), 3,14-3,10 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,92-2,80 (м, 4H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).  |          |  |    |
| 292 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-3а-метокси-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 4H), 3,14-3,09 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,94-2,80 (с, 4H), 2,68-2,58 (м, 5H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 293 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-ацетиамидо-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид          | 509 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,14 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,60 (шир. с, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (шир. с, 1H), 6,82 (шир. с,  | +++      |  | +  |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 2H), 6,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 5H), 2,83-2,73 (м, 7H), 2,51 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 4H).  |          |  |     |
| 294 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20-6,13 (м, 2H), 5,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,51-3,47(м, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,88 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 295 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-  | 474 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H),  | +++<br>+ |  | +++ |



|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20-6,04 (м, 2H), 5,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,51-3,32 (м, 4H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,91 (шир. с, 2H). |          |  |    |
| 296 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 5H), 3,43-3,34 (м, 5H), 2,97-2,92 (м, 3H), 2,81-2,61 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H).                   | +++      |  | +  |
| 297 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 3H),  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     |   |     | 3,60-3,55 (м, 2H),<br>3,43-3,35 (м, 5H),<br>2,97-2,92 (м, 3H),<br>2,81-2,72 (м, 4H),<br>2,66-2,61 (м, 1H),<br>2,58 (с, 3H), 2,18-<br>2,15 (м, 1H), 1,97-<br>1,89 (м, 1H).   |     |  |    |
| 298 | 7-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,65<br>(с, 1H), 7,81 (шир.<br>с, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H), 6,92<br>(шир. с, 2H), 6,20<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,16-4,11 (м, 1H),<br>3,60-3,37 (м, 5H),<br>3,28 (с, 3H), 3,22-<br>3,17 (м, 2H), 2,83-<br>2,72 (м, 4H), 2,65<br>(с, 3H), 2,42-2,38<br>(м, 1H), 2,02-1,87<br>(м, 2H), 1,58 (шир.<br>с, 2H). | ++  |  | +  |
| 299 | 7-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,65<br>(с, 1H), 7,81 (шир.<br>с, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,92<br>(шир. с, 2H), 6,20<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,16-4,14 (м, 1H),<br>3,60-3,37 (м, 5H),<br>3,28 (с, 3H), 3,21-  | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     |   |     | 3,16 (м, 2H), 2,83-2,72 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,43-2,38 (м, 1H), 2,02-1,80 (м, 2H), 1,56 (шир. с, 2H).  |     |  |    |
| 300 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 485 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,86-3,64 (м, 7H), 3,42 (с, 3H), 2,98-2,87 (м, 3H), 2,80-2,67 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H).                   | ++  |  | +  |
| 301 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 485 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,67-3,52 (м, 4H), 3,42-3,36 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,00-1,72 (м, 4H). | +   |  | +  |
| 302 | 3-амино-N-[(6R)-2-  | 485 | (DMCO-d6, 400  | +++ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     | [(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                   |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 4H), 3,41-3,35 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,83-2,73 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,03-1,72 (м, 4H).               |          |  |    |
| 303 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 485 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,42-3,35 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,83-2,72 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 4H). | ++       |  | +  |
| 304 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 450 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | Гц, 1H), 6,20-6,18 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,28-3,26 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,58-1,56 (м, 1H).   |          |  |     |
| 305 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 450 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 2H), 3,29-3,26 (м, 2H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 1,86-1,80 (м, 1H), 1,59-1,56 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 306 | 3-амино-N-[(3R)-7-{2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-  | 450 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H),  | +++<br>+ |  | ++  |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13-6,10 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,12-2,08 (с, 2H).  |          |  |    |
| 307 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(5S,9S)-9-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 3H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,19 (с, 1H), 3,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,92-2,79 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,92-1,85 | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | (м, 2H), 1,70-1,63<br>(м, 3H).  |          |  |     |
| 308 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(5R,9R)-9-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,48 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21 (с,<br>2H), 6,86 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 6,07 (д,<br>J=1,6 Гц, 1H), 5,86<br>(с, 1H), 4,27-4,25<br>(м, 1H), 4,15-4,12<br>(м, 1H), 3,81-3,72<br>(м, 3H), 3,43-3,40<br>(м, 1H), 3,19 (с,<br>1H), 3,09 (д, J=9,6<br>Гц, 1H), 2,94 (д,<br>J=2,8 Гц, 1H), 2,92-<br>2,79 (м, 2H), 2,59<br>(с, 3H), 2,22-2,15<br>(м, 1H), 1,92-1,85<br>(м, 2H), 1,70-1,63<br>(м, 3H). | +++      |  | ++  |
| 309 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(5S,9R)-9-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (д, J=7,6Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,21 (с,<br>2H), 6,86 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,06-<br>6,04(м, 1H), 5,85<br>(д, J=1,6 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 4,27-4,25 (м, 1H),<br>4,15-4,12 (м, 1H),<br>3,84-3,76 (м, 3H),<br>3,39-3,32 (м, 1H),<br>3,27-3,18 (м, 3H),<br>2,82-2,77 (м, 3H),<br>2,59 (с, 3H), 1,98-<br>1,89 (м, 4H), 2,56<br>(br, s, 2H).   |          |  |    |
| 310 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(5R,9S)-9-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21 (с,<br>2H), 6,86 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,06-<br>6,03(м, 1H), 5,85 (с,<br>1H), 4,29-4,27 (м,<br>1H), 4,15-4,12 (м,<br>1H), 3,85-3,76 (м,<br>3H), 3,39-3,32 (м,<br>1H), 3,28-3,17 (м,<br>3H), 2,85-2,77 (м,<br>3H), 2,59 (с, 3H),<br>1,98-1,89 (м, 4H),<br>2,56 (шир. с, 1H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 311 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-метокси-4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид     | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,20-7,13 (м,<br>3H), 6,24 (д, J=7,6  | +++      |  | +  |



|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,55-3,22 (м, 7H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H).  |          |  |    |
| 312 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,36 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,44-4,39 (м, 1H), 3,88-3,74 (м, 3H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,37-3,30 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,25-2,23 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 1H). | +++      |  | +  |
| 313 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-                          | 482 | (DMCO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с,  | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,46-3,35 (м, 4H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,60 (шир. с, 2H), 1,15-1,11 (м, 3H). |          |  |     |
| 314 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 4H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-3,05                           | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     |   |     | (м, 1H), 2,96-2,94<br>(м, 1H), 2,89-2,79<br>(м, 2H), 2,59 (с,<br>3H), 2,44-2,39 (м,<br>1H), 1,79 (шир. с,<br>2H), 1,15-1,11 (м,<br>3H).   |     |  |    |
| 315 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>метоксипиперидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.): 7,82 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 7,20<br>(д, J=8,4 Гц, 2H),<br>6,53 (д, J=8,8 Гц,<br>1H), 6,05 (шир. с,<br>2H), 5,52 (д, J=7,6<br>Гц, 1H), 4,46-4,42<br>(м, 1H), 4,31-4,23<br>(м, 2H), 3,49 (с,<br>3H), 3,13-3,08 (м,<br>2H), 2,98-2,89 (м,<br>4H), 2,77-2,61 (м,<br>5H), 2,26-2,14 (м,<br>2H), 1,97-1,85 (м,<br>1H), 1,84 (шир. с,<br>2H), 1,55-1,46 (м,<br>1H). | +++ |  | ++ |
| 316 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>метоксипиперидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.): 7,82 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 7,20<br>(д, J=8,4 Гц, 2H),<br>6,53 (д, J=8,4Гц,<br>1H), 6,06 (шир. с,<br>2H), 5,52 (д, J=7,6<br>Гц, 1H), 4,46-4,41<br>(м, 1H), 4,31-4,23   | +++ |  | +  |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,99-2,89 (м, 4H), 2,74-2,64 (м, 5H), 2,23-2,15 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,69 (шир. с, 2H), 1,54-1,46 (м, 1H).  |          |  |    |
| 317 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.): 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,34 (шир. с, 2H), 5,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,63-2,43 (м, 4H), 2,18-2,14 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 318 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.): 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,34 (шир. с, 2H), 5,71-5,69 (м,   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |  |     |  |   |
|-----|--|-----|--|-----|--|---|
|     |  |     | 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,65-2,61 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,18-2,14 (м, 1H), 1,61-1,58 (м, 1H).  |     |  |   |
| 319 | 7-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 481 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,78 (шир. с, 1H), 6,91 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,81-3,80 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,03-3,01 (м, 1H), 2,90-2,69 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 2,04-1,73 (м, 4H), 1,13-1,11 (м, 6H). | +++ |  | + |
| 320 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-  | 481 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H),   | +++ |  | + |

|     |  |     |   |    |  |   |
|-----|--|-----|---|----|--|---|
|     | ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,15(м, 3H), 6,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,79-3,63 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,13-1,07 (м, 6H).   |    |  |   |
| 321 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,13-4,12 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 3H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 4 H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1 H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,16-1,11 (м, 6 | ++ |  | + |

|     |  |     | Н).  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
| 322 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,94-3,93 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 3H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 4 H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,89-1,84 (м, 1 H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,18-1,12 (м, 6 H). | ++       |  | +   |
| 323 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид     | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,52 (шир. с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88-6,82 (м, 3H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 3H), 3,36-3,30 (м, 5H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,89-2,79 (м,   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     |   |     | 3H), 2,73 (с, 3H),<br>1,82 (шир. с, 2H),<br>1,17-1,13 (м, 3 H).   |     |  |    |
| 324 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>этоксипирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-4,6-<br>диметилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид            | 482 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 7,51<br>(шир. с, 1H), 7,05<br>(с, 1H), 6,88-6,82<br>(м, 3H), 6,08-6,06<br>(м, 1H), 5,89 (с,<br>1H), 4,30-4,26 (м,<br>1H), 4,15-4,12 (м,<br>1H), 3,85-3,77 (м,<br>2H), 3,62-3,45 (м,<br>3H), 3,36-3,32 (м,<br>5H), 3,23-3,19 (м,<br>1H), 2,89-2,78 (м,<br>3H), 2,73 (с, 3H),<br>1,62 (шир. с, 2H),<br>1,17-1,13 (м, 3 H). | +++ |  | ++ |
| 325 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-4-амино-3-<br>метокси-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>2H,3H,4H-пирано[2,3-<br>b]пиридин-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 469 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,54 (д, J=7,2 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,25-7,20<br>(м, 3H), 5,99 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 4,27-<br>4,22 (м, 1H), 4,21-<br>4,19 (м, 1H), 3,94<br>(т, J=10 Гц, 1H),<br>3,55-3,51 (м, 1H),<br>3,44-3,41 (м, 1H),<br>3,31-3,25 (м, 2H),<br>3,16 (с, 3H), 3,04-                    | +++ |  | +  |



|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     |   |     | 3,01 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,66 (шир. с, 2H), 1,23 (с, 3H).   |     |  |    |
| 326 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 469 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 3H), 5,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 4,21-4,19 (м, 1H), 3,94 (т, J=10 Гц, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,66 (шир. с, 2H), 1,23 (с, 3H). | +++ |  | +  |
| 327 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид       | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 2H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,32 (с,   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     |  |     | 3H), 3,27-3,17 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,99-2,95 (м, 1H), 2,80-2,67 (м, 5H), 2,58 (с, 3H), 2,17-2,12 (м, 1H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H).  |     |  |    |
| 328 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 3H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,34-3,23 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,81-2,67 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,20-2,15 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H). | ++  |  | +  |
| 329 | N-[(6S)-2-[(4aS,7aS)-4,4-дифтор-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-амино-6-                          | 499 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м,   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |     |  |   |
|-----|--|-----|--|-----|--|---|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 3H), 6,25 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,17-4,13<br>(м, 1H), 3,58-3,33<br>(м, 5H), 2,98-2,94<br>(м, 1H), 2,82-2,65<br>(м, 6H), 2,59 (с,<br>3H), 2,08-1,85 (м, 4<br>H).  |     |  |   |
| 330 | N-[(6S)-2-[(4aR,7aR)-4,4-<br>дифтор-октагидро-1H-<br>пирроло[3,4-b]пиридин-6-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 499 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22-7,16 (м,<br>2H), 6,25 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,17-4,13<br>(м, 1H), 3,58-3,33<br>(м, 5H), 2,98-2,94<br>(м, 1H), 2,82-2,65<br>(м, 6H), 2,59 (с,<br>3H), 2,08-1,85 (м, 4<br>H). | +++ |  | + |
| 331 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4S)-3-гидрокси-3-<br>метил-4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид     | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,18-7,16 (м,<br>3H), 6,18 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 4,82-4,78<br>(м, 1H), 4,14-4,11<br>(м, 1H), 3,60-3,53<br>(м, 1H), 3,29-3,24<br>(м, 2H), 3,17-3,13                               | +++ |  | + |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | (м, 1H), 2,90-2,87<br>(м, 1H), 2,81-2,68<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,33 (с, 3H),<br>2,01-1,97 (м, 1H),<br>1,90-1,81 (м, 1H),<br>1,68 (шир. с, 1H),<br>1,21 (с, 3H).   |          |  |     |
| 332 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4R)-3-гидрокси-3-<br>метил-4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,18-7,16 (м,<br>3H), 6,18 (д, J=8,8<br>Гц, 1H), 4,82-4,78<br>(м, 1H), 4,13-4,12<br>(м, 1H), 3,61-3,57<br>(м, 1H), 3,30-3,23<br>(м, 2H), 3,15-3,12<br>(м, 1H), 2,90-2,87<br>(м, 1H), 2,81-2,67<br>(м, 4H), 2,59 (с,<br>3H), 2,34 (с, 3H),<br>2,01-1,98 (м, 1H),<br>1,89-1,81 (м, 1H),<br>1,70 (шир. с, 1H),<br>1,21 (с, 3H). | +++      |  | +   |
| 333 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,3S,4S)-3-амино-4-<br>метокси-2-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-   | 468 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,48 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,21 (шир. с,  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,59-3,57 (м, 1H), 3,47-3,28 (м, 5H), 3,17-3,16 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,08 (шир. с, 2H), 1,20-1,18 (м, 3H).  |          |  |          |
| 334 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2S,3S,4R)-4-амино-3-<br>метокси-2-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,46-3,30 (м, 6H), 2,90-2,68(м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,79 (шир. с, 2H), 0,99-0,96(м, 3H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 335 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(2R,3R,4R)-3-амино-4-   | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33   | +++<br>+ |  | ++       |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     | метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид   |     | (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,50 (шир. с, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,21 (с, 2Н), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,12 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 5,93 (с, 1Н), 4,30-4,26 (м, 1Н), 4,15-4,13 (м, 1Н), 3,82-3,77 (м, 1Н), 3,58-3,56 (м, 1Н), 3,47-3,31 (м, 6Н), 3,17-3,15 (м, 1Н), 2,90-2,77 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 1,71 (шир. с, 2Н), 1,18 (д, J=6,4 Гц, 3Н). |          |  |    |
| 336 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,3R,4S)-4-амино-3-метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,50 (шир. с, 1Н), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,22 (с, 2Н), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,15-6,12 (м, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 4,30-4,26 (м, 1Н), 4,15-4,12 (м, 1Н), 4,04-4,00 (м, 1Н), 3,81-3,76 (м, 1Н), 3,42-3,35 (м, 6Н), 2,85-2,72 (м, 3Н), 2,59 (с, 3Н), 0,99-                           | +++<br>+ |  | ++ |

|     |  |     |   |          |  |    |
|-----|--|-----|---|----------|--|----|
|     |  |     | 0,96 (м, 3H).   |          |  |    |
| 337 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(8R)-8-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,87-3,69 (м, 4H), 3,53-3,48 (м, 2H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 1H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 338 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(8S)-8-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (DMCO-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,87-3,69 (м, 4H), 3,53-3,48   | +++      |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | (м, 2H), 3,32-3,30<br>(м, 1H), 2,90-2,79<br>(м, 2H), 2,58 (с,<br>3H), 2,10-2,01 (м,<br>1H), 1,89-1,80 (м,<br>2H), 1,66-1,60 (м,<br>1H).  |          |  |    |
| 339 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4R,8R)-8-амино-1-окса-<br>6-азаспиро[3.4]октан-6-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,51 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,23 (с,<br>2H), 6,87 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,07 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 5,87<br>(с, 1H), 4,44-4,34<br>(м, 2H), 4,29-4,25<br>(м, 1H), 4,15-4,12<br>(м, 1H), 3,80-3,75<br>(м, 1H), 3,59-3,56<br>(м, 1H), 3,40-3,38<br>(м, 1H), 3,23-3,20<br>(м, 1H), 2,89-2,81<br>(м, 2 H), 2,79-2,67<br>(м, 2 H), 2,63-2,56<br>(м, 5H), 1,95 (шир.<br>с, 2H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 340 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4S,8S)-8-амино-1-окса-<br>6-азаспиро[3.4]октан-6-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-                            | 466 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,51 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (с, 2H),  | +++<br>+ |  | ++ |



|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 6,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,42-4,36 (м, 2H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,59-3,57 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2 H), 2,74-2,67 (м, 2 H), 2,63-2,56 (м, 5H), 2,12 (шир. с, 2H).   |     |  |    |
| 341 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 6H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 3H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,15 (с, 3H). | +++ |  | ++ |
| 342 | 3-амино-N-[(6S)-2-   | 481 | (DMCO-d6, 400  | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     | [(3R,4R)-4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                   |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 5H), 3,20-3,15 (м, 2H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,04 (с, 3H). |     |  |    |
| 343 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 3H), 6,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 5H), 3,18-3,14 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 5H), 2,51                | +++ |  | ++ |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     |   |     | (с, 3H), 2,05-1,98<br>(м, 1H), 1,88-1,82<br>(м, 1H), 1,70-1,68<br>(м, 1H), 1,04 (с,<br>3H).   |     |  |    |
| 344 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4S)-4-амино-3-<br>(метоксиметил)-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 481 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,29<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,18-7,14<br>(м, 3H), 6,18 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 4,14-<br>4,12 (м, 1H), 3,62-<br>3,58 (м, 1H), 3,33-<br>3,27 (м, 4H), 3,25-<br>3,22 (м, 4H), 3,02-<br>2,97 (м, 1H), 2,81-<br>2,67 (м, 4H), 2,59<br>(с, 3H), 2,01-1,98<br>(м, 1H), 1,88-1,76<br>(м, 3H), 0,93 (с,<br>3H). | +++ |  | ++ |
| 345 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид              | 473 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,21 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,15 (шир.<br>с, 2H), 6,26 (д,<br>J=8,4 Гц, 2H),<br>4,14-4,11 (м, 1H),<br>3,68-3,64 (м, 1H),   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     |  |     | 3,54-3,45 (м, 3H),<br>3,29-3,23 (м, 1H),<br>2,83-2,67 (м, 5H),<br>2,58 (с, 3H), 2,02-<br>1,90 (м, 2H), 1,87-<br>1,82 (м, 1H).   |     |  |    |
| 346 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4S)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,30<br>(д, J=8,8 Гц, 1H),<br>7,56 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,21 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,15 (с,<br>2H), 6,26 (д, J=7,6<br>Гц, 2H), 4,15-4,12<br>(м, 1H), 3,67-3,64<br>(м, 1H), 3,54-3,48<br>(м, 3H), 3,29-3,23<br>(м, 1H), 2,81-2,67<br>(м, 5H), 2,58 (с,<br>3H), 1,98-1,90 (м,<br>1H), 1,87-1,82 (м,<br>2H). | +++ |  | ++ |
| 347 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,57 (шир. с, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,22 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,16 (шир.<br>с, 2H), 6,34-6,05 (м,<br>2H), 4,16-4,12 (м,<br>1H), 3,67-3,30 (м,<br>4H), 3,05-3,01 (м,  | +++ |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     |  |     | 1H), 2,83-2,73 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,02-1,81 (м, 4H).   |     |  |    |
| 348 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 483 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,56 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 6,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,94 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,48-3,37 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 1,69 (шир. с, 2H). | +++ |  | +  |
| 349 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 483 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,56 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,94 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,59-3,51  | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | (м, 2H), 3,48-3,37 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,69 (шир. с, 2H).  |          |  |          |
| 350 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-гидрокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 454 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10-6,08 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,06-5,05 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 2H), 3,01-2,96 (м, 3H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). | +++      |  | ++       |
| 351 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(7R)-7-амино-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид    | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,96 (д, J=8,4   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |  |     |  |          |  |     |
|-----|--|-----|--|----------|--|-----|
|     |  |     | Гц, 1H), 6,61-6,59 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,16-5,12 (м, 2H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H), 1,69 (шир. с, 2H).   |          |  |     |
| 352 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(7S)-7-амино-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,15-5,13 (м, 2H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,84-3,82 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 1H), 2,21-2,17 (м, | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 1H), 1,75 (шир. с, 2H).  |          |  |    |
| 353 | N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 435 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,76 (с, 1H), 8,47-8,44 (м, 2H), 7,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,17 (шир. с, 1H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,37-3,30 (м, 4H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H). | ++       |  | +  |
| 354 | 3-амино-N-[(6S)-2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 463 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 7,61 (шир. с, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 6,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,48-3,47 (м, 2H), 2,82-2,68 (м, 10H),   | +++<br>+ |  | ++ |



|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     |  |     | 2,49 (с, 3H), 2,00-1,80 (м, 2 H), 1,66-1,58 (м, 4 H).   |     |  |    |
| 355 | 5-хлор-N-[(3R)-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид     | 503 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 9,14 (шир. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,38-6,34 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 3H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 2H), 3,08-3,04 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,82-2,80 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,67-1,66 (м, 2H), 1,50-1,47 (м, 3H). | +++ |  | ++ |
| 356 | 5-хлор-N-[(3R)-8-циано-7-{3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид | 510 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 9,19 (шир. с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,50 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 3H), 4,41-4,38 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 4H), 1,90-1,89 (м, 2H), 1,65-1,63 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 3H).               | ++  |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
| 357 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(1,1-дифторэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 503 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 6,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 4H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 4H), 1,70 (шир. с, 2H). | +++ |  | ++ |
| 358 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(1,1-дифторэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 503 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 6,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,69-4,64 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 4H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 6H).                    | ++  |  | +  |
| 359 | (6aS,7aR)-N-[(2S)-6-{3,8-  | 498 | (ДМСО-d6, 400   | +   |  | +  |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | <p>диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-(дифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p>                          |     | <p>МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,29 (с, 1Н), 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,49-7,22 (м, 1Н), 7,05 (д, J=10,8 Гц, 1Н), 6,57 (с, 1Н), 4,18-4,10 (шир. с, 1Н), 3,59-3,50 (м, 5Н), 3,24-3,16 (м, 1Н), 3,07-2,86 (м, 4Н), 2,67-2,58 (м, 3Н), 2,08-1,93 (м, 2Н), 1,88-1,86 (м, 2Н), 1,80-1,68 (м, 4Н), 0,96-0,90 (м, 2Н)</p>               |          |  |    |
| 360 | <p>(6aR,7aS)-N-[(2S)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-(дифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p> | 498 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,29 (с, 1Н), 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,50-7,22 (м, 1Н), 7,05 (д, J=10,8 Гц, 1Н), 6,57 (с, 1Н), 4,18-4,10 (шир. с, 1Н), 3,50-3,40 (м, 5Н), 3,21-3,16 (м, 1Н), 3,07-2,88 (м, 4Н), 2,68-2,58 (м, 3Н), 2,04-1,93 (м, 2Н), 1,89-1,87 (м, 2Н), 1,80-1,70 (м, 4Н), 0,96-0,90 (м, 2Н)</p> | +++<br>+ |  | ++ |
| 361 | <p>(6aS,7aR)-N-[(2R)-6-{3,8-</p>  | 498 | <p>(ДМСО-d6, 400</p>   | +        |  | +  |

|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     | <p>диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-(дифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p>                          |     | <p>МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,29 (с, 1Н), 8,18 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,50-7,22 (м, 1Н), 7,05 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 4,18-4,10 (шир. с, 1Н), 3,55-3,35 (м, 5Н), 3,23-3,16 (м, 1Н), 3,07-2,88 (м, 4Н), 2,68-2,58 (м, 3Н), 2,10-1,88 (м, 4Н), 1,82-1,71 (м, 4Н), 0,95-0,92 (м, 2Н)</p>                |     |  |    |
| 362 | <p>(6aR,7aS)-N-[(2R)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-(дифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-5Н,6Н,6аН,7Н,7аН-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p> | 498 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,29 (м, 1Н), 8,19 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,49-7,22 (м, 1Н), 7,05 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 4,18-4,10 (шир. с, 1Н), 3,53-3,43 (м, 5Н), 3,21-3,17 (м, 1Н), 3,07-2,90 (м, 4Н), 2,65-2,62 (м, 3Н), 2,04-1,88 (м, 4Н), 1,76-1,71 (м, 4Н), 0,96-0,92 (м, 2Н).</p> | ++  |  | ++ |
| 363 | <p>3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(трифторметил)пирролид</p>  | 491 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) <math>\delta</math> (м. д.): 8,29 (д, J=8,0 Гц, 1Н),</p>   | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | ин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 3H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,83-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,17-1,80 (м, 4H).   |          |  |    |
| 364 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 491 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (шир. с, 2H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,77-3,65 (м, 3H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 3,01-2,89 (м, 1H), 2,84-2,70 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,08-1,83 (м, 4H). | +++      |  | +  |
| 365 | 7-амино-N-[(6S)-2-[(8R)-8-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-  | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,81 (шир.   | +++<br>+ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     | 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид   |     | с, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1 H), 4,47-4,38 (м, 3H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,03-1,83 (м, 4 H).  |          |  |     |
| 366 | 7-амино-N-[(6S)-2-[(8S)-8-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,65 (с, 1H), 7,81 (шир. с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1 H), 4,47-4,38 (м, 3H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,05-1,83 (м, 4 H). | ++       |  | +   |
| 367 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R,5S)-9,9-дифтор-2,7-диазабицикло[3.3.1]нонан  | 499 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H),   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |   |          |  |     |
|-----|--|-----|---|----------|--|-----|
|     | -7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,62 (шир. с, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,42-2,40 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H).   |          |  |     |
| 368 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(1S,5R)-9,9-дифтор-2,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 499 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,38-4,35 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 4H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,42-2,39 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 369 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                       | 424 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,8  | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |    |  |    |
|-----|---|-----|--|----|--|----|
|     |   |     | Гц, 1H), 6,10 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,86 (шир. с, 2H), 1,71-1,68 (м, 1H).   |    |  |    |
| 370 | N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,32-6,07 (м, 2H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,90-2,88 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 3H), 1,90-1,84 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, | ++ |  | ++ |



|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | 3H)   |     |  |   |
| 371 | N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид        | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,31-6,10 (м, 2H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,90-2,88 (м, 1H), 2,81-2,79 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,52-2,50 (м, 1H), 2,06-1,85 (м, 4H), 1,41-1,38 (м, 3H) | ++  |  | + |
| 372 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(дифторметил)-4-ацетамидопирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 515 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32-8,29 (м, 2H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,36-6,07 (м, 2H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,43-3,38 (м, 1H), 3,21-3,17   | +++ |  | + |

|     |  |     |   |          |  |   |
|-----|--|-----|---|----------|--|---|
|     |  |     | (м, 1H), 2,83-2,69 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 4H)  |          |  |   |
| 373 | 3-амино-N-[(3R)-7-[3-амино-3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 454 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,38-3,36 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,17(шир. с, 2H) | +++<br>+ |  |   |
| 374 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S)-3-(диформетил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,20-5,91 (м, 1H), 4,22-4,10   | +++      |  | + |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
|     |   |     | (м, 2H), 3,95-3,92<br>(м, 1H), 3,14-3,04<br>(м, 2H), 2,86-2,69<br>(м, 7H), 2,59 (с,<br>3H), 2,02-1,99 (м,<br>1H), 1,91-1,84 (м,<br>1H)  |     |  |   |
| 375 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R)-<br>3-<br>(дифторметил)пиперазин-<br>1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид                        | 473 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,60 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32-7,26 (м,<br>2H), 7,17 (шир. с,<br>2H), 6,65 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 6,12-5,84<br>(м, 1H), 4,16-4,12<br>(м, 2H), 3,90-3,87<br>(м, 1H), 3,00-2,97<br>(м, 2H), 2,85-2,61<br>(м, 7H), 2,59 (с,<br>3H), 2,02-1,99 (м,<br>1H), 1,91-1,80 (м,<br>1H) | +++ |  | + |
| 376 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4R)-3-(дифторметил)-<br>4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 487 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,60 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,23-7,17<br>(м, 3H), 6,32-6,17<br>(м, 2H), 4,17-4,10<br>(м, 1H), 3,64-<br>3,61(м, 1H), 3,55-<br>3,53 (м, 1H), 3,46-  | +++ |  | + |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
|     |   |     | 3,43 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 2H), 2,83-2,70 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H)  |     |  |   |
| 377 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 487 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 6,32-6,18 (м, 2H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 2H), 2,83-2,69 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H) | +++ |  | + |
| 378 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид     | 475 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,23 (шир. с, 2H), 6,34-6,05 (м, 2H), 4,30-4,20 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,64-3,46 (м,   | +++ |  |   |

|     |   |     |  |     |  |   |
|-----|---|-----|--|-----|--|---|
|     |   |     | 3H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 1H), 1,86 (шир. с, 2H)   |     |  |   |
| 379 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 475 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 4H), 6,34-6,05 (м, 2H), 4,30-4,20 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,64-3,47 (м, 3H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 1H), 1,86 (шир. с, 2H) | ++  |  |   |
| 380 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,34-6,06 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,84-2,62 (м,                                      | +++ |  | + |

|     |   |     |  |    |  |   |
|-----|---|-----|--|----|--|---|
|     |   |     | 4H), 2,59 (с, 3H),<br>2,00-1,83 (м, 4H).   |    |  |   |
| 381 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиназолин-6-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>8,09 (с, 1H), 7,64<br>(д, J=7,6 Гц, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,18 (шир. с,<br>2H), 6,34-6,06 (м,<br>1H), 4,15-4,10 (м,<br>1H), 3,79-3,67 (м,<br>2H), 3,52-3,47 (м,<br>2H), 3,16-3,12 (м,<br>1H), 2,84-2,62 (м,<br>4H), 2,59 (с, 3H),<br>2,00-1,83 (м, 4H). | ++ |  | + |
| 382 | 3-амино-N-[(6R)-2-<br>[(3S,4R)-3-амино-4-<br>(дифторметил)пирролиди<br>н-1-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиназолин-6-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 474 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>8,09 (с, 1H), 7,64<br>(д, J=7,6 Гц, 1H),<br>7,31 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,18 (шир. с,<br>2H), 6,34-6,05 (м,<br>1H), 4,14-4,10 (м,<br>1H), 3,80-3,67 (м,<br>2H), 3,52-3,45 (м,<br>2H), 3,16-3,12 (м,<br>1H), 2,85-2,62 (м,<br>4H), 2,59 (с, 3H),<br>2,01-1,83 (м, 4H)  | ++ |  | + |
| 383 | 3-амино-N-[(6R)-2-<br>[(3R,4S)-3-амино-4-   | 474 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31   | +  |  | + |

|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     | (дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                                  |     | (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,35-6,06 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,85-2,62 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,81 (м, 4H)  |     |  |    |
| 384 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31(д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,65-4,46 (м, 2H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 2H), 3,30-3,18 (м, 2H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 2H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H) | +++ |  | ++ |
| 385 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-   | 455 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H),   | +++ |  | +  |

|     |   |     |   |     |  |    |
|-----|---|-----|---|-----|--|----|
|     | 1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31(д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,67-4,47 (м, 2H), 4,13-4,12 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,30-3,17 (м, 2H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H)                 |     |  |    |
| 386 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 453 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,84-4,83 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 3H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 1,98-1,77 (м, 5H), 1,70-1,63 (м, 1H) | +++ |  | ++ |
| 387 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 453 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=7,6 Гц, 1H),  | +++ |  | +  |



|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     | ин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 3H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 1,98-1,82 (м, 5H), 1,70-1,63 (м, 1H)   |     |  |    |
| 388 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,70-3,60 (м, 3H), 2,90-2,74 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 5H), 2,27-2,22 (м, 4H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H) | +++ |  | ++ |
| 389 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин   | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H),   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     | н-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 3H), 2,91-2,74 (м, 4H), 2,59-2,51 (м, 5H), 2,26-2,22 (м, 4H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H)   |    |  |   |
| 390 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S,9S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 5H), 1,72-1,65 (м, 1H). | ++ |  | + |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
| 391 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S,9R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (м, 3H), 2,00-1,80 (м, 8H).   | +++ |  | ++ |
| 392 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R,9R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,59 (м, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, | ++  |  | +  |

|     |   |     |   |     |  |   |
|-----|---|-----|---|-----|--|---|
|     |   |     | 3H), 1,72-1,68 (м, 1H).   |     |  |   |
| 393 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R,9S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 3H), 6,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 4H), 2,59 (м, 3H), 1,98-1,86 (м, 8H).                | +++ |  | + |
| 394 | N-[(6S)-2-[(3aR,6aS)-3-амино-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 465 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 5H), 3,30-3,24 (м, 3H), 2,88-2,69 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,91- | +++ |  | + |

|     |  |     |   |     |  |    |
|-----|--|-----|---|-----|--|----|
|     |  |     | 1,80 (м, 1H)  |     |  |    |
| 395 | N-[(6S)-2-[(3aS,6aR)-3-амино-гексагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 465 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,66-3,54 (м, 5H), 3,31-3,23 (м, 3H), 2,84-2,69 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,09-1,94 (м, 3H), 1,91-1,80 (м, 1H) | +++ |  | ++ |
| 396 | 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(1R,5S,9r)-9-амино-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 3H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,29-4,22 (м, 2H), 4,19-4,06 (м, 3H), 3,51 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,14-3,05 (м, 3H), 2,83-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,17 (шир. с, 2H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,89-            | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     |   |     | 1,82 (м, 1H), 1,61-1,59 (м, 2H)  |     |  |    |
| 397 | 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(1R,5S,9s)-9-амино-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 6,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,16-4,03 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 4H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,34-3,33 (м, 2H), 3,16 (с, 1H), 2,83-2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,76-1,74 (м, 2H) | +++ |  | ++ |
| 398 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(7R)-7-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид           | 465 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 6,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,99-3,81 (м, 4H), 3,52-3,40 (м, 3H), 2,82-2,69 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 1H), 1,98-1,79   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | (м, 4H)  |          |  |    |
| 399 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(7S)-7-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 465 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 6,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 4,02-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 4H), 3,53-3,40 (м, 2H), 2,82-2,69 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 1H), 1,98-1,80 (м, 3H), 1,70 (шир. с, 2H) | +++<br>+ |  | ++ |
| 400 | N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид  | 449 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,69 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 5H), 3,28 (с, 3H), 3,23-3,18 (м, 2H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,80-2,77 (м,   | ++       |  | +  |

|     |   |     |  |    |  |   |
|-----|---|-----|--|----|--|---|
|     |   |     | 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,59 (шир. с, 2H), 1,41-1,38 (м, 4H)  |    |  |   |
| 401 | N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 449 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,60-3,35 (м, 5H), 3,28 (с, 3H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 1H), 2,78-2,77 (м, 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,55 (шир. с, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H) | ++ |  | + |
| 402 | 1-этил-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-                                       | 449 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,69 (д, J=3,6 Гц,   | ++ |  | + |



|     |  |     |  |   |  |  |
|-----|--|-----|--|---|--|--|
|     | 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид   |     | 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 4,22-4,18 (м, 1H), 3,78-3,77 (м, 1H), 3,54-3,22 (м, 7H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,88-2,87 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H)   |   |  |  |
| 403 | N-[(6S)-2-[(8R)-8-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 447 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,77 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,68 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81(д, J=6,0 Гц, 1H), 4,47-4,30 (м, 5H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,48-3,36 (м, 3H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,92-2,73 (м, 4H), 2,08-2,02 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,41- | + |  |  |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     |  |     | 1,38 (м, 3H)   |     |  |    |
| 404 | N-[(6S)-2-[(8S)-8-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид       | 447 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,76 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 7,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81(д, J=6,0 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 5H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,73-3,57 (м, 2H), 3,50-3,37 (м, 3H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,92-2,68 (м, 4H), 2,08-2,02 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 3H) | ++  |  | +  |
| 405 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5S)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 3H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,85-3,49 (м, 4H), 3,30-3,28 (м, 3H), 2,77-2,70 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,23-2,15 (м, 2H), 2,08-1,84   | +++ |  | ++ |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | (м, 5H), 1,76-1,68<br>(м, 1H)   |     |  |   |
| 406 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(4S,5R)-4-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,58 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,21-7,17<br>(м, 3H), 6,23 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 4,15-<br>4,09 (м, 1H), 3,83-<br>3,47 (м, 4H), 3,31-<br>3,22 (м, 3H), 2,81-<br>2,69 (м, 4H), 2,59<br>(с, 3H), 2,23-2,17<br>(м, 2H), 2,01-1,81<br>(м, 5H), 1,73-1,68<br>(м, 1H)              | ++  |  | + |
| 407 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(4S,5S)-4-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,58 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,20-7,17<br>(м, 3H), 6,22 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 4,18-<br>4,09 (м, 1H), 3,82-<br>3,79 (м, 1H), 3,71-<br>3,66 (м, 1H), 3,53-<br>3,48 (м, 1H), 3,34-<br>3,25 (м, 4H), 2,80-<br>2,64 (м, 4H), 2,59<br>(с, 3H), 2,20-2,07<br>(м, 3H), 2,03-1,97 | +++ |  | + |

|     |   |     |  |          |  |   |
|-----|---|-----|--|----------|--|---|
|     |   |     | (м, 1H), 1,89-1,76<br>(м, 3H), 1,70-<br>1,62(м, 1H)  |          |  |   |
| 408 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(4R,5R)-4-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид    | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,58 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,20-7,17<br>(м, 3H), 6,22 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H), 4,18-<br>4,09 (м, 1H), 3,84-<br>3,79 (м, 1H), 3,71-<br>3,66 (м, 1H), 3,54-<br>3,50 (м, 1H), 3,34-<br>3,25 (м, 4H), 2,76-<br>2,68 (м, 4H), 2,59<br>(с, 3H), 2,18-2,07<br>(м, 2H), 2,03-1,98<br>(м, 2H), 1,86-1,76<br>(м, 2H), 1,70-1,64<br>(м, 1H) | +++      |  | + |
| 409 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4R,5S)-4-амино-1-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,51 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,32 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,23-7,17<br>(м, 2H), 6,87 (д,<br>J=8,0 Гц, 1H), 6,11<br>(д, J=6,8 Гц, 1H),<br>5,92 (с, 1H), 4,28-<br>4,26 (м, 1H), 4,15-<br>4,13 (м, 1H), 3,82-   | +++<br>+ |  |   |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     |   |     | 3,68 (м, 3H), 3,54-3,52 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 3H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H)   |          |  |  |
| 410 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5R)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 2H), 3,69-3,67 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 3H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,17-2,12 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 3H), 1,70-1,63 (м, 1H) | +++<br>+ |  |  |
| 411 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5S)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-   | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H),   | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |  |  |  |
|-----|---|-----|--|--|--|--|
|     | ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,22 (шир. с, 2Н), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,11-6,08 (м, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 4,31-4,23 (м, 1Н), 4,15-4,12 (м, 1Н), 3,84-3,76 (м, 2Н), 3,71-3,65 (м, 2Н), 3,41-3,20 (м, 3Н), 3,04-3,02 (м, 1Н), 2,85-2,81 (м, 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,17-2,11 (м, 2Н), 1,81-1,63 (м, 2Н)          |  |  |  |
| 412 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,24-6,22 (м, 1Н), 6,07 (с, 1Н), 4,46-4,44 (м, 1Н), 4,25-4,22 (м, 1Н), 4,05-3,95 (м, 1Н), 3,94-3,90 (м, 2Н), 3,61 (д, J=10,4 Гц, 1Н), 3,54-3,52 (м, 1Н), 3,41-3,33 (м, 2Н), 3,24 (д, J=10,4 Гц, 1Н), 2,97-2,95 (м, 1Н), |  |  |  |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 2,88-2,86 (м, 1H),<br>2,65 (с, 3H), 2,49-<br>2,41 (м, 1H), 2,07-<br>2,02 (м, 2H), 1,99-<br>1,90 (м, 1H)   |          |  |    |
| 413 | 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-<br>7-[(1R)-1-метил-9-окса-<br>3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 498 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,59 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,24 (шир. с,<br>2H), 6,46 (д, J=14,8<br>Гц, 1H), 6,24 (с,<br>1H), 4,32-4,28 (м,<br>1H), 4,20-4,17 (м,<br>1H), 3,89-3,84 (м,<br>1H), 3,79-3,63 (м,<br>3H), 3,00-2,85 (м,<br>5H), 2,79-2,61 (м,<br>3H), 2,55 (с, 3H),<br>0,99 (с, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 414 | 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-<br>7-[(1S)-1-метил-9-окса-<br>3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 498 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,59 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,24 (шир. с,<br>2H), 6,46 (д, J=14,8<br>Гц, 1H), 6,24 (с,<br>1H), 4,29-4,27 (м,<br>1H), 4,20-4,17 (м,<br>1H), 3,89-3,84 (м,<br>1H), 3,78-3,64 (м,<br>3H), 3,00-2,85 (м,  | +++      |  | ++ |

|     |  |     |  |          |  |    |
|-----|--|-----|--|----------|--|----|
|     |  |     | 5H), 2,79-2,61 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 0,99 (с, 3H).   |          |  |    |
| 415 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 490 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 6,03 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,88-3,83 (м, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 5H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,59 (с, 3H). | +++<br>+ |  | ++ |
| 416 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 490 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 5,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,42-3,15(м, 5H), 2,81-2,78 (м,  | +++<br>+ |  | ++ |



|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     |   |     | 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).  |     |  |    |
| 417 | 3-амино-N-[(2S)-7,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 458 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (шир., 2H), 6,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,00-2,75 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,43 (с, 3H) 2,41 (шир. с, 1H) 1,98-1,96 (м, 1H), 1,81-1,71 (с, 1H). | +++ |  | +  |
| 418 | 3-амино-N-[(2R)-7,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 458 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (шир., 2H), 6,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,00-2,75 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,59 (с, 3H) 1,98-1,96 (м, 1H), 1,81-1,71 (с, 1H).                   | +++ |  | ++ |
| 419 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(2R,3R)-3-амино-2-(метоксиметил)пирролиди  | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0Гц,   | +++ |  | +  |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     | н-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | 1H),7,60 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H),7,17 (шир. с, 2H), 6,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,52-3,40 (м, 4H),3,34(с, 3H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H),1,68-1,65 (м, 1H) |          |  |     |
| 420 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(2S,3S)-3-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0Гц, 1H),7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H),7,17 (шир. с, 2H), 6,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 4H),3,28(с, 3H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,06-   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     |  |     | 2,02 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 1H)   |     |  |    |
| 421 | N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,76 (с, 1H), 8,46-8,45 (м, 2H), 7,68 (шир. с, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,4, 3,2 Гц, 2H), 4,22-4,18 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 3H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 3,06-2,89 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 3H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,39(т, J=8,4 Гц, 3H) | +++ |  | ++ |
| 422 | N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,76 (с, 1H), 8,46-8,45 (м, 2H), 7,68 (шир. с, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=3,6Гц, 1H), 6,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,4, 3,2 Гц, 2H),   | ++  |  | +  |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 4,22-4,18 (м, 1H),<br>3,77-3,68 (м, 3H),<br>3,47-3,43 (м,<br>1H),3,11-3,07 (м,<br>1H), 3,01-2,89 (м,<br>2H), 2,82-2,78 (м,<br>2H), 2,72-2,70 (м,<br>1H),2,12-2,06 (м,<br>1H), 1,96-1,82 (м,<br>3H), 1,39(т,<br>J=8,4Гц, 3H)   |          |  |    |
| 423 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(фторметил)пирролидин-<br>1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 456 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,32<br>(д, J=8,0 Гц,<br>1H),7,50 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,22 (шир.<br>с, 2H), 6,87 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 6,09<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>5,90 (с, 1H), 4,80-<br>4,45 (м, 2H), 4,27-<br>4,21 (м, 1H), 4,15-<br>4,10 (м, 1H), 3,81-<br>3,76 (м,1H), 3,61-<br>3,60 (м, 1H), 3,34-<br>3,32 (м, 1H), 3,28-<br>3,26 (м, 1H), 3,16-<br>3,12 (м, 1H), 2,97-<br>2,95 (м, 1H), 2,89-<br>2,82 (м, 2H), 2,59-<br>2,57 (м, 4H), 1,89<br>(шир. с, 2H) | +++<br>+ |  |    |
| 424 | 3-амино-N-[(3R)-7-  | 456 | (ДМСО-d6, 400   | +++      |  | ++ |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     | [(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                                 |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,81-4,46 (м, 2H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,61-3,60 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,59-2,57 (м, 4H), 1,86 (шир. с, 2H) | +        |  |  |
| 425 | N-[(3R)-7-[(3aS,6R,6aS)-6-амино-гексагидро-2H-фууро[3,2-b]пиррол-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,36-4,25 (м, 2H), 4,16-4,15 (м, 2H), 3,83-3,78 (м,   | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |    |
|-----|---|-----|---|----------|--|----|
|     |   |     | 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,80(шир. с, 2H)   |          |  |    |
| 426 | N-[(3R)-7-[(3aR,6S,6aR)-6-амино-гексагидро-2H-фуоро[3,2-b]пиррол-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 466 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,36-4,25 (м, 2H), 4,16-4,13 (м, 2H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,76(шир. с, 2H) | +++<br>+ |  |    |
| 427 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-   | 467 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4  | +++      |  | ++ |

|     |  |     |  |     |  |    |
|-----|--|-----|--|-----|--|----|
|     | тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | Гц, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H),7,16<br>(шир. с, 2H), 6,21<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,17-4,10 (м, 1H),<br>3,78-3,75 (м, 1H),<br>3,52-3,48 (м, 1H),<br>3,17-3,13 (м, 4H),<br>3,09-3,06 (м, 1H),<br>2,99-2,95 (м, 1H),<br>2,82-2,68 (м, 4H),<br>2,59 (с, 3H), 2,03-<br>2,00 (м, 1H), 1,92-<br>1,84 (м, 1H),1,61<br>(шир. с, 2H),1,25<br>(с, 3H)   |     |  |    |
| 428 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(3S,4R)-4-амино-3-<br>метокси-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 467 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц,<br>1H),7,58 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,18 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H),7,16<br>(шир. с, 2H), 6,21<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,17-4,10 (м, 1H),<br>3,80-3,77 (м, 1H),<br>3,53-3,49 (м, 1H),<br>3,18-3,14 (м, 4H),<br>3,08-3,05 (м, 1H),<br>2,98-2,93 (м, 1H),<br>2,82-2,68 (м, 4H),<br>2,59 (с, 3H), 2,03-<br>2,00 (м, 1H), 1,92- | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     |   |     | 1,84 (м, 1H), 1,61 (шир. с, 2H), 1,25 (с, 3H)  |          |  |     |
| 429 | 3-амино-N-[(6S)-2-{7-амино-3,3-диоксо-3λ <sup>6</sup> -тиа-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 527 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,62 (шир. с, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,17 (шир. с, 2H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,31-5,25 (м, 2H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 3H), 3,11-3,06 (м, 2H), 2,88-2,63 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,27-2,18 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 3H) | +++<br>+ |  | +++ |
| 430 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                      | 479 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,56-3,45 (м, 4H), 3,34-3,23 (м, 2H), 3,10-3,07 (м,  | +++      |  | +   |



|     |  |     |   |          |  |   |
|-----|--|-----|---|----------|--|---|
|     |  |     | 1H), 2,80-2,71 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,18-2,14 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,58-1,54 (м, 1H)   |          |  |   |
| 431 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R,9S)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,56-3,45 (м, 4H), 3,34-3,23 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,18-2,14 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,71 (шир. с, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H) | +++      |  | + |
| 432 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5S,9S)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-                               | 480 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир.   | +++<br>+ |  |   |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид   |     | с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 3H), 3,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,17-3,15 (м, 1H), 3,03-3,01 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,59 (м, 3H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 1H) |          |  |  |
| 433 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9S)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,81-3,73 (м, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H),                                | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |     |  |    |
|-----|---|-----|--|-----|--|----|
|     |   |     | 3,12-3,10 (м, 1H),<br>2,92-2,81 (м, 1H),<br>2,85-2,78 (м, 2H),<br>2,59 (с, 3H), 1,88-<br>1,83 (м, 1H), 1,74-<br>1,68 (м, 3H)   |     |  |    |
| 434 | N-[(6S)-2-[(3aR,6aS)-3а-<br>метокси-<br>октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,30<br>(д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,57 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,21 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H) 7,15<br>(шир. с, 2H), 6,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,14-4,08 (м, 1H),<br>3,65-3,53 (м, 3H),<br>3,46-3,43 (м, 1H),<br>3,27-3,18 (м, 5H),<br>2,99-2,91 (м, 2H),<br>2,82-2,69(м, 4H),<br>2,58 (с, 3H), 2,04-<br>1,99 (м, 2H), 1,90-<br>1,82 (м, 2H) | +++ |  | +  |
| 435 | N-[(6S)-2-[(3aS,6aR)-3а-<br>метокси-<br>октагидропирроло[2,3-<br>с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,29<br>(д, J=8. 4Гц,<br>1H), 7,57 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,21 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H) 7,15<br>(шир. с, 2H), 6,31<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,14-4,08 (м, 1H),  | +++ |  | ++ |

|     |   |     |  |          |  |   |
|-----|---|-----|--|----------|--|---|
|     |   |     | 3,65-3,53 (м, 3H),<br>3,46-3,43 (м, 1H),<br>3,27-3,18 (м, 5H),<br>2,99-2,91 (м, 2H),<br>2,82-2,69(м, 4H),<br>2,58 (с, 3H), 2,04-<br>1,99 (м, 2H), 1,90-<br>1,82 (м, 2H)  |          |  |   |
| 436 | 3-амино-N-[(2S)-6-<br>[(3R,4R)-3-амино-4-<br>(фторметил)пирролидин-<br>1-ил]-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил]-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид    | 454 | (MeOH-d4, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,21<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,32 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,43 (дд,<br>J=8,4, 2,4 Гц, 1H),<br>6,35 (с, 1H), 4,81-<br>4,61 (м, 3H), 4,26-<br>4,21 (м, 1H), 3,81-<br>3,79 (м, 1H), 3,57-<br>3,53 (м, 3H), 3,45-<br>3,41 (м, 1H), 3,24-<br>3,21 (м, 1H), 3,01-<br>2,89 (м, 3H), 2,79-<br>2,73 (м, 2H), 2,66<br>(с, 3H), 2,14-2,11<br>(м, 1H), 1,89-1,81<br>(м, 1H) | +++<br>+ |  |   |
| 437 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(5R,9R)-9-амино-2-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохинолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (DMCO-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц,<br>1H), 7,58 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,19 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 7,17<br>(шир. с, 2H), 6,22   | +++      |  | + |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | (д, J=8,8 Гц, 1H),<br>4,15-4,10 (м, 1H),<br>3,93 (д, J=8,8Гц,<br>1H), 3,83-3,75 (м,<br>2H), 3,54-3,51 (м,<br>1H), 3,49-3,42 (м,<br>2H), 3,34-3,26 (м,<br>2H), 3,12-3,10 (м,<br>1H), 2,81-2,70 (м,<br>4H), 2,59 (с, 3H),<br>2,03-1,98 (м, 1H),<br>1,89-1,82 (м, 2H),<br>1,76-1,68 (м, 3H)  |     |  |   |
| 438 | 3-амино-N-[(6S)-2-<br>[(5S,9S)-9-амино-2-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-5,6,7,8-<br>тетрагидрохиолин-6-ил]-<br>6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 479 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,31<br>(д, J=8,4 Гц,<br>1H),7,58 (шир. с,<br>1H), 7,31 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,19 (д,<br>J=8,8 Гц, 1H), 7,16<br>(шир. с, 2H), 6,22<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>4,15-4,10 (м, 1H),<br>3,93 (д, J=8,8Гц,<br>1H), 3,81-3,73 (м,<br>2H), 3,58-3,55 (м,<br>1H), 3,53-3,50 (м,<br>1H),3,48-3,41 (м,<br>1H), 3,30-3,27 (м,<br>2H), 3,12-3,10 (м,<br>1H), 2,81-2,70 (м,<br>4H), 2,59 (с, 3H),<br>2,03-1,98 (м, 1H),<br>1,89-1,82 (м, 2H), | +++ |  | + |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     |   |     | 1,76-1,68 (м, 3H)  |          |  |    |
| 439 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 3H), 3,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H) | +++<br>+ |  | ++ |
| 440 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5S,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=6,8 Гц, 1H),   |          |  |    |

|     |  |     |   |     |  |   |
|-----|--|-----|---|-----|--|---|
|     |  |     | 5,89 (с, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,82-3,71 (м, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,91-1,85 (м, 3H), 1,74-1,71 (м, 1H)  |     |  |   |
| 441 | 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 469 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H) 7,17 (шир. с, 2H), 6,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 4,53-4,37 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,23-3,20 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 2H) | +++ |  | + |
| 442 | 3-амино-N-[(6S)-2-   | 469 | (ДМСО-d6, 400   | +++ |  | + |

|     |  |     |  |  |  |  |
|-----|--|-----|--|--|--|--|
|     | [(3S,4S)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                      |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H) 7,16 (шир. с, 2H), 6,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 4,53-4,37 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,38-3,21 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 2H) |  |  |  |
| 443 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,78-4,60 (м, 1H), 4,52-4,36 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 3H), 3,23-                               |  |  |  |



|     |  |     |   |    |  |   |
|-----|--|-----|---|----|--|---|
|     |  |     | 3,21 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 1H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,83 (шир. с, 1H)   |    |  |   |
| 444 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=8,4,2,4Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,75-4,61 (м, 1H), 4,51-4,36 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 3H), 3,23-3,21 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 1H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,82 (шир. с, 1H) |    |  |   |
| 445 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-  | 456 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,31   | ++ |  | + |

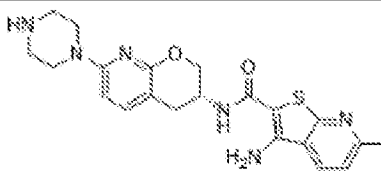
|     |  |     |  |    |  |   |
|-----|--|-----|--|----|--|---|
|     | (фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид                                      |     | (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 4,80-4,47 (м, 2H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 5H), 2,84-2,64 (м, 4H), 2,60-2,57 (м, 4H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,72 (шир. с, 2H)  |    |  |   |
| 446 | 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 456 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 4,80-4,47 (м, 2H), 4,12-4,10 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 5H), 2,84-2,64 (м, 4H), 2,60-2,57 (м, 4H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,75 (шир. с, 2H) | ++ |  | + |
| 447 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-                                  | 454 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15 (шир. с,   |    |  |   |

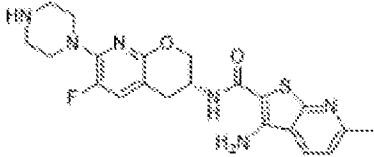
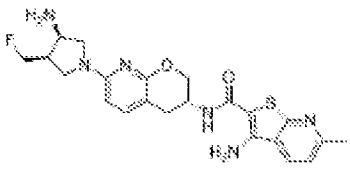
|     |  |     |   |          |    |    |
|-----|--|-----|---|----------|----|----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,34(д, J=8,8 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,80-4,52 (м, 2H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 3H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,86-2,68 (м, 6H), 2,59-2,57 (м, 4H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H) |          |    |    |
| 448 | N-((2S)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 465 | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали.   | +++<br>+ | ++ | ++ |
| 449 | N-((2S)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали.   |          | ++ |    |
| 450 | N-((2R)-6-(9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид | 465 | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали.   | ++       | +  | +  |

|     |  |     |   |     |     |    |
|-----|--|-----|---|-----|-----|----|
| 451 | N-((2R)-6-(9-окса-3,7-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан<br>-3-ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-амино-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 464 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H<br>ЯМР не снимали. | +++ | ++  | ++ |
| 452 | (R)-N-(6-(1,4-дiazепан-1-<br>ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид                             | 437 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H<br>ЯМР не снимали. | ++  | +   | +  |
| 453 | 7-амино-N-((R)-6-((S)-6-<br>фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-<br>1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид                  | 455 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H<br>ЯМР не снимали. | +++ | ++  | ++ |
| 454 | (S)-7-амино-N-(6-(6,6-<br>дифтор-1,4-дiazепан-1-<br>ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-3-метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид                  | 473 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H<br>ЯМР не снимали. |     | +++ |    |
| 455 | (S)-N-(6-(1,4-дiazепан-1-<br>ил)-1,2,3,4-<br>тетрагидронафталин-2-<br>ил)-7-амино-3-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиразин-6-карбоксамид                             | 437 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H<br>ЯМР не снимали. | +++ | ++  | ++ |
| 456 | N-((2S)-6-(3-окса-7,9-<br>диазабицикло[3.3.1]нонан   | 465 | Синтез формата<br>библиотеки, 1H                    | +++ | ++  | +  |

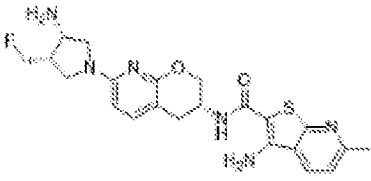
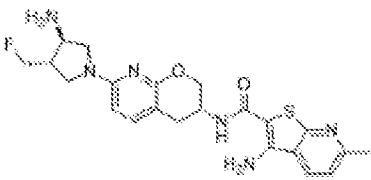
|     |  |     |  |          |    |    |
|-----|--|-----|--|----------|----|----|
|     | -7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид |     | ЯМР не снимали.                                  |          |    |    |
| 457 | (R)-7-бром-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид         | 457 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. |          | ++ |    |
| 458 | (R)-7-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид        | 392 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +++<br>+ |    | ++ |
| 459 | (R)-1-ацетил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбоксамид    | 435 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +        | +  | +  |
| 460 | (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид                | 378 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +        | +  | +  |
| 461 | (R)-5-метокси-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид      | 408 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +        |    | +  |
| 462 | (R)-6-хлор-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид         | 412 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +        | +  | +  |
| 463 | (R)-5,7-диметил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-                           | 407 | Синтез формата библиотеки, 1Н<br>ЯМР не снимали. | +        | +  | +  |

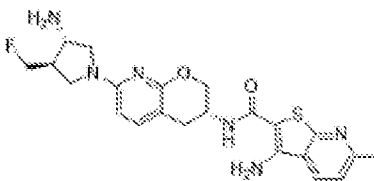
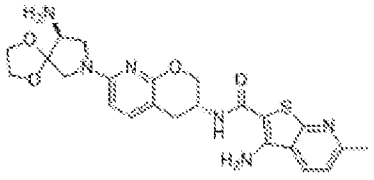
|     |   |     |   |     |    |     |
|-----|---|-----|---|-----|----|-----|
|     | а]пиримидин-3-карбоксамид   |     |   |     |    |     |
| 464 | (R)-6-хлор-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)имидазо[1,2-<br>b]пиридазин-2-карбоксамид   | 413 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | +   |    | +   |
| 465 | (R)-5-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-<br>а]пиримидин-3-карбоксамид | 392 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | +   |    | +   |
| 466 | (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пиразоло[1,5-<br>а]пиримидин-3-карбоксамид         | 379 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | +   |    | +   |
| 467 | (R)-6-((3-хлорбензил)амино)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид                | 477 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | ++  | ++ |     |
| 468 | (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-((пиримидин-3-илметил)амино)никотинамид         | 445 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | ++  | +  | +   |
| 469 | (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-((3-(трифторметил)бензил)амино)никотинамид      | 512 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | +++ | ++ | +++ |
| 470 | (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-((пиримидин-2-илметил)амино)никотина            | 445 | Синтез формата библиотеки, 1Н ЯМР не снимали. | +   | +  | +   |

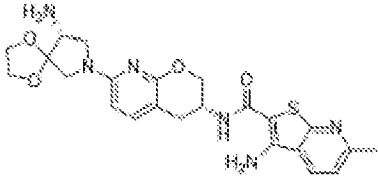
|     | мид  |          |   |          |    |    |
|-----|--|----------|---|----------|----|----|
| 471 | (R)-6-(((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид            | 502      | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали. | ++       | +  | ++ |
| 472 | (R)-6-(((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)амино)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид                      | 486      | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали. | ++       | ++ | ++ |
| 473 | (R)-6-((3-ацетамидобензил)амино)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид                                      | 501      | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали. | +        | +  | +  |
| 474 | 7-этил-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид            | 406      | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали. | +++<br>+ |    | ++ |
| 475 | 7-(гидроксиметил)-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид | 408      | Синтез формата библиотеки, 1H ЯМР не снимали. | ++       |    | +  |
| 525 |                                 | См. выше | См. выше                                      | +++      |    | ++ |

|     |  |          |  |     |  |    |
|-----|--|----------|--|-----|--|----|
|     | (R)-3-амино-6-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |          |  |     |  |    |
| 526 |  <p>(R)-3-амино-N-(6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                     | См. выше | См. выше   | +++ |  | ++ |
| 539 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 457      | (MeOH-d <sub>4</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,4, 4,8Гц, 2H), 6,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81-4,60 (м, 2H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 3H) | +++ |  |    |



|     |  |     |  |     |  |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|--|
| 540 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-Ь]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-Ь]пиридин-2-карбоксамид</p>   | 457 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,54 (шир. с, 1Н), 7,35-7,20 (м, 4Н), 6,02 (д, J=8,4 Гц), 4,82-4,45 (м, 2Н), 4,30-4,15 (м, 2Н), 4,01-3,90 (м, 1Н), 3,60-3,50 (м, 1Н), 3,40-3,39 (м, 1Н), 3,30-3,22 (м, 1Н), 3,20-3,10 (м, 1Н), 2,90-2,79 (м, 1Н), 2,61-2,51 (м, 4Н), 1,92 (шир. с, 2Н)</p>                   | +++ |  |  |
| 541 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-Ь]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-Ь]пиридин-2-карбоксамид</p> | 457 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,55 (шир. с, 1Н), 7,33-7,23 (м, 4Н), 6,02 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,65-4,51 (м, 2Н), 4,47-4,20 (м, 2Н), 3,97-3,92 (м, 1Н), 3,63-3,57 (м, 2Н), 3,29-2,19 (м, 1Н), 3,17-3,14 (м, 1Н), 3,00-2,95 (м, 1Н), 2,83-2,78 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 2,31-2,24 (м, 1Н), 2,07 (шир. с, 2Н)</p> | ++  |  |  |

|     |   |     |   |     |  |  |
|-----|---|-----|---|-----|--|--|
| 542 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-Ь]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-Ь]пиридин-2-карбоксамид</p>        | 457 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,55 (шир. с, 1Н), 7,33-7,23 (м, 4Н), 6,02 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,65-4,51 (м, 2Н), 4,47-4,20 (м, 2Н), 3,97-3,92 (м, 1Н), 3,63-3,57 (м, 2Н), 3,29-2,19 (м, 1Н), 3,17-3,14 (м, 1Н), 3,00-2,95 (м, 1Н), 2,83-2,78 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 2,33-2,23 (м, 3Н)</p> | +++ |  |  |
| 543 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-Ь]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-Ь]пиридин-2-карбоксамид</p> | 483 | <p>(ДМСО-d6, 400 МГц) <math>\delta</math>(м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,33-7,22 (м, 4Н), 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,35-4,22 (м, 2Н), 4,01-3,95 (м, 5Н), 3,55-3,45 (м, 2Н), 3,30-3,28 (м, 2Н), 3,07-2,98 (м, 1Н), 2,84-2,79 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 1,62 (шир. с, 2Н)</p>                                  | ++  |  |  |

|     |   |          |  |          |  |          |
|-----|---|----------|--|----------|--|----------|
| 544 |  <p>3-амино-N-[(3R)-7-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> | 483      | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ(м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 4H), 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,35-4,22 (м, 2H), 4,04-3,90 (м, 5H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,62 (шир. с, 2H) | ++       |  |          |
| 601 | 6-амино-N-[(3R)-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид   | См. выше | См. выше   | +++<br>+ |  | +++      |
| 602 | 3-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  | См. выше | См. выше   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 603 | 3-амино-N-[(2S)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-   | См. выше | См. выше   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|       |  |          |          |          |  |     |
|-------|--|----------|----------|----------|--|-----|
|       | тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |          |          |          |  |     |
| 604   | 3-амино-N-((R)-5-фтор-7-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                     | См. выше | См. выше | +++<br>+ |  | +++ |
| 606   | 5-хлор-N-[(3R)-8-циано-7-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7Hпирроло[2,3-c]пиридазин-3-карбоксамид | См. выше | См. выше | ++       |  | ++  |
| 611-1 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S,5R)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид      | См. выше | См. выше | +++<br>+ |  |     |
| 611-2 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5S)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид      | См. выше | См. выше | +++<br>+ |  |     |

|       |  |             |               |          |  |  |
|-------|--|-------------|---------------|----------|--|--|
| 612-1 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4S,5R,9S)-9-амино-4-<br>метил-1-окса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | См.<br>выше | См. выше      | +++<br>+ |  |  |
| 612-2 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4R,5R,9S)-9-амино-4-<br>метил-1-окса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | См.<br>выше | См. выше      | +++<br>+ |  |  |
| 612-3 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4S,5S,9R)-9-амино-4-<br>метил-1-окса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | См.<br>выше | См. выше      | +++<br>+ |  |  |
| 612-4 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(4R,5S,9R)-9-амино-4-<br>метил-1-окса-7-<br>азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | См.<br>выше | См. выше      | +++<br>+ |  |  |
| 652   | 3-амино-N-[(3R)-7-   | 494         | (DMSO-d6, 400 | +++      |  |  |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     | [(4S,5S)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                   |     | МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10-6,07 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81- 3,76 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,56-3,54(м, 1H), 3,44-3,40 (м,1H), 3,28-3,23 (м, 3H), 2,91-2,81 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,71-1,66(м, 2H), 1,60-1,53 (м, 4H), 1,48-1,47 (м, 2H) | +        |  |  |
| 653 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R,5R)-4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 494 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,86 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,09-6,07 (м,1H), 5,89 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H),  | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     |   |     | 3,67-3,64 (м, 1H),<br>3,55-3,54(м, 1H),<br>3,44-3,40 (м,1H),<br>3,28-3,23 (м, 3H),<br>2,91-2,81 (м, 3H),<br>2,59 (с, 3H), 1,71-<br>1,67(м, 2H), 1,59-<br>1,51 (м, 4H), 1,48-<br>1,47 (м, 2H)   |          |  |  |
| 654 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-3,3-<br>дифтороктагидропирроло[<br>3,4-b]пиррол-5-ил]-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-3-<br>амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 486 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,52 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J<br>= 8,4 Гц, 1H), 7,23<br>(шир. с, 2H),<br>6,90 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,27<br>(дд, J=8,4, 2,0 Гц,<br>1H), 6,08 (с, 1H),<br>4,40-4,20 (м, 1H),<br>4,20-4,05 (м, 2H),<br>3,82-3,80 (м,1H),<br>3,49-3,45 (м, 1H),<br>3,22-3,20 (м, 5H),<br>3,16-3,14 (м,1H),<br>2,87-2,85 (м, 2H),<br>2,59 (с, 3H). | +++<br>+ |  |  |
| 655 | N-[(3R)-7-[(6aR)-3,3-<br>дифтороктагидропирроло[<br>3,4-b]пиррол-5-ил]-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-3-<br>амино-6-метилтиено[2,3-                                | 486 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,52 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J<br>= 8,4 Гц, 1H), 7,23   | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |          |  |    |
|-----|---|-----|--|----------|--|----|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид   |     | (шир. с, 2H),<br>6,90 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,27<br>(дд, J=8,4, 2,0 Гц,<br>1H), 6,08 (с,1H),<br>4,30-4,26(м, 1H),<br>,17-<br>4,09 (м, 2H), 3,82-<br>3,80 (м,1H), 3,48-<br>3,45 (м, 1H), 3,34-<br>3,17 (м, 5H),3,15-<br>3,02 (м,1H), 2,87-<br>2,84(м, 2H), 2,59<br>(с,3H).  |          |  |    |
| 656 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(5S,9R)-9-амино-2-окса-<br>7-азаспиро[4.4]нонан-7-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц,<br>1H),7,49 (шир. с,<br>1H), 7,32 (д, J<br>= 8,4 Гц, 1H), 7,21<br>(шир. с, 2H),<br>6,87 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,09 (д, J=6,8<br>Гц, 1H), 5,89 (с,<br>1H), 4,28-4,24 (м,<br>1H), 4,16-4,13 (м,<br>1H), 3,93 (д, J=8,8<br>Гц,1H), 3,82-3,71<br>(м, 3H), 3,44-3,40<br>(м, 2H),3,33-3,27<br>(м, 2H), 3,12-3,10<br>(м, 1H), 2,93-2,89<br>(м, 1H), 2,85-2,78<br>(м, 2H), 2,59 (с, | +++<br>+ |  | ++ |



|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     |   |     | 3H), 1,91-1,85 (м, 3H), 1,74-1,71 (м, 1H)  |          |  |     |
| 657 | 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид          | 454 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,30 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,34(д, J=8,8Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,80-4,52 (м, 2H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 3H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,86-2,68 (м, 6H), 2,59-2,57 (м, 4H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H) | +++      |  | ++  |
| 658 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,43-4,41 (м, 1H),   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |   |     |  |          |  |          |
|-----|---|-----|--|----------|--|----------|
|     |   |     | 4,31-4,25 (м, 2H),<br>4,16-4,13 (м, 1H),<br>3,82-3,77 (м, 1H),<br>3,56-3,52 (м, 2H),<br>3,23-3,21 (м, 1H),<br>3,13-3,11 (м,2H),<br>2,86-2,83 (м, 2H),<br>2,58 (с,<br>3H), 1,06 (м,3H).   |          |  |          |
| 659 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-4-амино-3-<br>(фторметил)-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4<br>Гц, 1H), 7,50 (шир.<br>с, 1H), 7,32 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H), 7,22<br>(шир. с, 2H), 6,88<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>6,11-6,08 (м, 1H),<br>5,89 (с, 1H), 4,54-<br>4,52 (м,1H), 4,42-<br>4,40 (м, 1H), 4,30-<br>4,26 (м, 1H), 4,16-<br>4,13 (м,1H), 3,82-<br>3,77 (м, 1H), 3,52-<br>3,48 (м, 1H), 3,23-<br>3,21 (м,2H), 3,03-<br>2,94 (м, 2H), 2,86-<br>2,82 (м, 2H),2,58 (с,<br>3H), 1,12(м, 3H). | +++<br>+ |  | +++      |
| 660 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4S)-4-амино-3-<br>(фторметил)-3-<br>метилпирролидин-1-ил]-<br>3,4-дигидро-2H-1-  | 470 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4Гц, 1H),<br>7,50 (шир. с, 1H),<br>7,32   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |

|     |   |     |  |          |  |     |
|-----|---|-----|--|----------|--|-----|
|     | бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид   |     | (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,41-4,40 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 2H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,94-2,90 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 0,99 (с, 3H). |          |  |     |
| 661 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10-6,07 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,52-4,50 (м, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,29-   | +++<br>+ |  | +++ |

|     |  |     |  |          |  |          |
|-----|--|-----|--|----------|--|----------|
|     |  |     | 4,27 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,12 (с, 3H).  |          |  |          |
| 662 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,59-4,13 (м, 4H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,08-2,82 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,32 (с, 3H). | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 663 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-                                       | 470 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J  | +++<br>+ |  | +++      |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (дд, d, J=8,4,2,4 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,59-4,13 (м, 4H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,08-2,82 (м, 5H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,10 (шир. с, 1H).  |          |  |  |
| 664 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(1S,6R)-3,8-<br>диазабицикло[4.2.0]октан-<br>8-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-<br>2H-1-бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.):<br>7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (шир. с, 1H), 6,06 (шир. с, 2H), 5,95-5,89 (м, 2H), 5,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,62-4,61 (м, 1H), 4,20-4,18 (м, 2H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,84-2,80 (м, 1H), | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |     |
|-----|---|-----|---|----------|--|-----|
|     |   |     | 2,69 (с, 3H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H).  |          |  |     |
| 665 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 468 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц)<br>δ (м. д.):<br>7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (шир. с, 1H), 6,06 (шир. с, 2H), 5,95-5,90 (м, 2H), 5,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,63-4,61 (м, 1H), 4,49-4,48 (м, 2H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,63-2,57 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H). | +++<br>+ |  | +++ |
| 666 | N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-3a-метоксиоктагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-   | 480 | (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J  | +++<br>+ |  |     |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     | амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | = 8,4 Гц, 1H), 7,22<br>(шир. с, 2H),<br>6,86 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,09<br>(дд, J=8,4, 1,6 Гц,<br>1H), 5,91 (с, 1H),<br>4,30-4,26 (м, 1H),<br>4,15- 4,12 (м, 1H),<br>3,81-3,76 (м, 1H),<br>3,50-3,47 (м, 1H),<br>3,37-3,35 (м, 1H),<br>3,24-3,11 (м, 6H),<br>3,03-2,95 (м, 2H),<br>2,85-2,79 (м, 2H),<br>2,59 (с,<br>3H), 2,18 (шир. с,<br>1H), 2,04-1,99<br>(м, 2H), 1,57-1,50<br>(м, 1H). |          |  |  |
| 667 | N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-3а-<br>метоксиоктагидропиррол<br>о[2,3-с]пиррол-5-ил]-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-3-<br>амино-6-метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 480 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,49 (шир. с, 1H),<br>7,32 (д, J<br>= 8,4 Гц, 1H), 7,22<br>(шир. с, 2H),<br>6,86 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 6,09<br>(дд, J=8,4, 2,0 Гц,<br>1H), 5,91 (с, 1H),<br>4,30-4,26 (м, 1H),<br>4,15-4,12 (м, 1H),<br>3,82-3,77 (м, 1H),<br>3,50-3,47 (м, 1H),   | +++<br>+ |  |  |

|     |  |     |  |          |  |  |
|-----|--|-----|--|----------|--|--|
|     |  |     | 3,37-3,35 (м, 1H),<br>3,24-3,11 (м, 6H),<br>3,03-2,95 (м, 2H),<br>2,85-2,79 (м, 2H),<br>2,59 (с,<br>3H), 2,20 (шир.<br>с,1H), 2,04-1,99<br>(м, 1H), 1,57-1,50<br>(м, 1H).  |          |  |  |
| 668 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3R,4S)-3-(этиламино)-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 496 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,31<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=7,6 Гц,<br>1H),<br>7,31 (д, J=8,0 Гц,<br>1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,86 (д, J= 8,4<br>Гц, 1H), 6,13-6,10<br>(м, 1H), 5,91 (с,<br>1H), 4,32-4,23<br>(м,1H), 4,15-4,12<br>(м, 1H), 3,81-3,76<br>(м, 1H), 3,47-3,43<br>(м,2H), 3,36-3,34<br>(м, 1H), 3,32-<br>3,29 (м, 1H), 3,27<br>(с, 3H),<br>3,11-3,08 (м, 1H),<br>2,99-2,96<br>(м, 1H), 2,94-2,90<br>(м, 1H),<br>2,85-2,82 (м, 2H),<br>2,59-2,50<br>(м, 5H), 2,31-2,29 | +++<br>+ |  |  |



|     |  |     |  |          |  |  |
|-----|--|-----|--|----------|--|--|
|     |  |     | (м, 1H),<br>1,76 (шир. с,<br>1H), 1,04-1,00 (м,<br>3H).  |          |  |  |
| 669 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-3-(этиламино)-4-<br>(метоксиметил)пирролиди<br>н-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-6-<br>метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид | 496 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д. 8,33<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=7,6 Гц,<br>1H), 7,31 (д, J=8,0<br>Гц, 1H), 7,22 (шир.<br>с, 2H), 6,86 (д,<br>J=8,4 Гц, 1H),<br>6,13-6,10 (м, 1H),<br>5,91 (с, 1H), 4,32-<br>4,24 (м, 1H), 4,15-<br>4,12 (м, 1H), 3,81-<br>3,76 (м, 1H), 3,47-<br>3,43 (м, 2H), 3,36-<br>3,34 (м, 1H), 3,32-<br>3,29 (м, 1H), 3,27<br>(с, 3H), 3,09-3,05<br>(м, 1H), 3,00-2,98<br>(м, 1H), 2,96-2,90<br>(м, 1H), 2,85-2,82<br>(м, 2H), 2,59-2,50<br>(м, 5H), 2,31- 2,29<br>(м, 1H), 1,76 (шир.<br>с, 1H), 1,04-1,00<br>(м, 3H). |          |  |  |
| 670 | 3-амино-N-[(3R)-7-<br>[(3S,4R)-3-<br>(метоксиметил)-4-<br>[( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) метиламино]пирро<br>лидин-1-ил]-3,4-  | 485 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.): 8,33<br>(д, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,50 (д, J=7,6 Гц,<br>1H),  | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     | дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,22 (шир. с, 2Н), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1Н) , 6,13-6,11 (м, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 4,30-4,21 (м, 1Н), 4,15-4,11 (м, 1Н), 3,81-3,78 (м, 1Н), 3,45-3,42 (м, 2Н), 3,34-3,29 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,01-2,89 (м, 3Н), 2,84-2,82 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,33-2,28 (м, 1Н), 1,94-1,87(м, 1Н).        |          |  |  |
| 671 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-[( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) метиламино]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 485 | (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,22 (шир. с, 2Н), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1Н) , 6,13-6,11 (м, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 4,30-4,21 (м, 1Н), 4,15-4,11 (м, 1Н), 3,81-3,78 (м, 1Н), 3,45-3,42 (м,2Н), 3,34-3,29 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,01- | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     |   |     | 2,89 (м, 3H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,94-1,87(м, 1H).   |          |  |  |
| 672 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-[(трифторметокси)метил]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 522 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,41-4,38 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,43-3,29 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 2H), 2,59-2,55 (м, 4H), 2,10 (шир. с, 2H). | +++<br>+ |  |  |
| 673 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-[(трифторметокси)метил]пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-                                       | 522 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц,   | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |    |  |  |
|-----|---|-----|--|----|--|--|
|     | метилтиено[2,3-<br>b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 1H), 7,22 (шир. с,<br>2H), 6,88 (д, J =8,4<br>Гц, 1H), 6,12-6,09<br>(м, 1H), 5,91 (с,<br>1H), 4,40-4,36 (м,<br>1H), 4,31-4,23 (м,<br>1H), 4,15-<br>4,11 (м, 2H), 3,82-<br>3,77 (м,<br>1H), 3,62-3,60 (м,<br>1H), 3,43-<br>3,30 (м, 2H), 3,17-<br>3,13 (м,<br>1H), 3,01-2,98 (м,<br>1H), 2,86-<br>2,79 (м, 2H), 2,59-<br>2,55 (м,<br>4H), 1,92 (шир. с,<br>2H). |    |  |  |
| 674 | 4-(метиламино)-N-[(3R)-<br>7-(пиперазин-1-ил)-3,4-<br>дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-<br>1Hпирроло[3,2-<br>с]пиридин-7-карбоксамид | 407 | (DMCO-d6, 400<br>МГц) δ (м. д.):<br>11,13 (шир. с,<br>1H), 8,31-8,32<br>(м, 1H), 8,09 (д, J<br>=7,2 Гц, 1H), 7,15-<br>7,12 (м, 1H), 7,07-<br>7,8 (м, 1H), 6,95 (д,<br>J =<br>8,4 Гц, 1H), 6,61-<br>6,60 (м,<br>1H), 6,52 (дд, J=<br>8,4, 2,4Гц,<br>1H), 6,33 (с,<br>1H), 4,36-4,32   | ++ |  |  |

|     |   |          |   |    |  |  |
|-----|---|----------|---|----|--|--|
|     |   |          | (м,1H), 4,25-4,21(м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H),3,04-3,01 (м,4H), 2,97 (с, 3H),2,91-2,83 (м,6H).  |    |  |  |
| 675 | 3-хлор-4-(метиламино)-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид | 441, 443 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 11,39 (шир. с, 1H), 8,34-8,33 (м, 1H), 8,18 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,18-7,16 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,52-6,48 (м, 2H), 6,31 (с, 1H),4,35-4,30 (м,1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 7H), 2,91-2,51 (м, 6H). | ++ |  |  |
| 676 | 4-этокси-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-1Hпирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид               | 422      | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 11,52 (шир. с, 1H), 8,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,53-4,50 (м, 2H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,26-4,23 (м,1H), 3,87-                                | ++ |  |  |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     |   |     | 3,82(м, 1H), 2,99-2,90 (м, 5H), 2,88-2,812(м,1H), 2,81-2,79(м, 4H).  |          |  |  |
| 677 | 5-(метиламино)-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин-8-карбоксамид | 423 | (MeOH-d4, 400 МГц) δ(м. д.): 7,97 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,35-3,33 (м, 2H), 3,12-3,08 (м,4H), 3,02-2,98 (м, 5 H), 2,92 (с,3H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,39-2,36 (м, 2H), 1,95-1,92 (м,2H) | ++       |  |  |
| 678 | 5-этокси-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин-8-карбоксамид       | 438 | (CD3OD-d4, 400 МГц) δ (м. д.): 7,97 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,32-4,23 (м, 3H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,35-3,33 (м, 2H), 3,13-3,11 (м,  | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |  |          |  |  |
|-----|---|-----|--|----------|--|--|
|     |   |     | 4H), 3,02-2,99 (м, 5 H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,60 (т, J =6,4 Гц, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H).  |          |  |  |
| 679 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,87 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,11-6,08 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,32-3,21 (м, 7H), 3,16-3,12 (м, 1H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 2H), 2,61-2,56 (м, 4H), 2,31 (с, 3H). | +++<br>+ |  |  |
| 680 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-   | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H),  | +++<br>+ |  |  |

|     |  |     |  |          |  |  |
|-----|--|-----|--|----------|--|--|
|     | ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид   |     | 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,22 (шир. с, 2Н), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,11-6,08 (м,1Н), 5,89 (с, 1Н), 4,31-4,25 (м, 1Н), 4,14-4,11 (м, 1Н), 3,81- 3,77 (м, 1Н), 3,54-3,52 (м, 1Н), 3,34-3,21 (м, 8Н), 3,18-3,11 (м, 1Н), 3,09-3,05 (м,1Н), 2,85-2,81 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,75(шир. с,1Н).                        |          |  |  |
| 681 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,20 (шир. с, 2Н), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,09-6,06 (м, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 4,31-4,23 (м, 1Н), 4,16-4,13 (м, 1Н), 4,04-3,93 (м, 4Н), 3,82-3,77 (м,1Н), 3,45-3,41 (м, 1Н), 3,35-3,33 (м, 2Н), 3,23-3,21 (м,1Н), 2,89-2,81 | +++<br>+ |  |  |



|     |  |     |  |          |  |  |
|-----|--|-----|--|----------|--|--|
|     |  |     | (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,62 (шир. с, 2H).  |          |  |  |
| 682 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,21 (шир. с, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 4H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,35-3,32(м, 2H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,90 (шир. с, 2H). | +++      |  |  |
| 683 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-                                | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (шир. с,  | +++<br>+ |  |  |

|     |  |     |   |          |  |  |
|-----|--|-----|---|----------|--|--|
|     | b]пиридин-2-карбоксамид  |     | 2H), 5,94-5,51 (м, 1H), 5,75(с, 1H), 4,34-4,19 (м, 1H), 4,18- 4,11 (м, 1H), 3,87-3,69 (м,1H), 3,32-3,19 (м, 2H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,91-2,78 (м,3H), 2,68-2,66 (м, 1H), 2,59 (с,3H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H).   |          |  |  |
| 684 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(5S)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 482 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 5,94-5,91 (м, 1H), 5,75 (с,1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,85-3,80 (м,1H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,88-2,82 (м,3H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,59 (с,3H), 1,90-1,86(м, 2H), 1,76-1,62 (м, 4H). | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
| 685 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метокси}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 475 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 3H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,59 (с, 3H). | +++<br>+ |  |  |
| 686 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метокси}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 475 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 7,01 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,20-4,17(м, 1H), 4,10-4,06 (м,  | +++<br>+ |  |  |

|     |  |     |   |          |  |  |
|-----|--|-----|---|----------|--|--|
|     |  |     | 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 3H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).  |          |  |  |
| 687 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-[[[(3S,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил]метокси}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 507 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,51-6,48 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 3,93-3,91 (м, 2H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,96- 2,89 (м, 3H), 2,83-2,69(м,3H), 2,59 (с,3H), 2,52-2,47 (м,2H) | +++<br>+ |  |  |
| 688 | 3-амино-6-метил-N-[(3R)-7-[[[(3R,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил]метокси}-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-                                     | 507 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с,   | +++<br>+ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |  |
|-----|---|-----|---|----------|--|--|
|     | ил]тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид   |     | 2H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50-6,48 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,35-4,28 (м,1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,86-3,81 (м,1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 3H), 2,82-2,67(м,4H), 2,59-2,51 (м, 4H)  |          |  |  |
| 689 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,22-6,18 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,26-3,24 (м, 4H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,83-2,81(м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,94-1,89 | +++<br>+ |  |  |

|     |  |     |   |          |  |  |
|-----|--|-----|---|----------|--|--|
|     |  |     | (м,1H), 1,76-1,73(м, 3H), 1,27-1,24(м, 1H).   |          |  |  |
| 690 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,22-6,18 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,28-4,27 (м,1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,48-3,41 (м,2H), 3,26-3,24 (м, 4H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,83-2,81 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,96-1,73 (м, 5H), 1,27-1,24 (м, 1H). | +++<br>+ |  |  |
| 691 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,25-6,21 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,27-4,26 (м,1H), 4,17-  | +++      |  |  |

|     |  |     |   |          |  |  |
|-----|--|-----|---|----------|--|--|
|     |  |     | 4,14 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 4H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,75-2,68(м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 3H), 1,26-1,24(м, 1H).  |          |  |  |
| 692 | 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4R)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид | 500 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. с, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (шир. с, 2H), 6,24-6,21 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 4H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 3H), 1,25-1,22(м, 1H). | +++<br>+ |  |  |
| 693 | 5-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-  | 473 | (ДМСО-d6, 400 МГц) $\delta$ (м. д.): 9,36   | ++       |  |  |

|     |   |     |  |    |  |  |
|-----|---|-----|--|----|--|--|
|     | метоксипирролидин-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид   |     | (с, 1Н), 7,73<br>(шир. с, 1Н), 7,43<br>(шир. с, 2Н), 5,98-5,94 (м, 1Н), 5,78<br>(с, 1Н), 4,29-4,25<br>(м,1Н), 4,18-4,15<br>(м, 1Н), 3,85-3,80<br>(м, 1Н),3,63-3,62<br>(м,1Н), 3,50-3,42<br>(м, 2Н), 3,36-3,29<br>(м, 4Н),3,14-3,11<br>(м,1Н), 2,91-2,83<br>(м, 2Н), 2,74-2,68<br>(м, 4Н),1,87 (шир. с, 2Н)   |    |  |  |
| 694 | 5-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид | 487 | (ДМСО-d6, 400 МГц) δ(м. д.): 9,36<br>(с, 1Н), 7,73<br>(шир. с, 1Н), 7,43<br>(шир. с, 2Н), 5,94-5,91 (м, 1Н), 5,74<br>(с, 1Н), 4,30-4,20<br>(м,1Н), 4,18-4,15<br>(м, 1Н), 3,85-3,80<br>(м, 1Н), 3,59-3,55<br>(м,2Н), 3,40-3,29<br>(м, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 3,25-3,21 (м, 1Н), 3,09-3,05 (м, 1Н), 2,96-2,93 (м, 1Н), 2,88-2,82 (м, 1Н), 2,74-2,68 (м, 4Н), 2,46- | ++ |  |  |

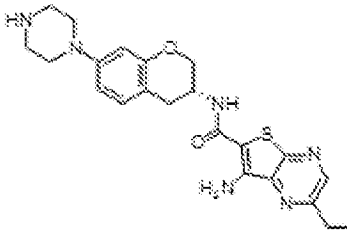
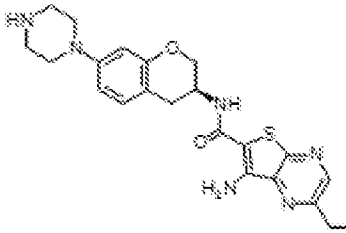
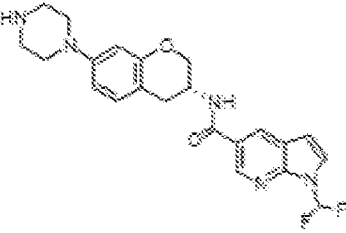
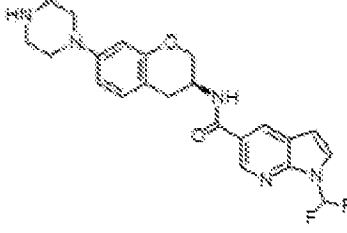
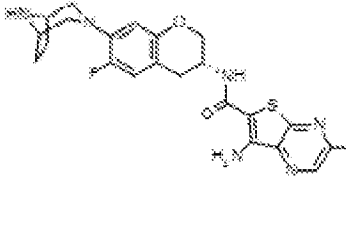
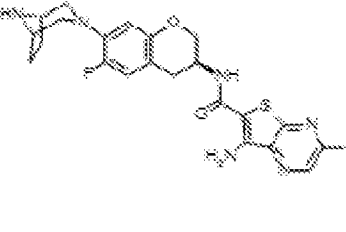


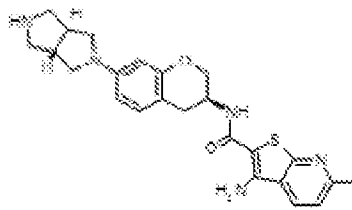
|     |  |          |   |    |  |  |
|-----|--|----------|---|----|--|--|
|     |  |          | 2,39 (м,<br>1H), 1,50 (шир.<br>с,1H)  |    |  |  |
| 695 | 5-амино-N-[(3R)-5-фтор-<br>7-[(3R,4S)-3-<br>(метоксиметил)-4-<br>(метиламино)пирролидин<br>-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-2-<br>метилтиено[2,3-<br>d]пиримидин-6-<br>карбоксамид | 501      | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 9,36<br>(с, 1H), 7,73<br>(шир. с, 1H), 7,43<br>(шир. с, 2H), 5,99-<br>5,95 (м, 1H), 5,78<br>(с, 1H), 4,29-4,21<br>(м, 1H), 4,18-4,15<br>(м, 1H), 3,85-3,81<br>(м, 1H), 3,44-3,40<br>(м, 2H), 3,36-3,27<br>(м, 5H), 3,00- 2,92<br>(м, 3H), 2,88-2,83<br>(м, 1H), 2,74-2,68<br>(м, 4H), 2,33-2,28<br>(м, 4H), 1,85(шир.<br>с, 1H) | ++ |  |  |
| 696 | N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-<br>амино-4-<br>метоксипирролидин-1-<br>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br>бензопиран-3-ил]-5-хлор-<br>7-этил-7Hпирроло[2,3-<br>с]пиридазин-3-<br>карбоксамид                       | 471, 473 | (ДМСО-d6, 400<br>МГц) δ(м. д.): 8,94<br>(д, J=8,0 Гц, 1H),<br>8,39 (с,1H), 8,36 (с,<br>1H),<br>6,89 (д, J=8,4 Гц,<br>1H), 6,12 (д, J=8,4<br>Гц, 1H), 5,95 (с,<br>1H), 4,54-4,47 (м,<br>3H), 4,20-4,17 (м,<br>1H), 4,08-4,04 (м,<br>1H), 3,63-3,62<br>(м,1H), 3,53-3,48<br>(м, 1H), 3,42-3,30  | ++ |  |  |

|     |   |     |   |          |  |          |
|-----|---|-----|---|----------|--|----------|
|     |   |     | (м, 5H), 3,14-3,11(м,1H), 2,98-2,89 (м, 3H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,50-1,46 (м, 3H) |          |  |          |
| 697 | 6-{{(2,4-дихлорфенил)метил}амино}-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]пиридин-3-карбоксамид               | 513 |   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 698 | 6-{{(1H-индазол-7-ил)метил}амино}-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]пиридин-3-карбоксамид               | 484 |   | ++       |  | ++       |
| 699 | 6-{{(2,3-дихлорфенил)метил}амино}-N-[(3R)-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]пиридин-3-карбоксамид               | 513 |   | +++<br>+ |  | +++<br>+ |
| 701 | N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-5-фтор-7Hпирроло[2,3-с]пиридазин-3- |     |   |          |  |          |

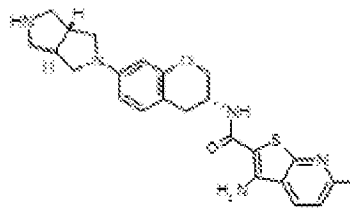
|     | карбоксамид   |  |  |  |  |  |
|-----|---|--|--|--|--|--|
| 702 | 3-амино-N-[7-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид |  |  |  |  |  |

ТАБЛИЦА 25:

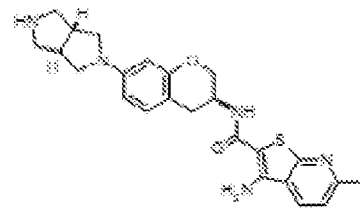
|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>36. N-[7-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-4,4-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |  <p>37. N-[7-амино-2-метил-4-(2-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил]-4,4-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>38. N-[1-(дифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил]-4,4-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>39. N-(1-(дифторметил)-6-(7-(3-амино-4-метокси-пирролидин-1-ил)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>40. N-(1H)-4-(3,6-дизабисцикло[3,2,1]октан-2-ил)-6-фторхромол-3-ил]-7-амино-2-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>  |  <p>41. N-(1H)-4-(3,6-дизабисцикло[3,2,1]октан-2-ил)-6-фторхромол-3-ил]-7-амино-2-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>                       |



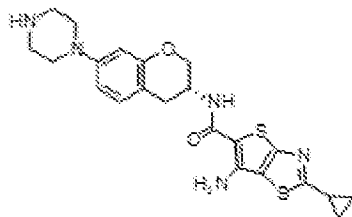
42. 3-амино-N-((5)-7-  
 ((3a), 6a))-  
 6-метилтиазол-2-ил)хроман-3-  
 ил) 6-метилтиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



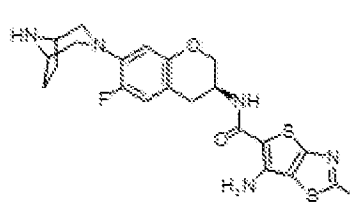
43. 3-амино-N-((3)-7-  
 ((3a), 6a))-  
 6-метилтиазол-2-ил)хроман-3-  
 ил) 6-метилтиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



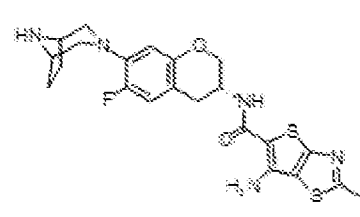
44. 3-амино-N-((5)-7-  
 ((3a), 6a))-  
 6-метилтиазол-2-ил)хроман-3-  
 ил) 6-метилтиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



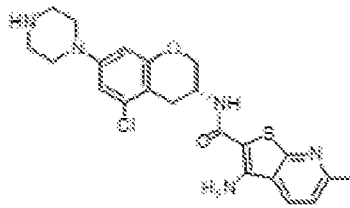
45. N-(6-амино-2-  
 циклопропил)-N-((7)-(3,4-дигидро-2H-  
 1-ил)хроман-3-ил)тиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



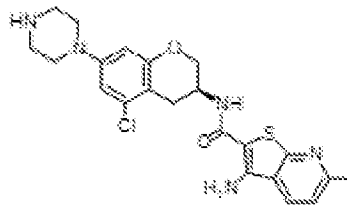
46. N-((3)-7-(3,4-  
 дигидро-2H-1-ил)хроман-3-  
 ил)-6-фторхроман-3-ил)-6-  
 метилтиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



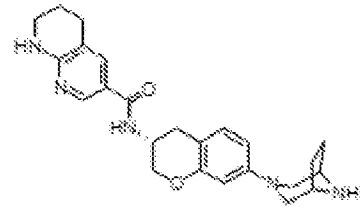
47. N-((3,4)-7-(3,4-  
 дигидро-2H-1-ил)хроман-3-  
 ил)-6-фторхроман-3-ил)-6-  
 метилтиазо[2,3-  
 б]пиррол-2-карбоксамид



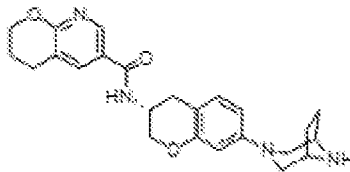
47. (R)-3-амино-N-(3-хлор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиазо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



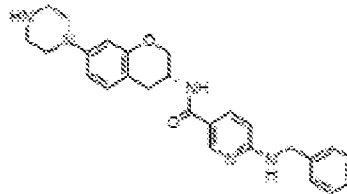
48. (S)-3-амино-N-(3-хлор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиазо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



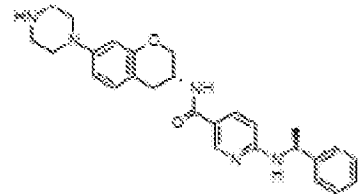
49. N-(13R)-7-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-3,4-дигидро-1H-2-бензазепин-2-карбоксамид



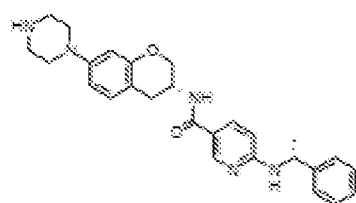
50. N-(13R)-7-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-3,4-дигидро-1H-2-бензазепин-2-карбоксамид



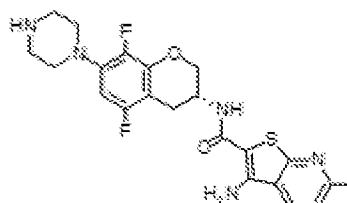
51. (R)-6-(бензиламино)N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)никотинамид



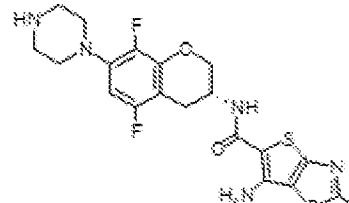
52. 8-((1R)-1-бензиламин)амино-N-(1R)-7-(пиперазин-1-ил)хроман-2-ил)никотинамид



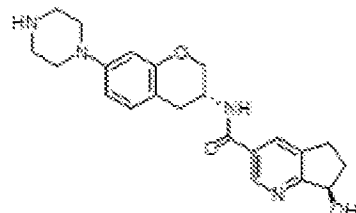
54. 6-(1-(E)-1-(4-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)аминопропан-2-ил)пропанойд



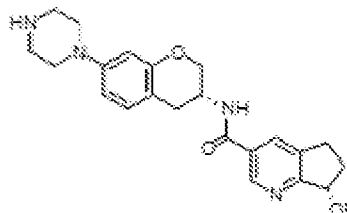
55. (E)-3-хлоро-N-(5,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксимид



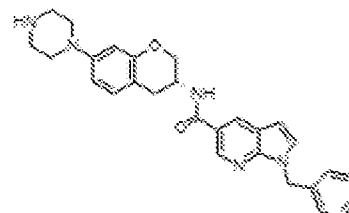
56. (E)-6-хлоро-N-(5,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилпиперидин-5-карбоксимид



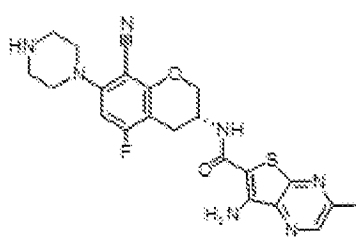
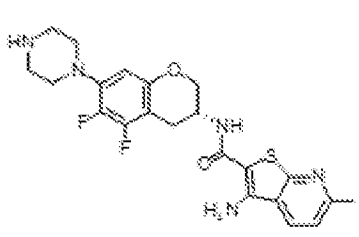
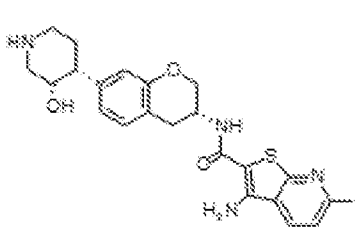
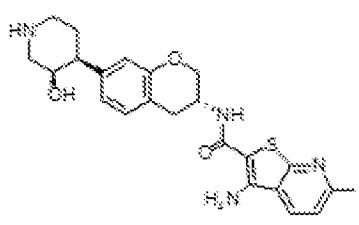
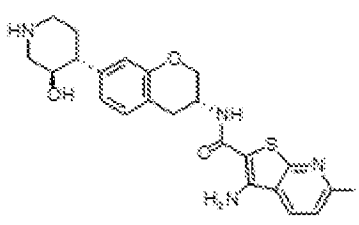
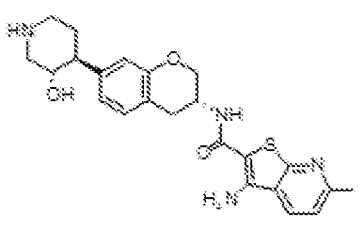
57. (E)-7-гидрокси-N-(1-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиримидин-3-ил)пропанойд

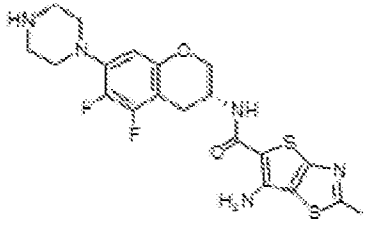
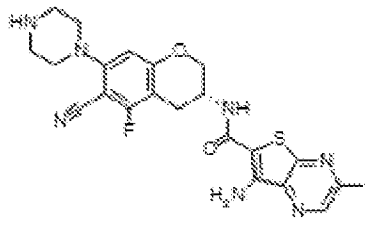
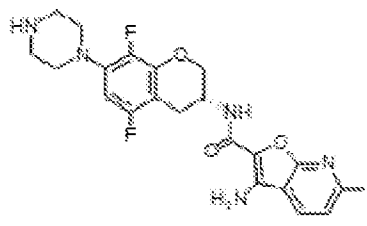
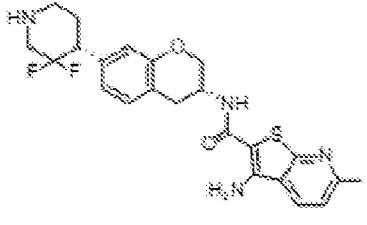
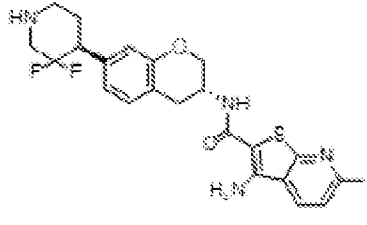
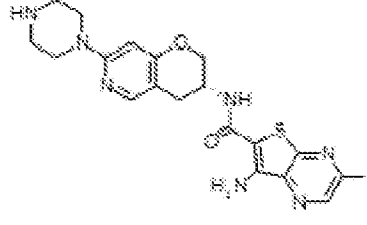


58. (E)-7-гидрокси-N-(1-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиримидин-3-ил)пропанойд

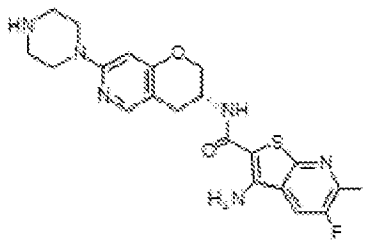
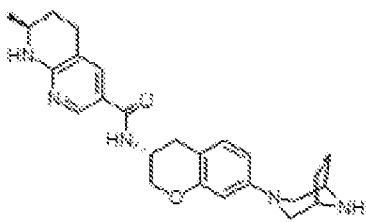
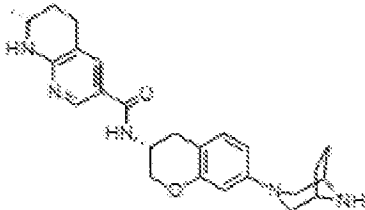
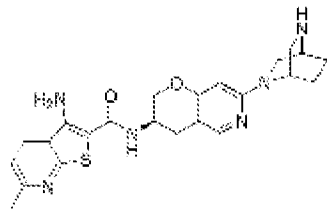
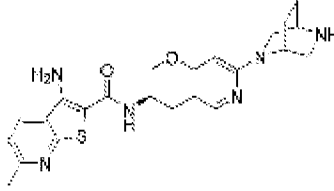
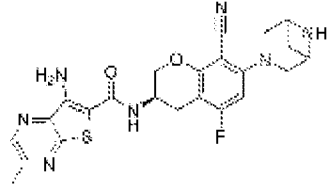


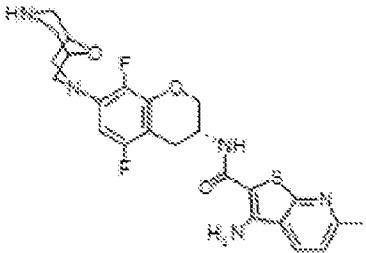
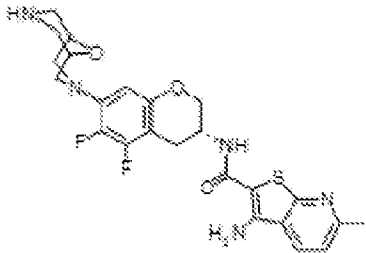
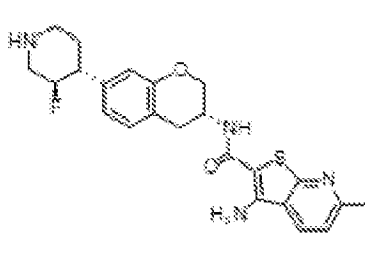
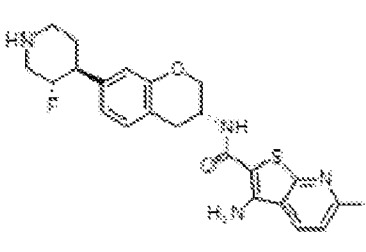
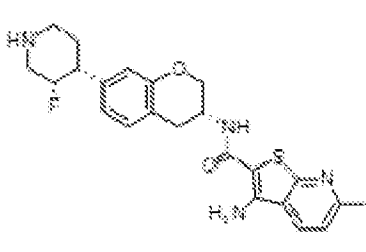
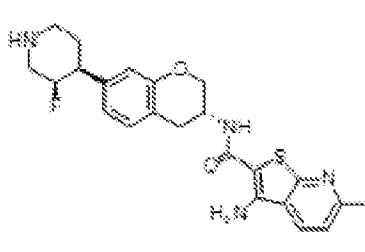
59. (E)-1-бензил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1H-пиррол-2,3-дигидро-5-карбоксимид

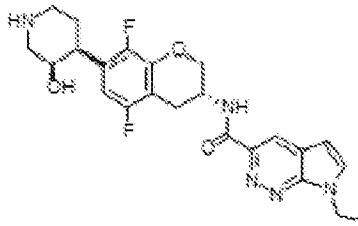
|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>60. (R)-7-амино-N-(3-циано-5-фтор-7-(дипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилпиперазин-2-карбоксаид</p>     |  <p>61. (R)-3-амино-N-(3,6-дифтор-7-(дипирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперазин-2-карбоксаид</p>         |  <p>62. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4R)-3-пирролизинпиперазин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперазин-2-карбоксаид</p>  |
|  <p>63. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4R)-3-пирролизинпиперазин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперазин-2-карбоксаид</p> |  <p>64. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4R)-3-пирролизинпиперазин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперазин-2-карбоксаид</p> |  <p>65. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4R)-3-пирролизинпиперазин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиперазин-2-карбоксаид</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>66. (R)-6-аміно-N-(5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-2-метилтієно[2,3-б]піридин-5-карбоксамід</p>     |  <p>67. (R)-7-аміно-N-(6-діано-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-3-метилтієно[2,3-б]піридин-6-карбоксамід</p> |  <p>68. (R)-3-аміно-N-(5,6-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтієно[2,3-б]піридин-5-карбоксамід</p>                     |
|  <p>69. 3-аміно-N-((R)-7-((R)-3,3-дифторпиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-4-метилтієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід</p> |  <p>70. 3-аміно-N-((R)-7-((S)-3,3-дифторпиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-5-метилтієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід</p> |  <p>71. (R)-7-аміно-3-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигідро-2H-пірано[3,2-с]піридин-3-ил)тієно[2,3-б]піридин-6-карбоксамід</p> |

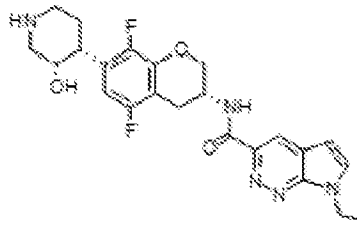


|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>72. (E)-3-амино-5-фтор-6-метил-N-(17-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,2-c]пиримидин-3-ил)тиено[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>            |  <p>73. (S)-N-((3R)-7-(3,6-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамид</p>                               |  <p>74. (7R)-N-((3R)-7-(3,6-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)хроман-3-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамид</p>        |
|  <p>75. N-((R)-7-((3,4)-дизабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-c]пиримидин-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |  <p>76. N-((R)-7-((1R,4R)-2,5-дизабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-c]пиримидин-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |  <p>77. N-((3R)-7-(3,6-дизабцикло[3.1.1]гексан-3-ил)-6-оксано-5-фторхроман-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |

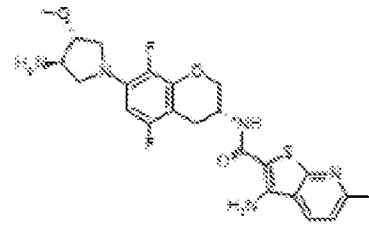
|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>78. N-((3R)-7-(9-оксо-3,7-дигидробензофуоро[3,3-<i>b</i>]пипидин-3-ил)-5,6-дифторхроман-3-ил)-2-амино-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>79. N-((3R)-7-(9-оксо-3,7-дигидробензофуоро[3,3-<i>b</i>]пипидин-3-ил)-5,6-дифторхроман-3-ил)-2-амино-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>80. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|  <p>81. 3-амино-N-((1R)-7-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                                     |  <p>82. 3-амино-N-((1R)-7-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                                     |  <p>83. 3-амино-N-((1R)-7-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)хроман-3-ил)-6-метилпиримидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |



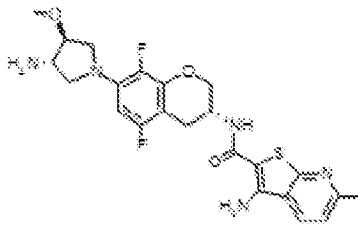
84. N-(1(R)-5,6-дифтор-7-(3R,4R)-3-гидроксиопиридин-4-ил)хроман-3-ил)-7-окса-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



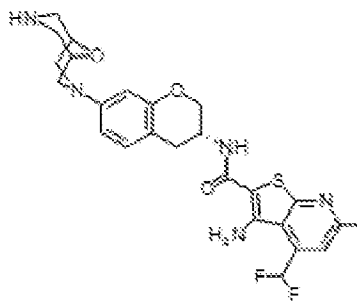
85. N-(1(R)-5,6-оксо-7-(13S,4R)-3-гидроксиопиридин-4-ил)хроман-3-ил)-7-окса-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



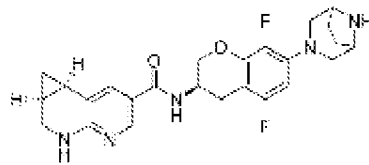
86. 3-амино-N-(1(R)-7-(3R,4R)-3-амино-4-метоксиопиридин-1-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



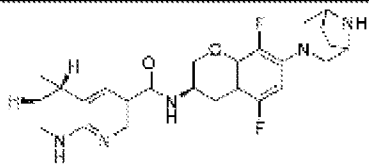
87. 3-амино-N-(1R)-7-(13S,4S)-3-амино-4-метоксиопиридин-1-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



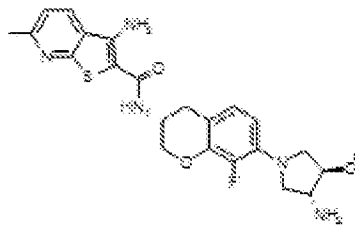
88. N-(13R)-7-(1R)-окса-3,4-дифторбензимида[3,3-b]диол-3-ил)хроман-3-ил)-5-амино-4-фторпиримидин-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



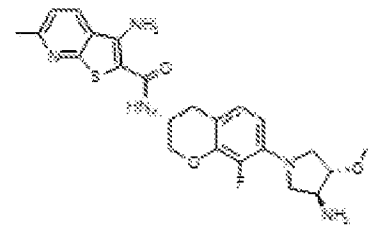
89. (1aR,7aR)-N-(13R)-7-(5,8-плавобисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,8-дифторхроман-3-ил)-1a,2,2,7a-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксамид



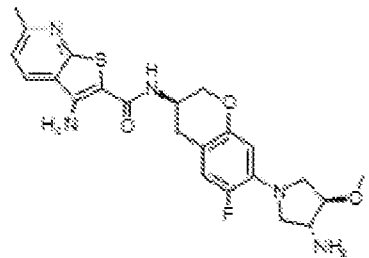
90. 1-(1aR,3bS)-N-(2R)-7-(3,6-диазабензидио[3,2,1]оксан-3-ил)-5,8-дифторароман-3-ил)-1a,2,3,4a-тетрагидро-1H-циклопента[1,1-b]нафталин-3-карбоксамид



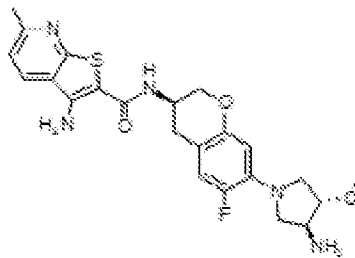
91. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипропилиден-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпилено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



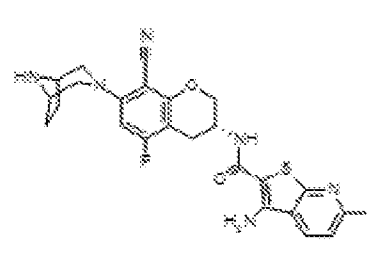
92. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипропилиден-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпилено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



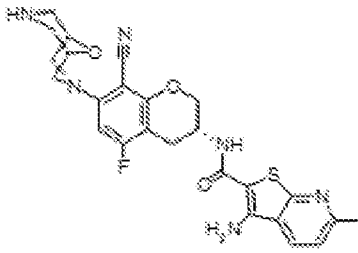
93. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипропилиден-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпилено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



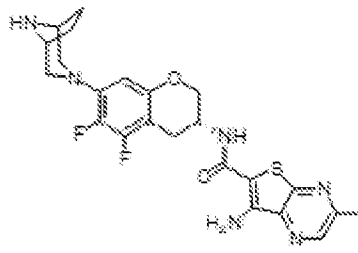
94. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипропилиден-1-ил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпилено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



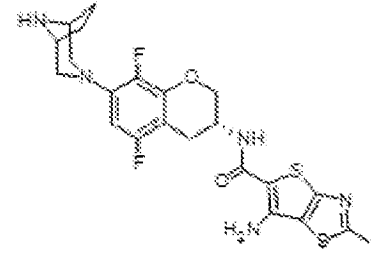
95. 3-амино-N-[(3R)-6-циано-7-(3,6-диазабензидио[3,2,1]оксан-3-ил)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпилено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



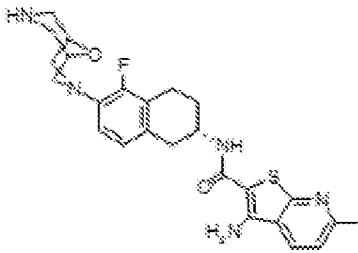
96. 3-амино-N-[(2R)-3-циано-5-фтор-7-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензотриазин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



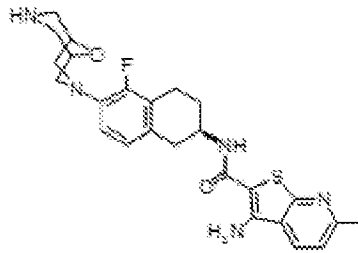
97. 7-амино-N-[(2R)-7-(3,8-пропабицикло[2.2.1]октан-3-ил)-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензотриазин-3-ил]-2-метилпиперидин-6-карбоксамид



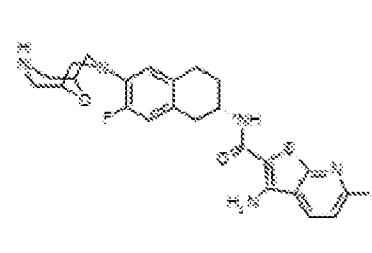
98. 6-амино-N-[(3R)-7-(3,8-дизабицикло[3.3.1]октан-3-ил)-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензотриазин-3-ил]-2-метилпиперидин-1,3-дигидро-5-карбоксамид



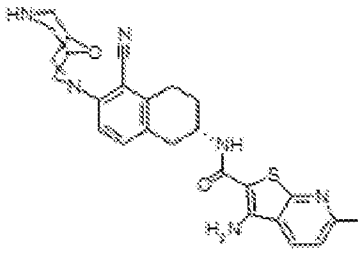
99. 3-амино-N-[(2S)-6-фтор-6-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



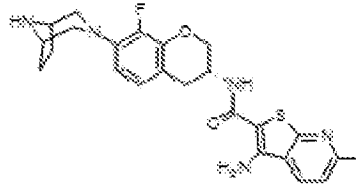
100. 3-амино-N-[(2R)-5-фтор-6-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



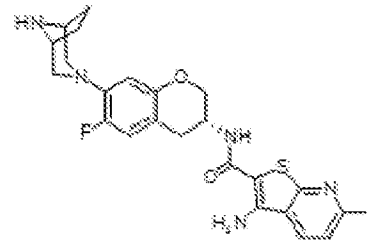
101. 3-амино-N-[(2S)-7-фтор-6-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



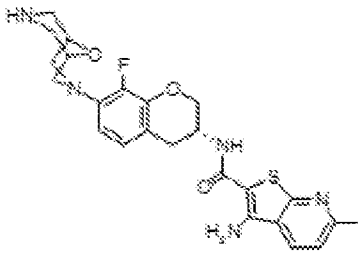
102. 3-амино-N-[(3R)-5-флюоро-7-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



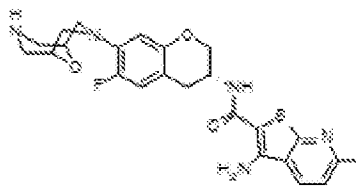
103. 3-амино-N-[(3R)-7-(3,6-пропадицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-флюоро-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



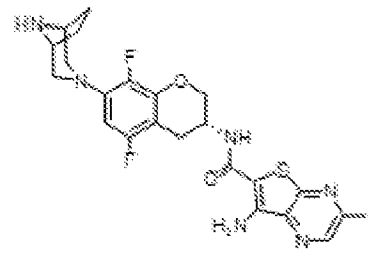
104. 3-амино-N-[(3R)-7-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-флюоро-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



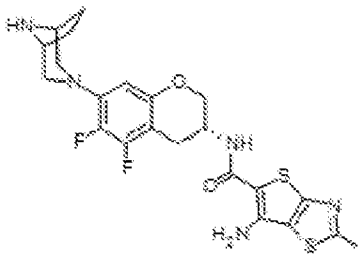
105. 3-амино-N-[(3R)-6-флюоро-7-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



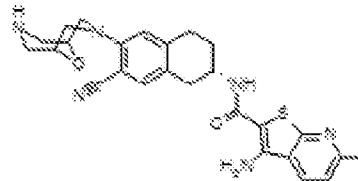
106. 3-амино-N-[(3R)-6-флюоро-7-(9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



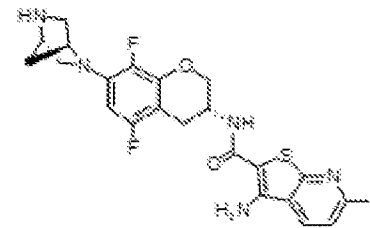
107. 7-амино-N-[(3R)-7-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,8-дифлюоро-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-3-метилпиперидин-6-карбоксамид



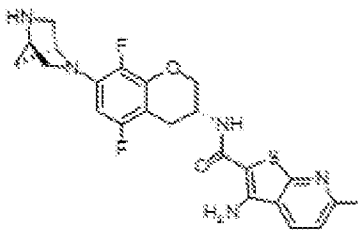
108. 8-амино-N-[(3R)-7-(5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензо[с]пирин-3-ил)-2-ацетилсено[2,3-с][1,3,5]тиазол-5-карбоксимид



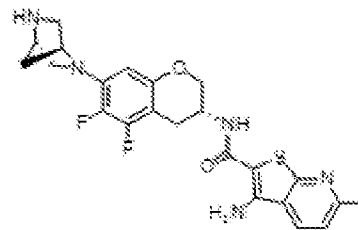
109. 2-амино-N-[(3R)-7-хлоро-6-(9-окса-3,7-дифазабипирило[3.3.1]нонан-3-ил)-2,2,3,4-тетрагидропифгаллин-2-ил]-6-метилсено[2,3-с]пиридин-2-карбоксимид



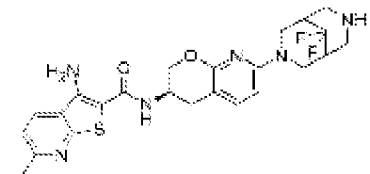
110. 3-амино-N-[(3R)-7-[(13,13')-2,5-дифазабипирило[3.2.1]пептан-2-ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензо[с]пирин-3-ил]-6-метилсено[2,3-с]пиридин-2-карбоксимид



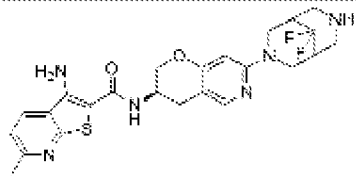
111. 3-амино-N-[(3R)-7-[(11R,12R)-2,5-дифазабипирило[2.2.1]септолен-3-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензо[с]пирин-3-ил]-6-метилсено[2,3-с]пиридин-2-карбоксимид



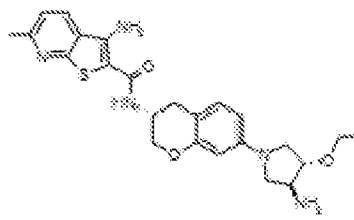
112. 3-амино-N-[(3R)-7-[(11S,12S)-2,5-дифазабипирило[2.2.1]септолен-2-ил]-5,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензо[с]пирин-3-ил]-6-метилсено[2,3-с]пиридин-2-карбоксимид



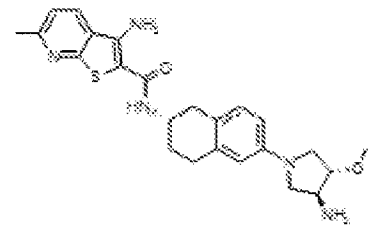
113. 3-амино-N-[(3R)-7-(9,9'-дифазабипирило[3.3.1]нонан-3-ил)-2H,3H,4H-пирено[2,3-с]пиридин-3-ил]-6-ацетилсено[2,3-с]пиридин-2-карбоксимид



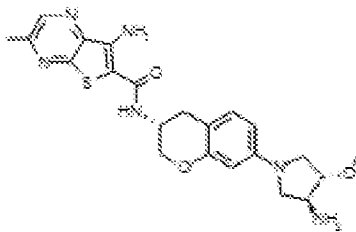
114. 3-амино-N-[(3R)-7-(9,9-диазабис(азоло[3,3,1]нон-3-ил)-2H,3H,4H-сарио[3,2-с]пирозин-3-ил)-6-метилпипераз-2-ил]карбоксамид



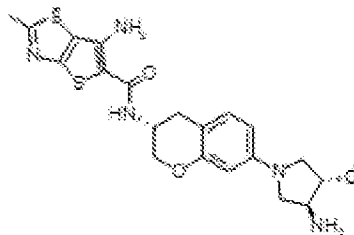
115. 3-амино-N-[(3R)-7-(3S,4S)-3-амино-4-этоксипиперазидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпипераз-2,3-б]пирозин-2-карбоксамид



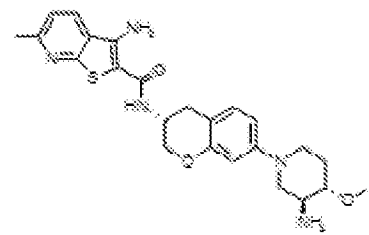
116. 3-амино-N-[(2R)-5-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиперазидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиррофтил-2-ил]-6-метилпипераз-2,3-б]пирозин-2-карбоксамид



117. 7-амино-N-[(3R)-7-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиперазидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпипераз-2,3-б]пирозин-2-карбоксамид

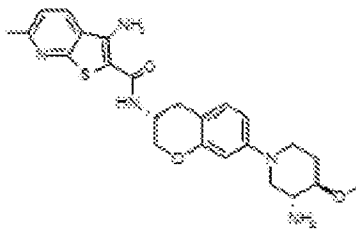


118. 6-амино-N-[(3R)-7-(3S,4S)-3-амино-4-этоксипиперазидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-2-метилпипераз-2,3-б]пирозин-5-карбоксамид

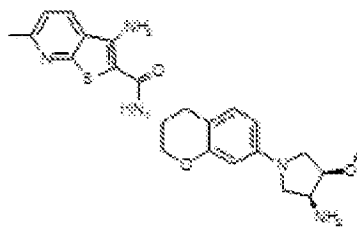


119. 3-амино-N-[(3R)-7-(3S,4S)-3-амино-4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпипераз-2,3-б]пирозин-2-карбоксамид

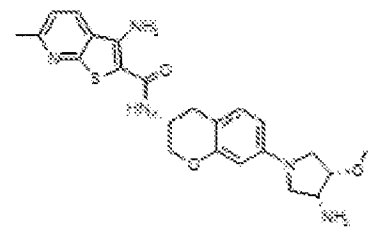




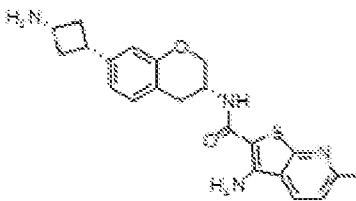
120. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3,4,4a)-6-амино-4-  
метоксипиперидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензоэпирин-3-  
ил]-6-метилпиперидин-2-  
ил]карбонил-2-карбоксамид



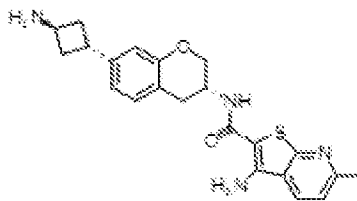
121. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3S,4R)-2-амино-4-  
гидрокси-2H-1-бензоэпирин-3-  
ил]-6-метилпиперидин-2,3-  
дигидро-2-карбоксамид



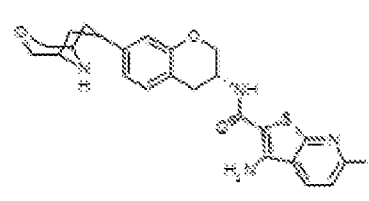
122. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R,4S)-3-амино-6-  
метоксипиперидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензоэпирин-3-  
ил]-6-метилпиперидин-2,3-  
дигидро-2-карбоксамид



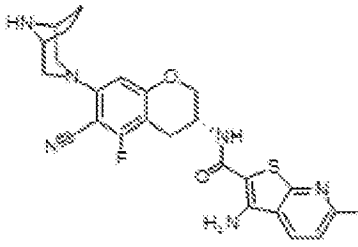
123. 5-амино-2-метил-N-[(3R)-  
7-[(1S,3S)-3-  
аминопиперидин-2-ил]-3,4-дигидро-  
2H-1-бензоэпирин-3-  
ил]амино(2,3-дигидро-2-  
карбоксамид



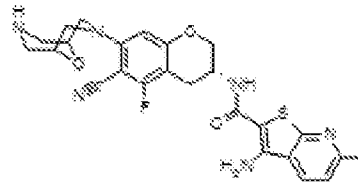
124. 3-амино-6-метил-N-[(3R)-  
7-[(1R,3Z)-3-  
аминопиперидин-2-ил]-3,4-дигидро-  
2H-1-бензоэпирин-3-  
ил]амино(2,3-дигидро-2-  
карбоксамид



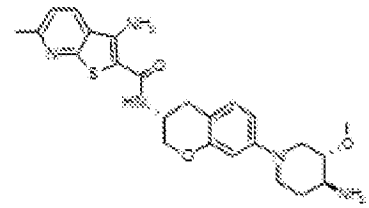
125. 3-амино-6-метил-N-[(3R)-  
7-[(3-амино-4-  
метилпиперидин-2-ил)-3,3,1-диазо-  
3,4-дигидро-2H-1-бензоэпирин-  
3-ил]амино(2,3-дигидро-2-  
карбоксамид



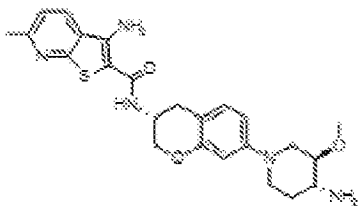
126. 3-амино-N-[(1R)-6-оксао-7-(3,4-дигидрохинолин-5-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пирidin-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



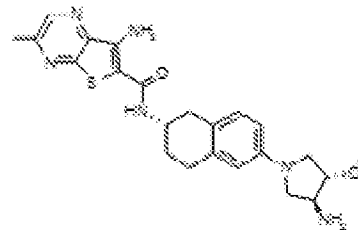
127. 2-амино-N-[(2R)-6-оксао-3-фтор-7-(1,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пирidin-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



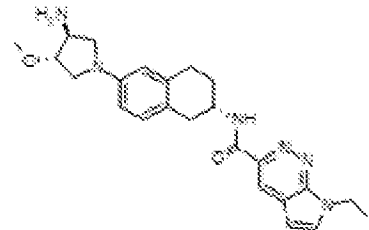
128. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пирidin-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



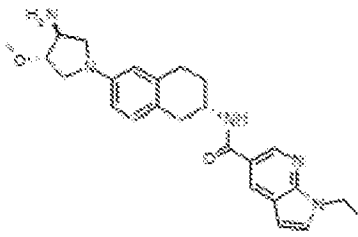
129. 3-амино-N-[(1R)-7-[(1R,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пирidin-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



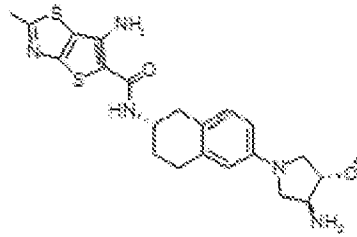
130. 7-амино-N-[(2S)-6-[(1S,4S)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрофаллаван-2-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



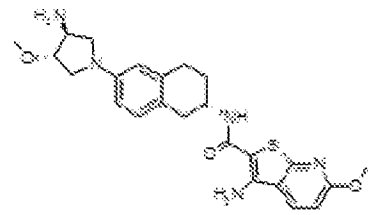
131. N-[(2S)-6-[(1S,4S)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрофаллаван-2-ил]-7-амино-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



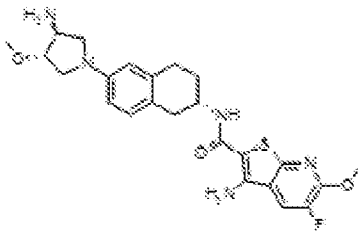
133. 3-амино-4-метоксиарролдин-1-ил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил-2-амин-4-метил-1Н-пиррол-5-карбоксамид



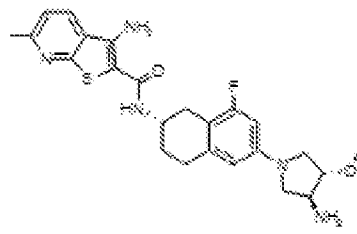
132. 6-амино-N-[(3S,4S)-2-амино-4-метоксиарролдин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил-2-амин-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид



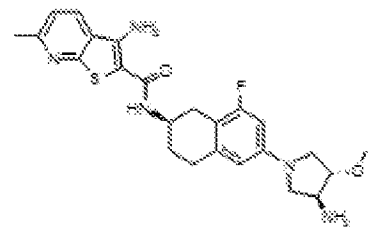
134. 3-амино-N-[(2S)-5-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиарролдин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метоксиарролдин-2-карбоксамид



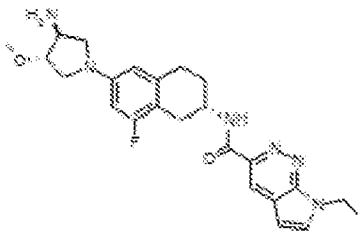
135. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиарролдин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-5-фтор-6-метоксиарролдин-2-карбоксамид



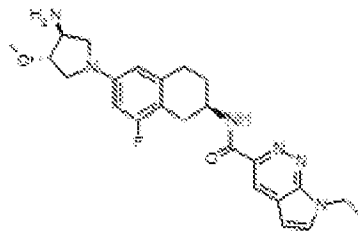
136. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиарролдин-1-ил]-3-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метоксиарролдин-2-карбоксамид



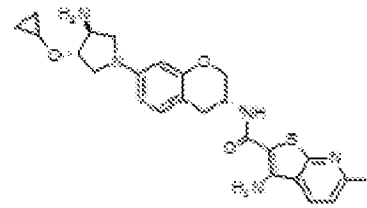
137. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиарролдин-1-ил]-8-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метоксиарролдин-2-карбоксамид



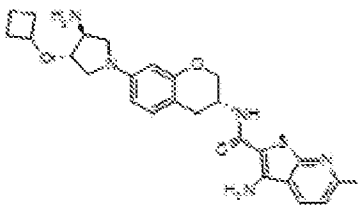
138. **в** [(2a)-б] [(3a, 4a)-б]  
 амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолин-2-ил, -7-этил-7H-пирроло[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



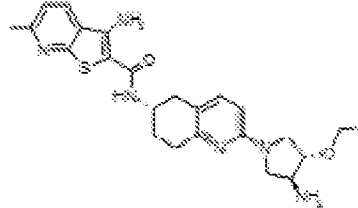
139. **я** [(2a)-б] [(3a, 4a)-б]  
 амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-8-фтор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолин-2-ил, -7-этил-7H-пирроло[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



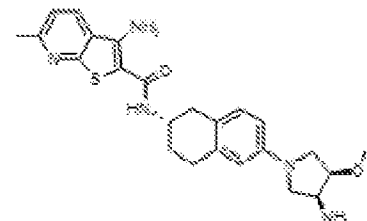
140. **з** амино-4 [(3a)-б]  
 [(3a, 4a)-б]-3-амино-4-изопропоксипирролидин-1-ил]-3, 4-дигидро-2H-1-бензокарбазол-3-ил, -6-метилпиридин[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



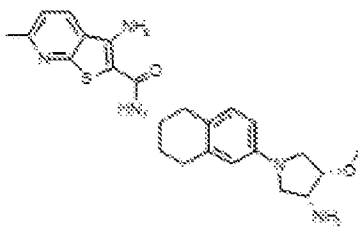
141. **3**-амино-N-[(3R)-г]-[(3S, 4S)-3-амино-4-циклобутоксипирролидин-1-ил]-3, 4-дигидро-2H-1-бензокарбазол-3-ил, -6-метилпиридин[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



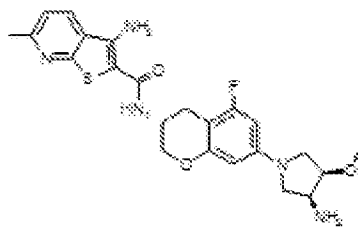
142. **г**-амино-N-[(6S)-2-[(3S, 4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5, 6, 7, 8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



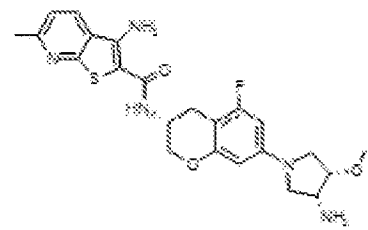
143. **3**-амино-N-[(2S)-б]-[(3S, 4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-1, 3, 3, 4-тетрагидрокарбазол-2-ил, -6-метилпиридин[2, 3-б]пиридин-2-карбоксамид



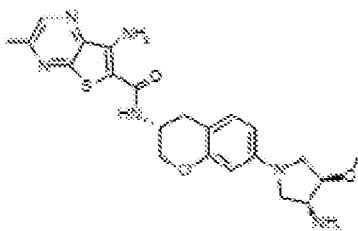
144. 5-амино-N [(2R)-6-  
[(3,4,4b)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-  
1,2,3,4-тетрагидроафталил-2-  
ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид



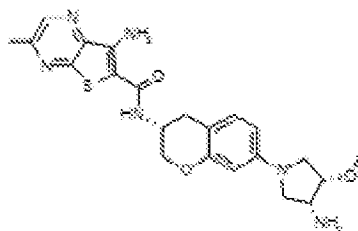
145. 3-амино-N [(2R)-7-  
[(3R,4R)-2-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-5-  
фтор-3,4-дигидро-2H-1-  
бензо[б]пиримидин-3-ил]-6-  
метилпиридо[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



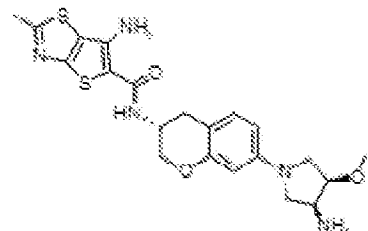
146. 3-амино-N [(3R)-7-  
[(2R,4R)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-5-  
фтор-3,4-дигидро-2H-1-  
бензо[б]пиримидин-3-ил]-6-  
метилпиридо[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



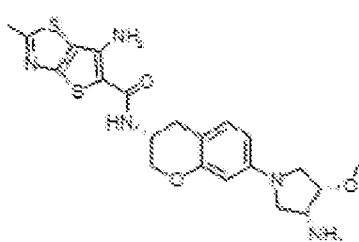
147. 7-амино-N [(3R)-7-  
[(3S,4R)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензо[б]пиримидин-3-  
ил]-3-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-6-карбоксамид



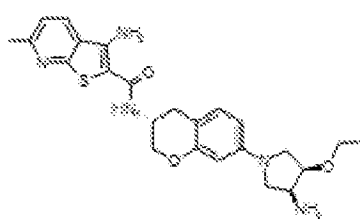
148. 7-амино-N [(3R)-7-  
[(3R,4R)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензо[б]пиримидин-3-  
ил]-3-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-6-карбоксамид



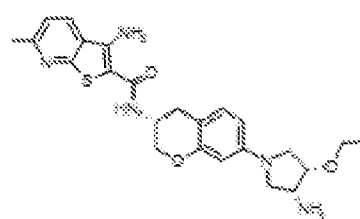
149. 6-амино-N [(3R)-7-  
[(3S,4R)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензо[б]пиримидин-3-  
ил]-3-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-6-карбоксамид



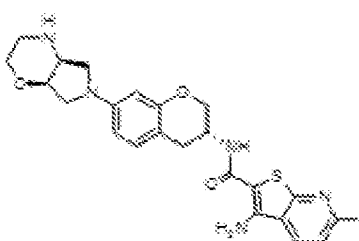
150. 5-амино-4Н-[3В]-7-  
[(3А,4В)-3-амино-4-  
метоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2Н-1-бензоэпирин-3-  
ил]-2-метоксиметил[2,3-  
б][1,3]пиррол-5-карбоксимид



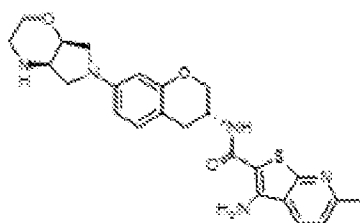
151. 3-амино-4Н-[3В]-7-  
[(3В,4В)-3-амино-4-  
этоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2Н-1-бензоэпирин-3-  
ил]-6-метилметил[2,3-  
б]пиррол-5-карбоксимид



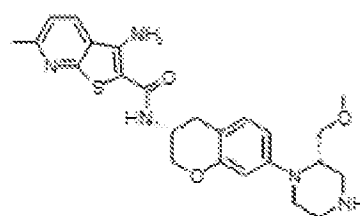
152. 3-амино-4Н-[3В]-7-  
[(3В,4В)-3-амино-4-  
этоксипирролидин-1-ил]-3,4-  
дигидро-2Н-1-бензоэпирин-3-  
ил]-6-метилметил[2,3-  
б]пиррол-5-карбоксимид



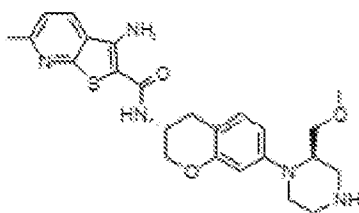
153. 4аН-[3В]-7-7-(4аВ,7аВ)-  
оксагидропирроло[3,4-  
б]морфолин-6-ил]-3,4-дигидро-  
2Н-1-бензоэпирин-3-ил]-3-  
амино-6-метилметил[2,3-  
б]пиррол-2-карбоксимид



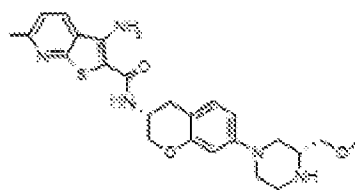
154. 4аН-[3В]-7-7-(4аВ,7аВ)-  
оксагидропирроло[3,4-  
б]морфолин-6-ил]-3,4-дигидро-  
2Н-1-бензоэпирин-3-ил]-3-  
амино-6-метилметил[2,3-  
б]пиррол-2-карбоксимид



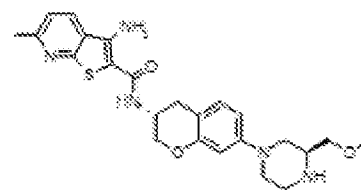
155. 3-амино-4Н-[3В]-7-[(3В)-  
2-(метоксиметил)пирролин-1-  
ил]-3,4-дигидро-2Н-1-  
бензоэпирин-3-ил]-6-  
метилметил[2,3-б]пиррол-2-  
карбоксимид



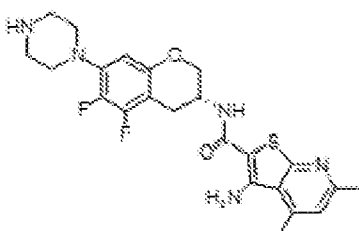
156. 3-аминo-N [(3R)-7 [(2R)-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-6-метилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



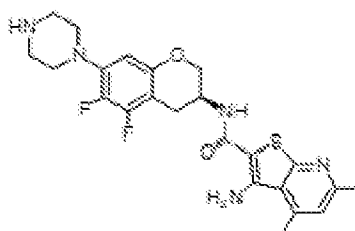
157. 2-аминo-N [(2R)-7 [(1R)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-6-метилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



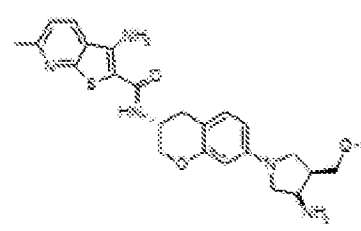
158. 3-аминo-N [(3R)-7 [(2R)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-6-метилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



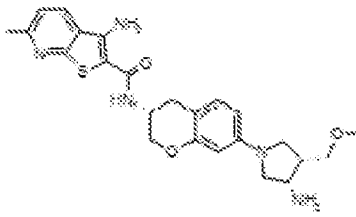
159. 3-аминo-N [(3R)-5,6-дифлуор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-4,6-диметилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



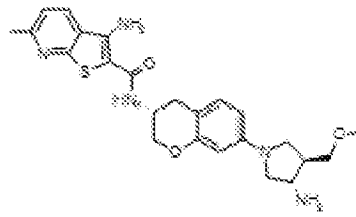
160. 3-аминo-N [(3R)-5,6-дифлуор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-4,6-диметилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



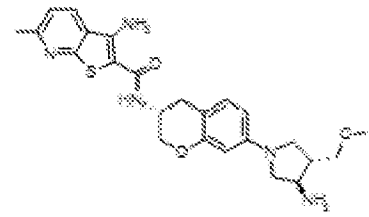
161. 3-аминo-N [(3R)-7 [(1R,4R)-3-метил-4-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензофуран-3-ил]-6-метилгептано [2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



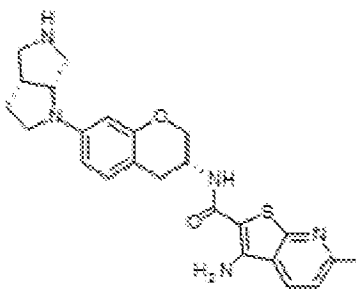
162. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3S,4R)-3-амино-4-(  
(метоксиметил)пирролидин-1-  
ил)-3,4-дигидро-2H-1-  
бензотиазол-3-ил]-6-  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



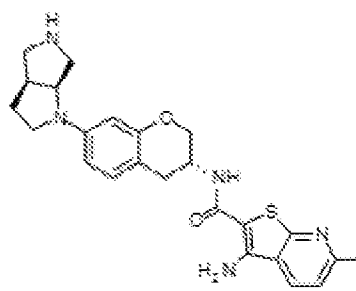
163. 3-амино-N-[(2R)-7-  
[(3S,4R)-3-амино-4-(  
(метоксиметил)пирролидин-1-  
ил)-3,4-дигидро-2H-1-  
бензотиазол-3-ил]-6-  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



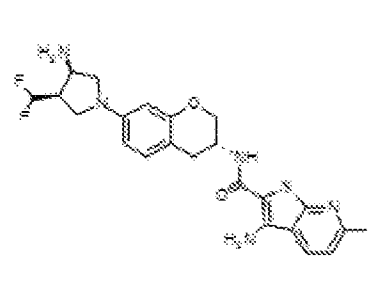
164. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R,4S)-3-амино-4-(  
(метоксиметил)пирролидин-1-  
ил)-3,4-дигидро-2H-1-  
бензотиазол-3-ил]-6-  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



165. N-[(3R)-7-[(3aS,4aR)-  
октагидропирроло[2,3-  
c]пирролин-1-ил]-3,4-дигидро-  
2H-1-бензотиазол-3-ил]-3-  
амино-6-метилпиперидин-2-  
карбоксамид

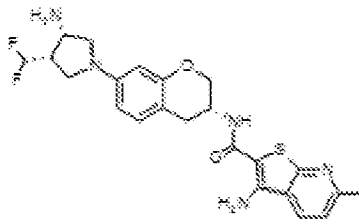


166. N-[(3R)-7-[(3aS,4aS)-  
октагидропирроло[2,3-  
c]пирролин-1-ил]-3,4-дигидро-  
2H-1-бензотиазол-3-ил]-3-  
амино-6-метилпиперидин-2-  
карбоксамид

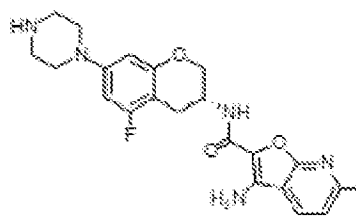


167. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R,4R)-3-амино-4-(  
(дифосфоретил)пирролин-1-  
ил)-3,4-дигидро-2H-1-  
бензотиазол-3-ил]-6-  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид

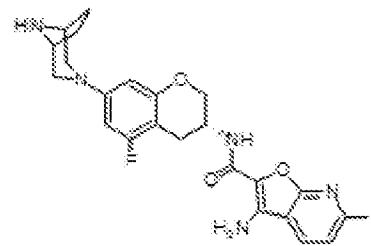




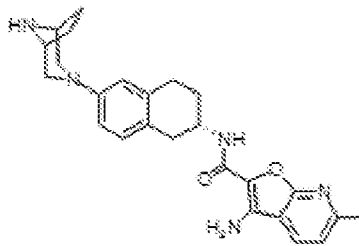
168. 3-амино-N-[(3,4)-7-  
[(3,4)-7-  
[13b, 1b] 3-амино-4-  
(дифторкетил)пирролидин-1-  
ил]-3,4-дигидро-2H-1-  
бензолпиран-3-ил]-6-  
метилпено[2,3-b]пиридин-2-  
карбоксамид



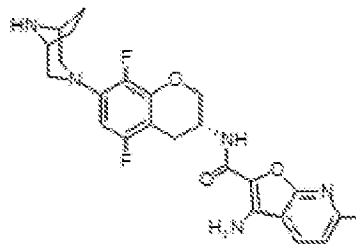
169. 3-амино-N-[(3,4)-5-флюо-  
7 (пиперазин-1-ил)-3,4-  
дигидро-2H-1-бензолпиран-3-  
ил]-6-метилфуро[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



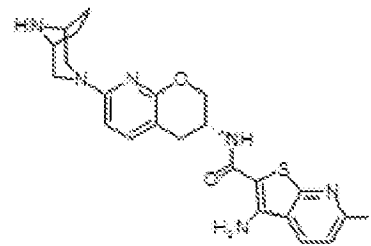
170. 3-амино-N-[(3,8)-7-(3,8-  
дизабацикло[3.2.1]октан-3-  
ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-  
бензолпиран-3-ил]-6-  
метилфуро[2,3-b]пиридин-2-  
карбоксамид



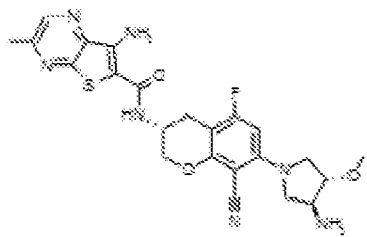
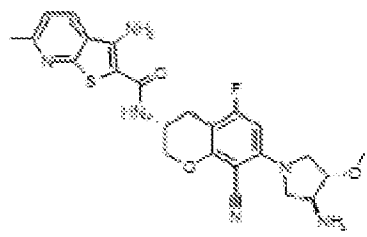
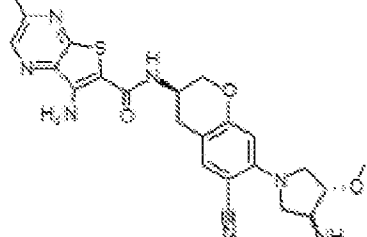
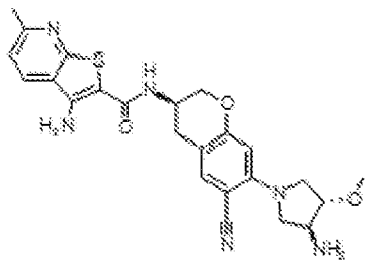
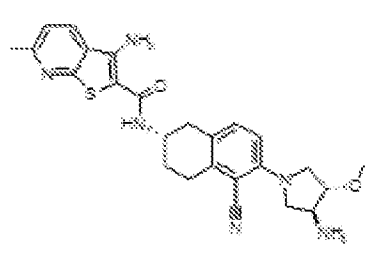
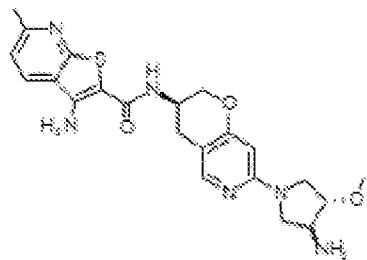
171. 3-амино-N-[(2,3)-6-(3,8-  
дизабацикло[3.2.1]октан-3-  
ил)-1,2,3,4-  
тетрагидронафталин-2-ил]-6-  
метилфуро[2,3-b]пиридин-2-  
карбоксамид

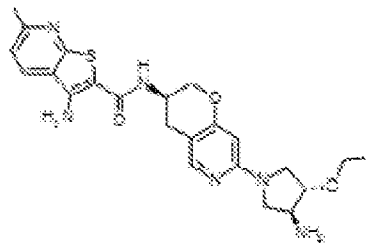
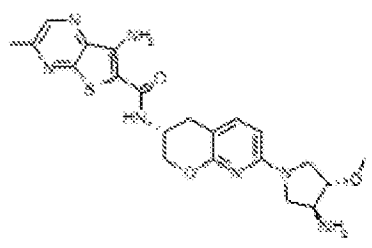
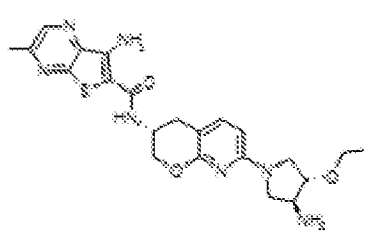
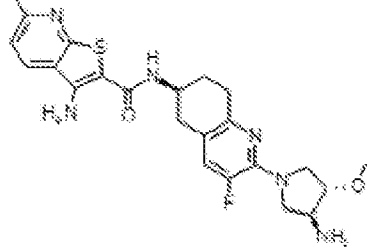
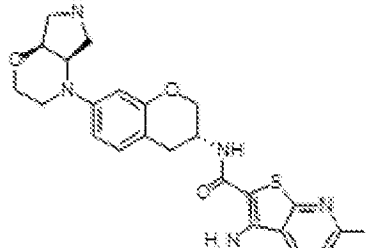
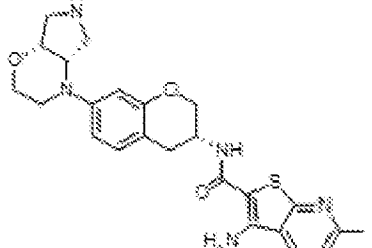


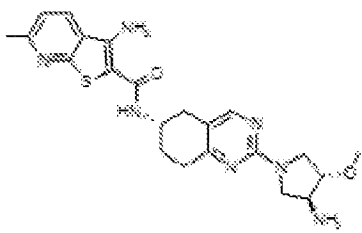
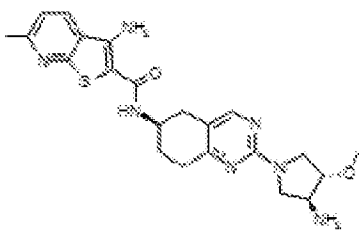
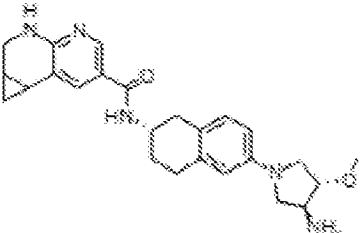
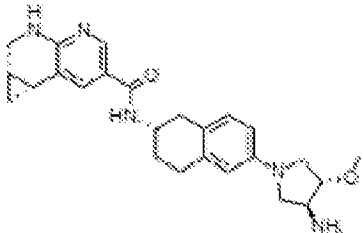
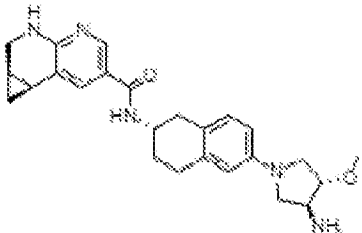
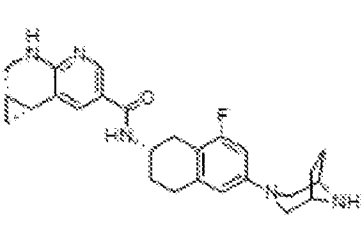
172. 3-амино-N-[(3,8)-7-(3,8-  
дизабацикло[3.2.1]октан-3-  
ил)-5,8-дифтор-3,4-дигидро-  
2H-1-бензолпиран-3-ил]-6-  
метилфуро[2,3-b]пиридин-2-  
карбоксамид

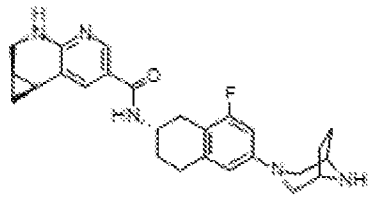
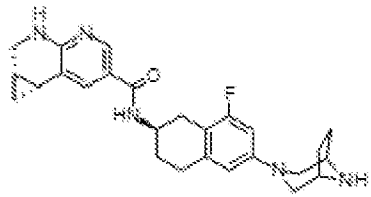
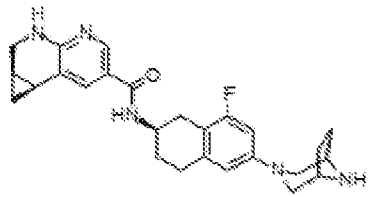
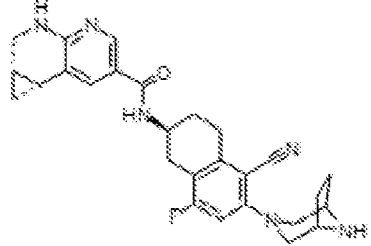
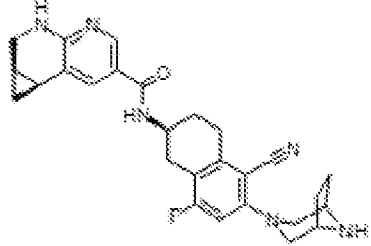
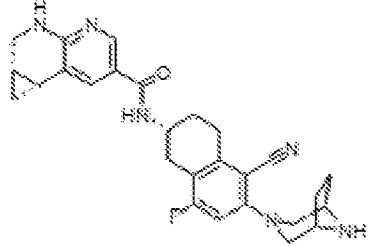


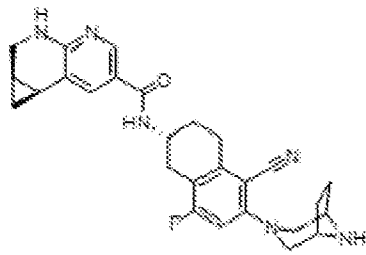
173. 2-амино-N-[(3,8)-7-(3,8-  
дизабацикло[3.2.1]октан-3-  
ил)-2H,3H,4H-пирано[2,3-  
b]пиридин-3-ил]-6-  
метилпено[2,3-b]пиридин-2-  
карбоксамид

|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p>174. 7-амино-5-[[3R]-7-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-2,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |  <p>175. 3-амино-5-[[3R]-7-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-2,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>176. 7-амино-5-[[3R]-7-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-2,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>177. 3-амино-5-[[3R]-7-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-5-фтор-2,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>178. 3-амино-6-[[3R]-6-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-3-ил]-6-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |  <p>179. 3-амино-5-[[3R]-7-[[3S,4S]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-циано-2H,3H,4H-пиридино[5,2-c]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидино[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |

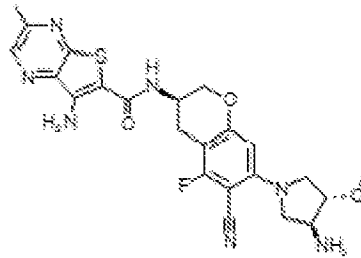
|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p>180. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-этоксипиридин-1-ил]-2H,3H,4H-пироло[3,2-b]пиримидин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>    |  <p>181. 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиридин-1-ил]-2H,3H,4H-пироло[2,3-b]пиримидин-3-ил]-3-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>       |  <p>182. 7-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-этоксипиридин-1-ил]-2H,3H,4H-пироло[2,3-b]пиримидин-3-ил]-3-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>        |
|  <p>183. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиридин-1-ил]-2-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>184. N-[(2R)-7-[(4aR,7aS)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>185. N-[(2R)-7-[(4aS,7aR)-октагидропирроло[3,4-b]морфолин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |

|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>186. 3-амино-8-[[163]-2-<br/>[[33,43]-3-амино-4-<br/>метоксикарбонил-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-<br/>6-ил]-6-метилпиперидин-2-<br/>карбоксамид</p>               |  <p>187. 3-амино-N-[[163]-2-<br/>[[33,43]-3-амино-4-<br/>метоксикарбонил-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-<br/>6-ил]-6-метилпиперидин-2-<br/>карбоксамид</p>               |  <p>188. N-[[128]-6-[[33,43]-3-<br/>амино-4-метоксикарбонил-1-<br/>ил]-1,2,3,4-<br/>тетрагидропиридин-2-ил]-<br/>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br/>индолпропан-3-карбоксамид</p>                   |
|  <p>189. (6aH,7aH) N-[[128]-6<br/>[[33,43]-3-амино-4-<br/>метоксикарбонил-1-ил]-<br/>1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-<br/>ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-<br/>индолпропан-3-карбоксамид</p> |  <p>190. (6aH,7aH) N-[[128]-6<br/>[[33,43]-3-амино-4-<br/>метоксикарбонил-1-ил]-<br/>1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-<br/>ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-<br/>индолпропан-3-карбоксамид</p> |  <p>191. (6aH,7aH) N-[[128]-6<br/>[[3,3-<br/>дифенилметил(3,2-)]октан-3-<br/>ил]-5-окто-1,2,3,4-<br/>тетрагидропиридин-2-ил]-<br/>5H,6H,6aH,7H,7aH-<br/>индолпропан-3-карбоксамид</p> |

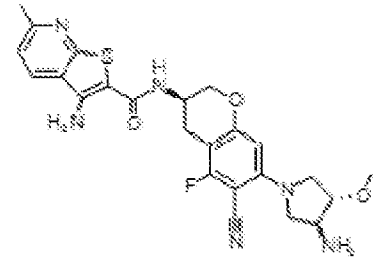
|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>192. (6aR,7aR)-N-[(2R)-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p>          |  <p>193. (6aR,7aR)-N-[(2R)-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p>          |  <p>194. (6aR,7aR)-N-[(2R)-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p>          |
|  <p>195. (6aS,7aR)-N-[(2R)-5-циано-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>196. (6aR,7aS)-N-[(2R)-5-циано-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>197. (6aR,7aR)-N-[(2R)-5-циано-6-(3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5H,6H,6aH,7H,7aH-циклопропа[с]1,8-нафтиридин-2-карбоксамид</p> |



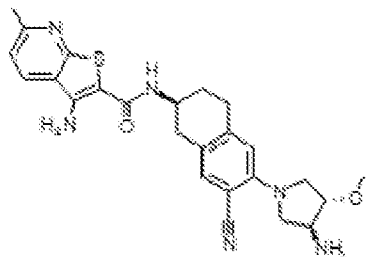
198. 6-амин-7-амин-6-[[3R]-5-циано-6-[[3,8-дизабацикло[3.2.1]октан-3-ил]-3-фтор-1,3,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-5R, 6R, 8aR, 7R, 7aR-бикло[3.2.1]октан-6-ил-8-ил-6-ил-3-карбоксамид



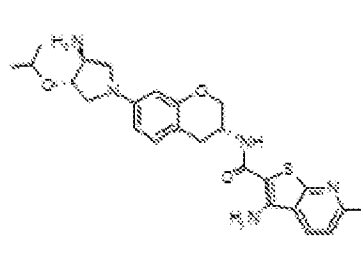
199. 7-амино-3-[[3R]-7-[[3R, 4R]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-амино-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-2-метилпиперидин-2-ил]-2-карбоксамид



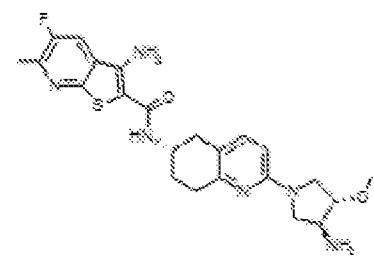
200. 3-амино-N-[[3R]-7-[[3R, 4R]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-6-амино-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-5-метилпиперидин-2-ил]-2-карбоксамид



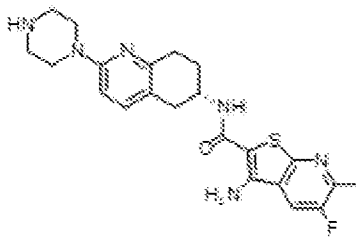
201. 3-амино-N-[[3R]-6-[[3R, 4R]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-7-циано-1,3,3,4-тетрагидрофталин-2-ил]-6-метилпиперидин-2-ил]-2-карбоксамид



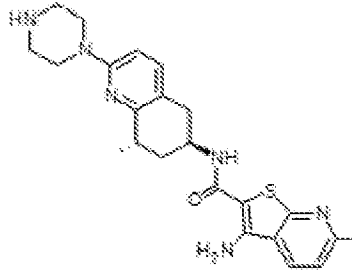
202. 3-амино-N-[[3R]-7-[[3R, 4R]-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-ил]-2-карбоксамид



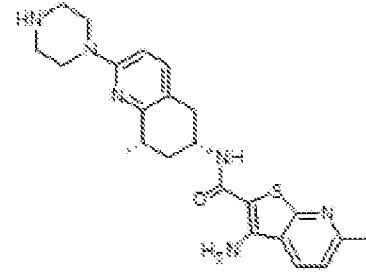
203. 3-амино-N-[[3R]-2-[[3R, 4R]-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолин-6-ил]-5-фтор-6-метилпиперидин-2-ил]-2-карбоксамид



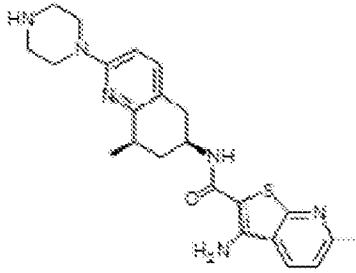
204. 3-аміно-5-фтор-6-метил-1-[[68] 2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



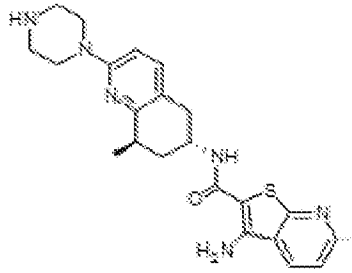
205. 3-аміно-6-метил-1-[[68,88] 3-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



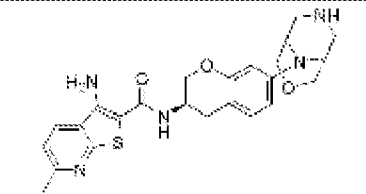
206. 3-аміно-5-метил-1-[[68,88] 8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



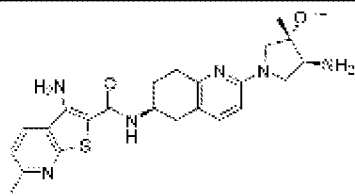
207. 3-аміно-6-метил-1-[[68,88] 8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



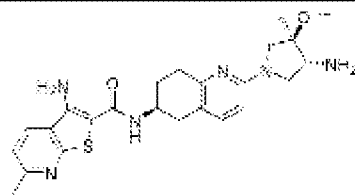
208. 3-аміно-6-метил-1-[[68,88] 9-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



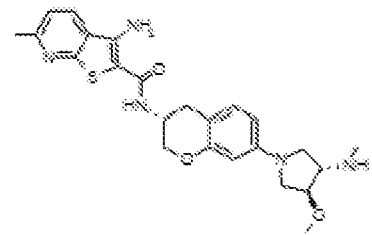
209. 3-аміно-5-метил-1-[[68] 7-(3-окса-7,9-оксабіцикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3,4-дигідр-2H-1-бензопіран-3-ил]тієно[2,3-в]піридин-2-карбоксамід



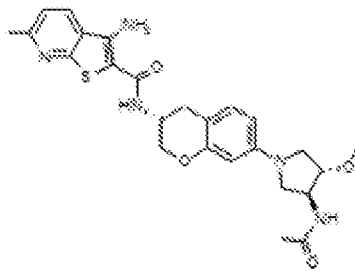
210. 3-амино-N-[(1R)-2-[[[3R,4R]-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



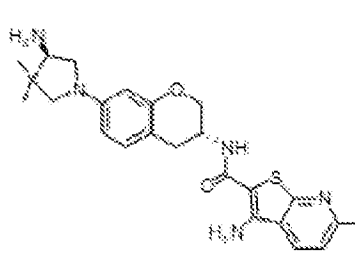
211. 3-амино-N-[(1R)-2-[[[3R,4R]-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



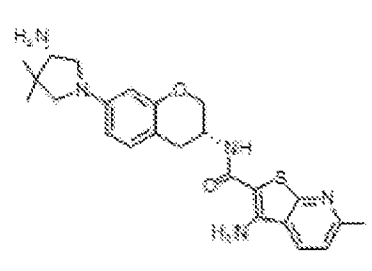
212. 3-амино-N-[(1R)-7-[[[3R,4R]-3-метокси-4-метилпиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



213. 3-амино-N-[(1R)-7-[[[3R,4R]-3-метокси-4-метилпиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

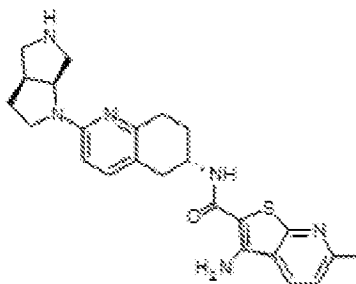


214. 3-амино-N-[(1R)-7-[[[4R]-4-амино-3,3-диметилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

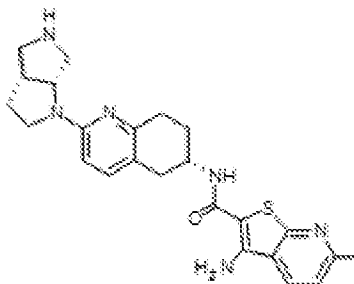


215. 3-амино-N-[(1R)-7-[[[4R]-4-амино-3,3-диметилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

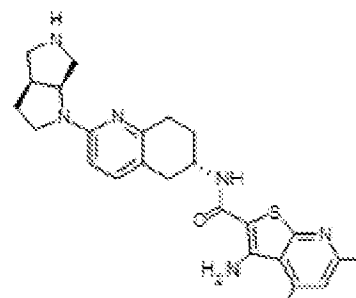




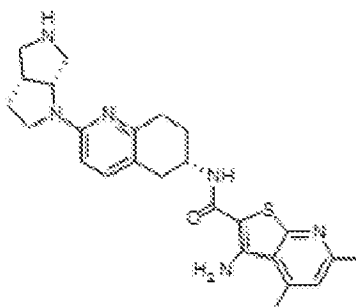
216. М [188] 2 [(3aR, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-3-  
амино-6-метилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



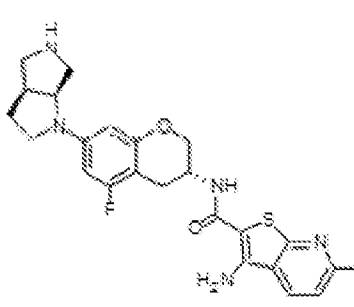
217. В [188] 2 [(3aR, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-3-  
амино-6-метилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



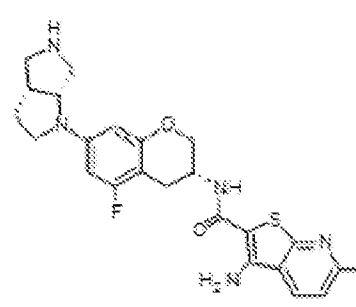
218. N [188] 2 [(3aR, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-3-  
амино-6-диметилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



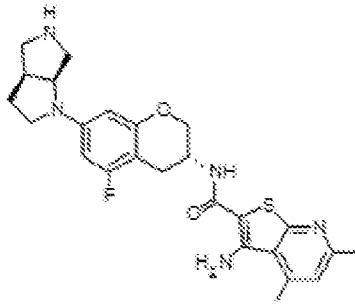
219. N [189] 2 [(3aR, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-3-  
амино-4,6-диметилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



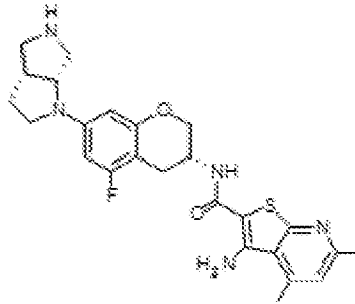
220. В [189] 7 [(3aE, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-  
дигидро-2H-1-бензопиран-3-  
ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



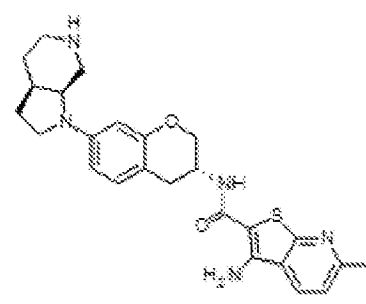
221. N [189] 7 [(3aR, 6aE)-  
октагидропирроло[2,3-  
с]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-  
дигидро-2H-1-бензопиран-3-  
ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



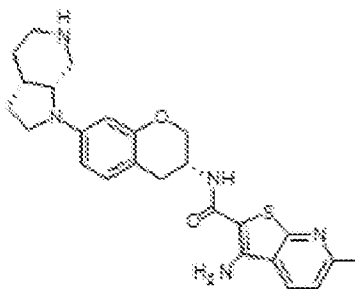
222. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-c]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид



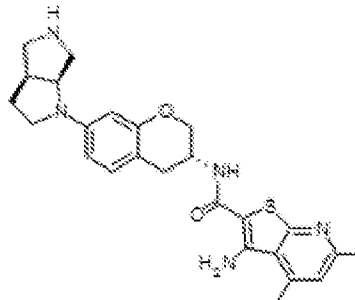
223. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-c]пиррол-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид



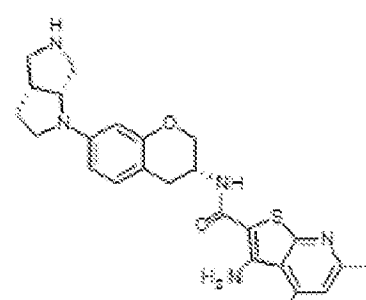
224. N-[(3R)-7-[(3aR,7aR)-октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



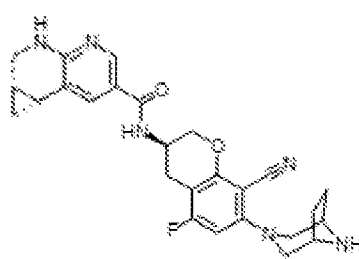
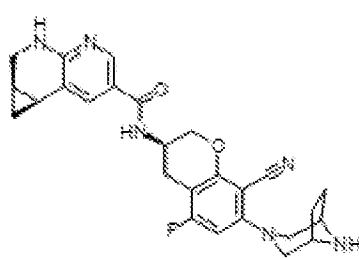
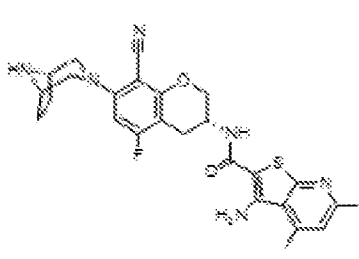
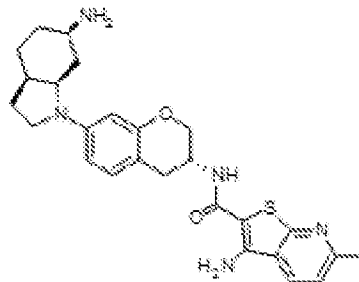
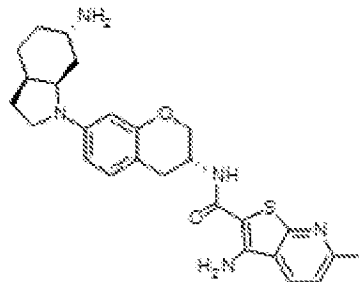
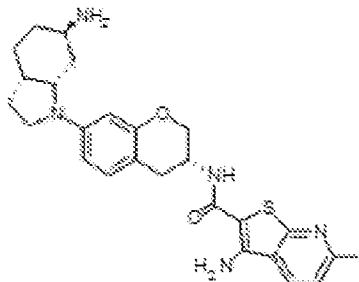
225. N-[(3R)-7-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

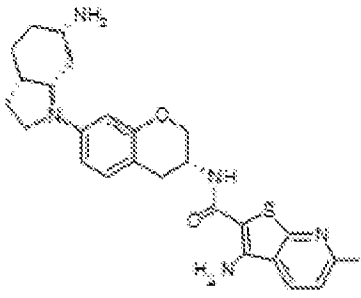
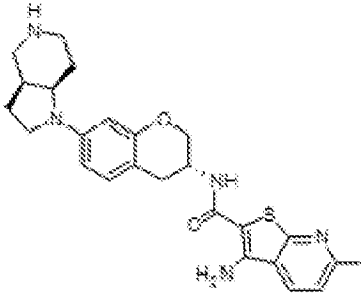
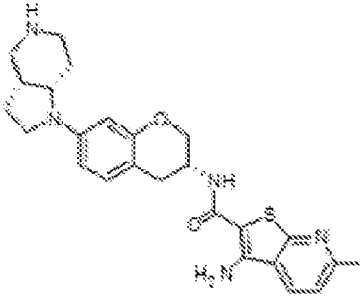
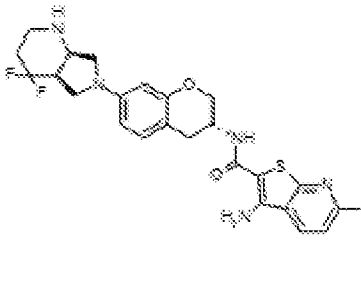
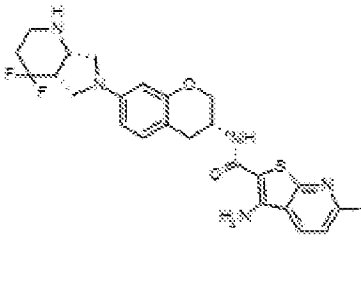
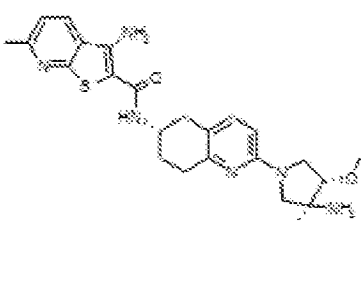


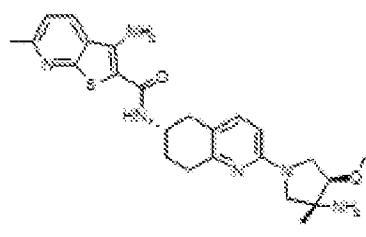
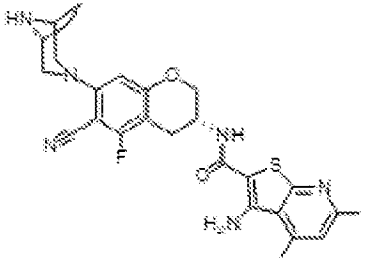
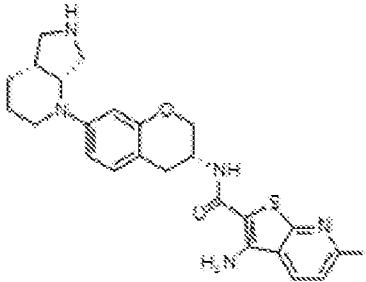
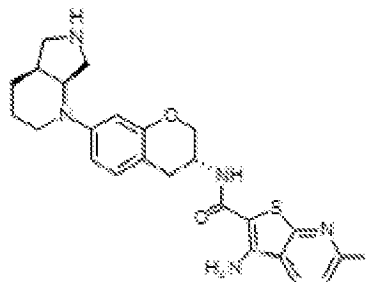
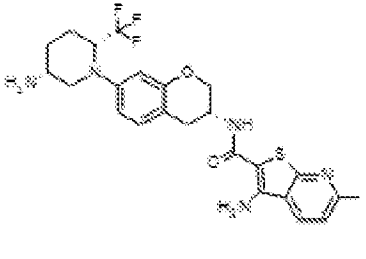
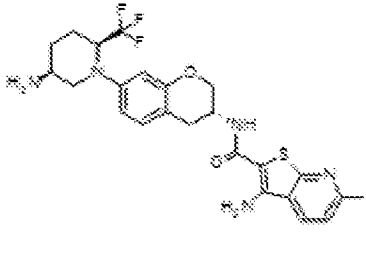
226. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[2,3-c]пиррол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид

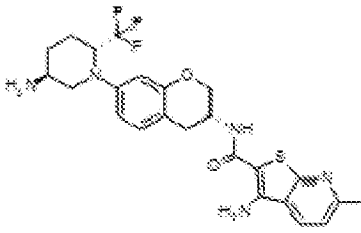
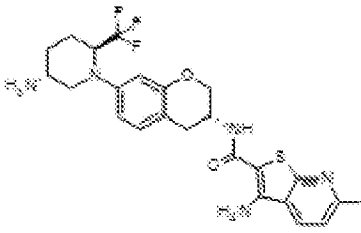
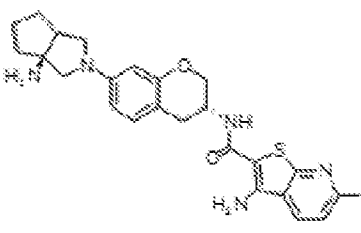
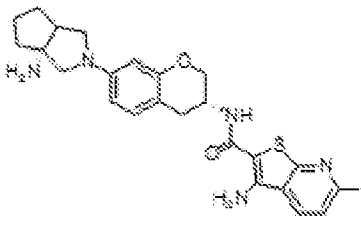
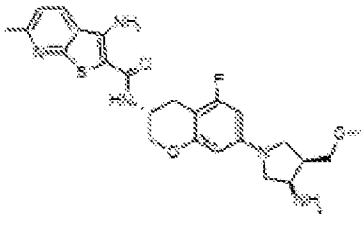
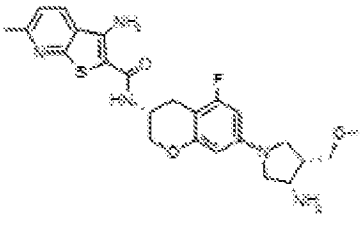


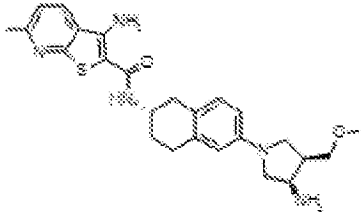
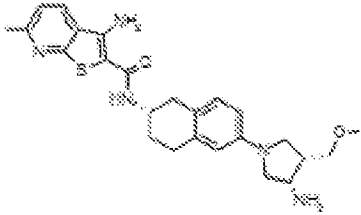
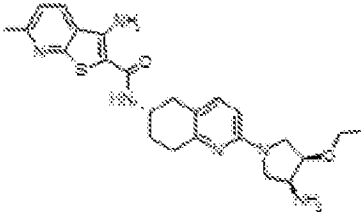
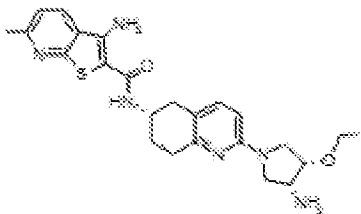
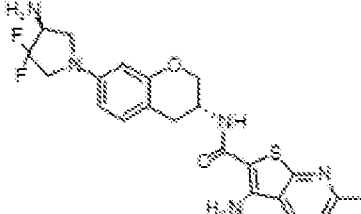
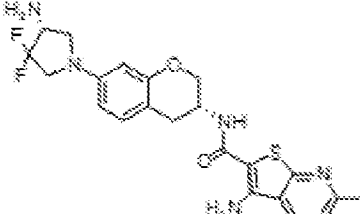
227. N-[(3R)-7-[(2aR,6aR)-оксапирролопирроло[2,3-c]пиррол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид

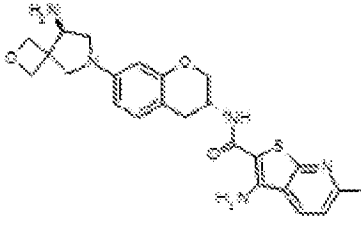
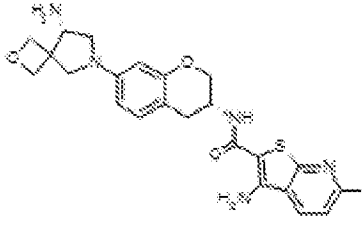
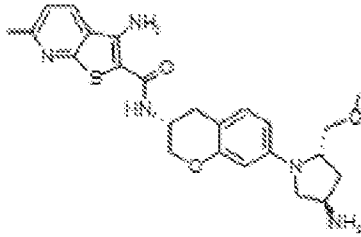
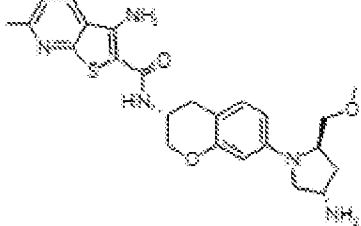
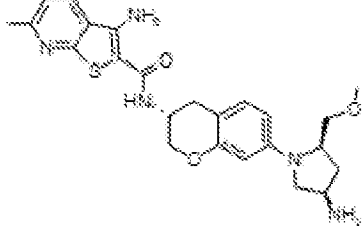
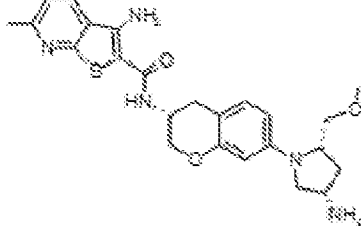
|  |  |   |
|--|--|---|
|  <p>228. (6aS, 7aR)-N-[(3R)-8-циано-7-(3,8-дизабензилзо[3,2-f]оксазо-3-ил)-5-фтор-5,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-5H, 6H, 6aH, 7H, 7aH-дигидропиридин[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |  <p>229. (6aR, 7aS)-N-[(3R)-8-циано-7-(3,8-дизабензилзо[3,2-f]оксазо-3-ил)-5-фтор-5,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-5H, 6H, 6aH, 7H, 7aH-дигидропиридин[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |  <p>230. 3-амино-N-[(3R)-8-циано-7-(3,8-дизабензилзо[3,2-f]оксазо-3-ил)-5-фтор-5,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-4,5-дизабензилпиридин[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>231. N-[(3R)-7-[(3aR, 6R, 7aR)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>                          |  <p>232. N-[(1R)-7-[(3aR, 6R, 7aR)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>                          |  <p>233. N-[(3R)-7-[(3aR, 6R, 7aR)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>         |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>234. N-((3R)-7-((4aS,6S,7aS)-6-амино-октагидро-1H-индол-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                  |  <p>235. N-((3R)-7-((4aS,7aS)-октагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |  <p>236. N-((3R)-7-((4aS,7aS)-октагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>237. N-((3R)-7-((4aE,7aE)-4,4-дифтор-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>238. N-((3R)-7-((4aS,7aS)-4,4-дифтор-октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>239. 3-амино-N-((6S)-2-((3S,4S)-3-амино-4-метокси-3-метилпиррололин-1-ил)-3,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |

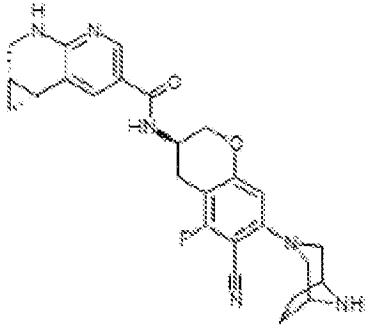
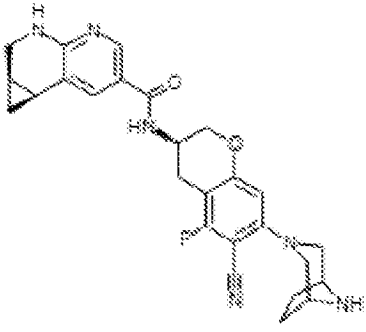
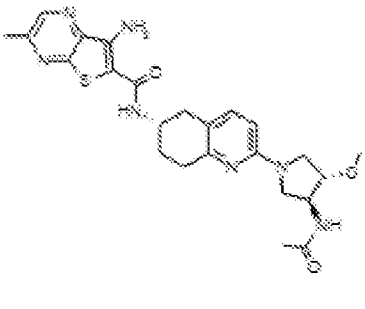
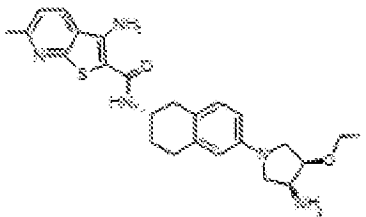
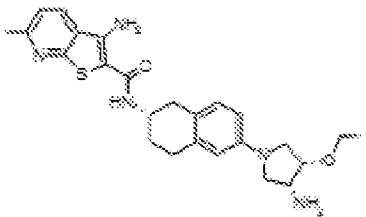
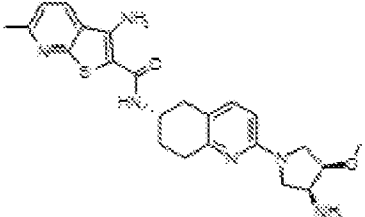
|   |  |  |
|---|--|--|
|  <p>240. 3-амино-N-[(1S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохромол-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>        |  <p>241. 3-амино-N-[(3R)-6-ацетил-7-(1S,4-дифенилпиридо [3,2-b] пиримидин-3-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>242. N-[(3R)-7-[(4aR,7aR)-октагидро-1H-пирроло [3,4-b] пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>243. N-[(3R)-7-[(4aS,7aS)-октагидро-1H-пирроло [3,4-b] пиридин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>244. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,5R)-5-амино-2-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>              |  <p>245. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,5S)-5-амино-2-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопирин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>    |

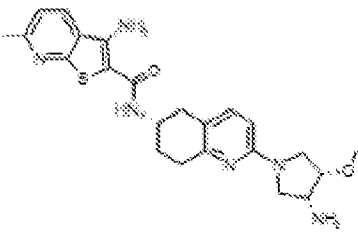
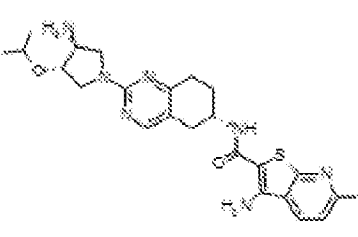
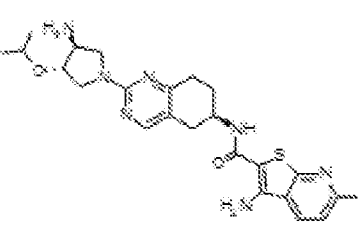
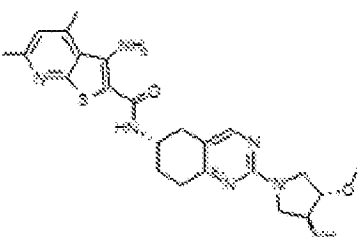
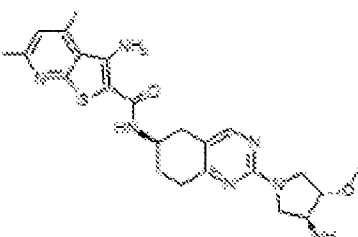
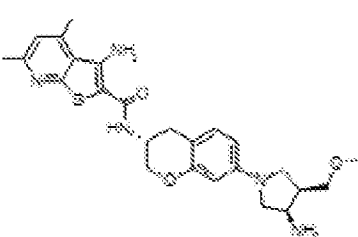
|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>246. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,5R)-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |  <p>247. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,5R)-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>          |  <p>248. N-[(3R)-7-[(3aS)-3a-амино-октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  <p>249. N-[(3R)-7-[(3aR)-3a-амино-октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>250. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>251. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |

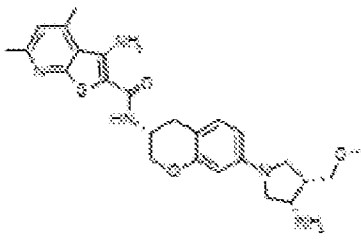
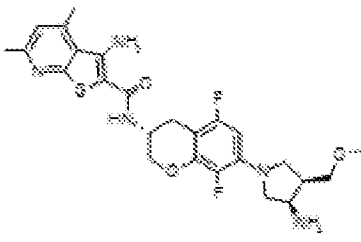
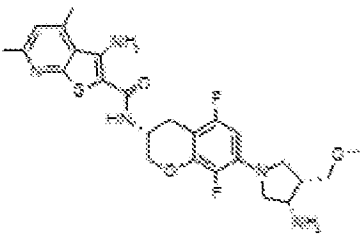
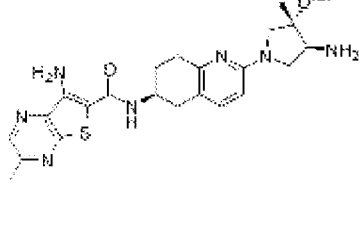
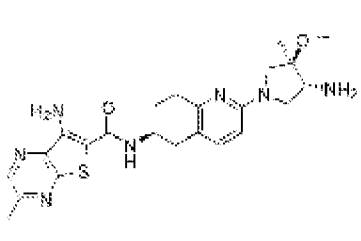
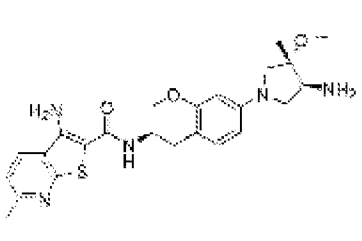
|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>252. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>253. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>254. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  <p>255. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |  <p>256. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4S)-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |  <p>257. 3-амино-N-[(3R)-7-[(4R)-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пиран-3-ил]-6-метилпиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |

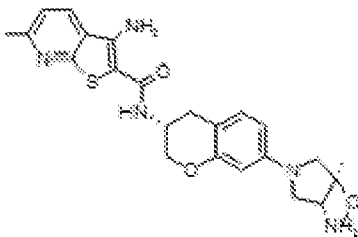
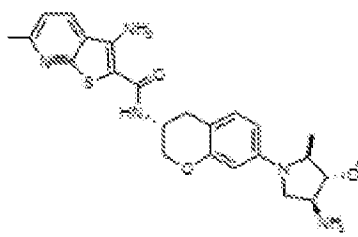
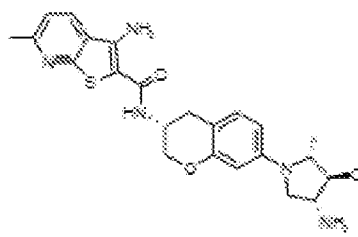
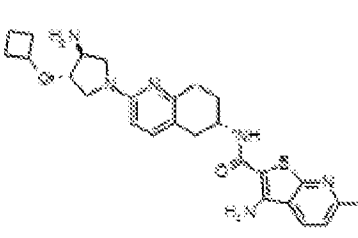
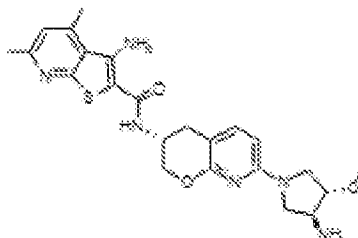
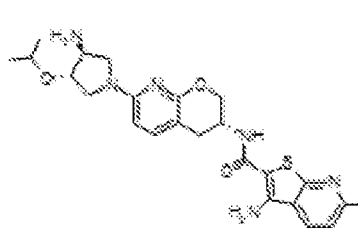
|   |   |   |
|---|---|---|
|    |    |    |
| <p>258. 3-амино-N-[(3R)-7-[(6R)-6-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>   | <p>259. 3-амино-N-[(3R)-7-[(6S)-6-амино-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>   | <p>260. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,4R)-4-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |
|   |   |   |
| <p>261. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,4R)-4-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> | <p>262. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,4R)-4-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> | <p>263. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,4S)-4-амино-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[б]пиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |

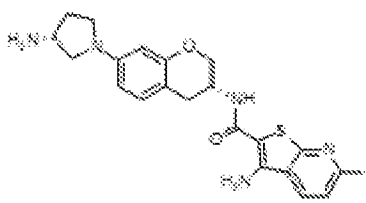
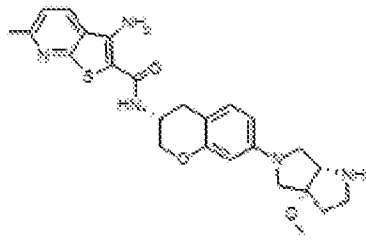
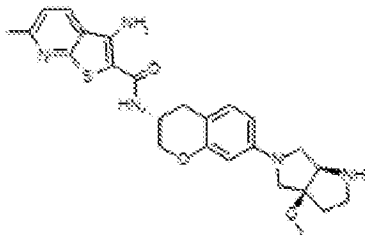
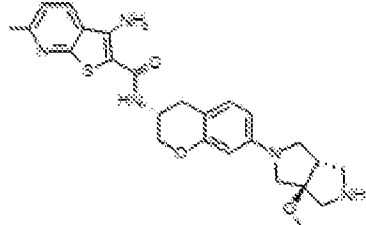
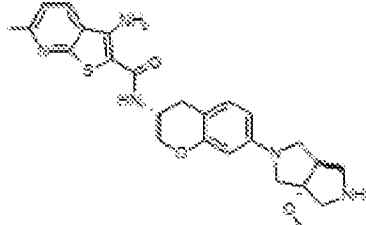
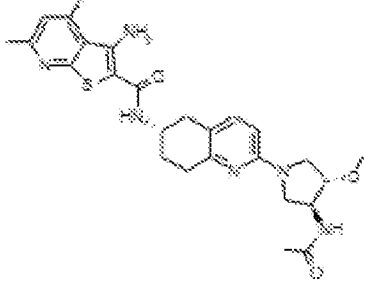


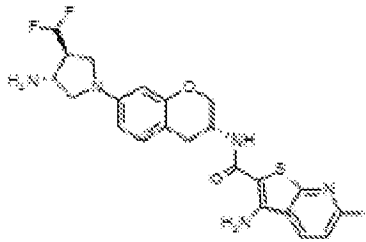
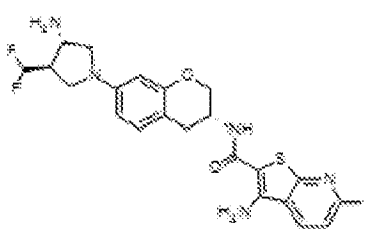
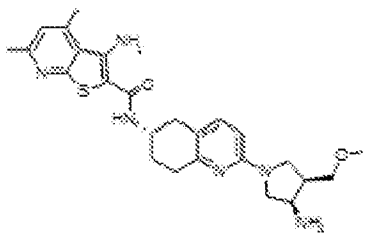
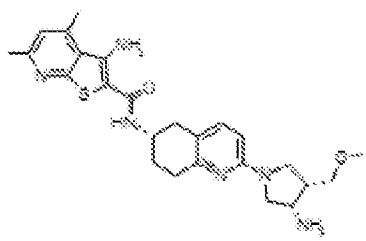
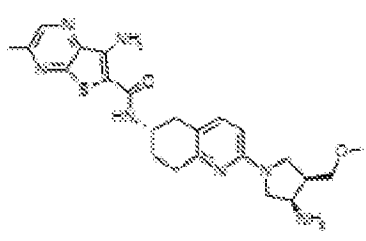
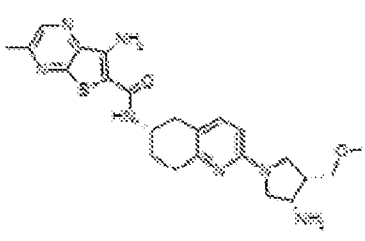
|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>264. (6aR, 7aR)-N-[(3R)-6-циано-7-[3, 0-шмавабицикло[1.2.1]оксан-3-ил]-5-фтор-3, 4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-5H, 6H, 6aH, 7E, 7aH-циклопропа [α] 1, 6-нафтиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>265. (6aR, 7aR)-N-[(3R)-6-циано-7-[3, 0-шмавабицикло[1.2.1]оксан-3-ил]-5-фтор-3, 4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-5H, 6H, 6aH, 7E, 7aH-циклопропа [α] 1, 3-нафтиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>266. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S, 4S)-3-ацетиокси-4-метоксипирролидин-1-ил]-5, 6, 7, 0-тетрамадрохинолин-6-ил]-3-метилпиано [2, 3-b]пиразин-5-карбоксамид</p> |
|  <p>267. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S, 4R)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-1, 2, 3, 4-тетрагидроафлалин-2-ил]-8-метилпиано [2, 3-b]пиразин-2-карбоксамид</p>                                   |  <p>268. 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S, 4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-1, 2, 3, 4-тетрагидроафлалин-2-ил]-6-метилпиано [2, 3-b]пиразин-2-карбоксамид</p>                                   |  <p>269. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S, 4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5, 6, 7, 8-тетрамадрохинолин-6-ил]-6-метилпиано [2, 3-b]пиразин-2-карбоксамид</p>    |

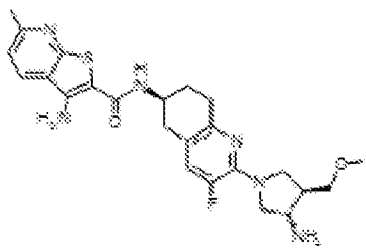
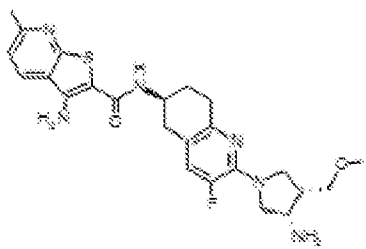
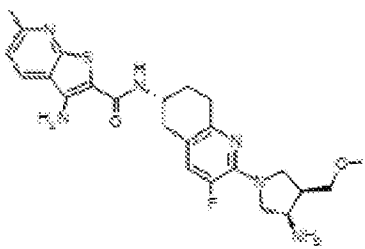
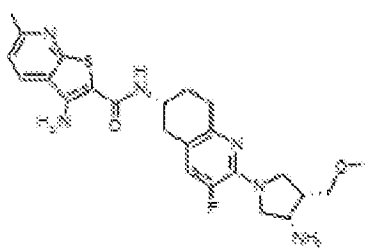
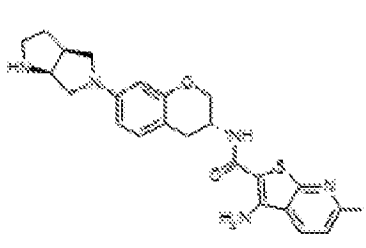
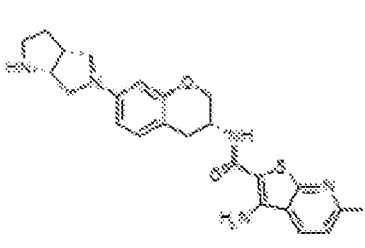
|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p>270. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>      |  <p>271. 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>272. 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>     |
|  <p>273. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>274. 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p>      |  <p>275. 3-амино-N-[(2R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензотриазин-3-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p> |

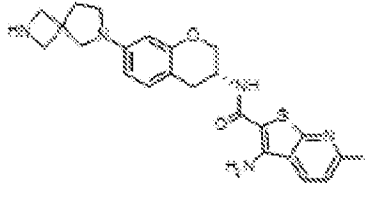
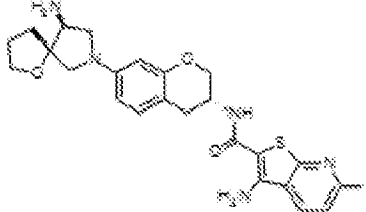
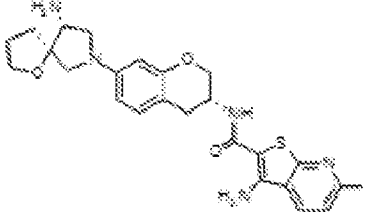
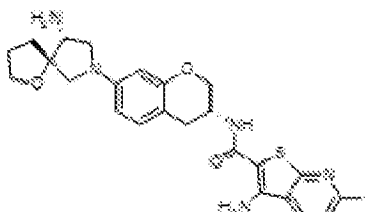
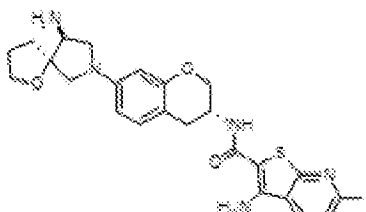
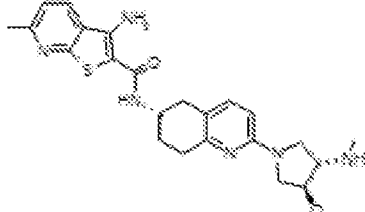
|   |  |  |
|---|--|--|
|  <p>276. 3-амино-X-[(3R)-9-<br/>[(3S,4S)-3-амино-4-<br/>(метоксиметил)пирролидин-1-<br/>ил]-3,4-дигидро-2H-1-<br/>бензопирран-3-ил]-4,5-<br/>диметилмасло[2,3-<i>b</i>]пирразин-2-<br/>карбоксамид</p> |  <p>277. 3-амино-X-[(3R)-9-<br/>[(3E,4R)-3-амино-4-<br/>(метоксиметил)пирролидин-1-<br/>ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-<br/>2H-1-бензопирран-3-ил]-4,5-<br/>диметилмасло[2,3-<i>b</i>]пирразин-2-<br/>карбоксамид</p> |  <p>278. 3-амино-X-[(3R)-9-<br/>[(3S,4S)-3-амино-4-<br/>(метоксиметил)пирролидин-1-<br/>ил]-5,6-дифтор-3,4-дигидро-<br/>2H-1-бензопирран-3-ил]-4,5-<br/>диметилмасло[2,3-<i>b</i>]пирразин-2-<br/>карбоксамид</p> |
|  <p>279. 7-амино-X-[(6S)-2-<br/>[(3S,4S)-4-амино-3-метокси-3-<br/>метилпирролидин-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-<br/>ил]-3-метилмасло[2,3-<br/><i>a</i>]пирразин-6-карбоксамид</p>           |  <p>280. 7-амино-X-[(6S)-2-<br/>[(3R,4R)-4-амино-3-метокси-3-<br/>метилпирролидин-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-<br/>ил]-3-метилмасло[2,3-<br/><i>b</i>]пирразин-6-карбоксамид</p>                      |  <p>281. 3-амино-X-[(3R)-7-<br/>[(2R,4S)-4-амино-3-метокси-3-<br/>метилпирролидин-1-ил]-3,4-<br/>дигидро-2H-1-бензопирран-3-<br/>ил]-6-метилмасло[2,3-<br/><i>b</i>]пирразин-2-карбоксамид</p>                   |

|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>282. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,4R)-4-амино-3-метоксo-3-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензооксиран-3-ил]-6-метилсieno[2,3-e]пиримидин-2-карбоксамид</p> |  <p>283. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,3R,4R)-4-амино-3-метоксo-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензооксиран-3-ил]-6-метилсieno[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>284. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,3S,4R)-4-амино-3-метоксo-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензооксиран-3-ил]-6-метилсieno[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>  |
|  <p>285. 3-амино-N-[(3S)-2-[(2S,4S)-2-амино-4-циклобутоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохнолин-6-ил]-6-метилсieno[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>        |  <p>286. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,4S)-2-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-2R,3H,4H-пирано[2,3-b]пиримидин-3-ил]-4,6-диметилсieno[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p>   |  <p>287. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2S,4S)-2-амино-4-(пропан-2-илоксипирролидин-1-ил)-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиримидин-3-ил]-6-метилсieno[2,3-b]пиримидин-2-карбоксамид</p> |

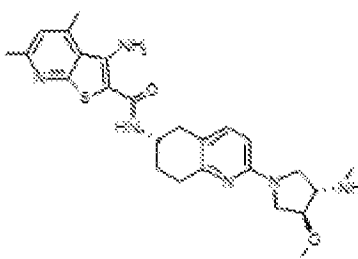
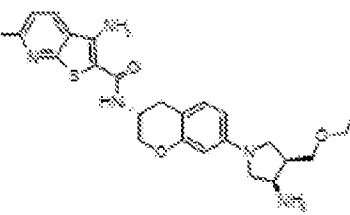
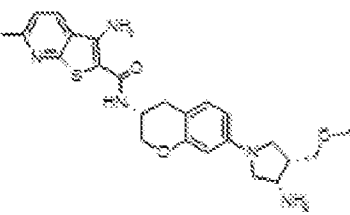
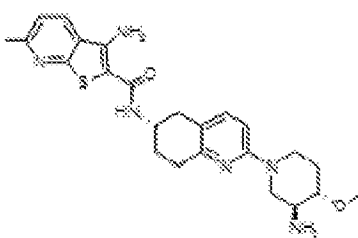
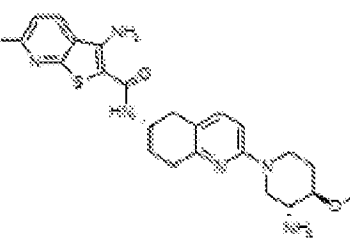
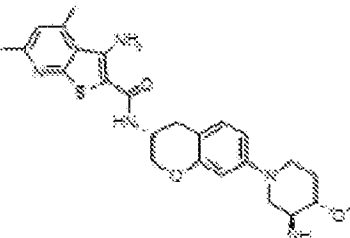
|   |   |  |
|---|---|--|
|  <p>288. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>                          |  <p>289. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксил-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>  |  <p>290. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксил-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>291. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-2-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксил-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>292. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксил-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>293. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-аминопиперидин-4-метокси-1-ил]-3,6,7,8-тетрагидроиндолин-6-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p>          |

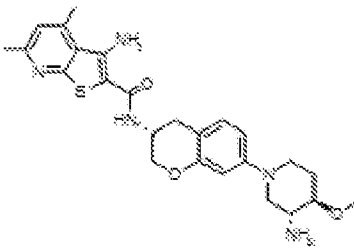
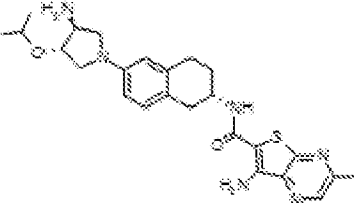
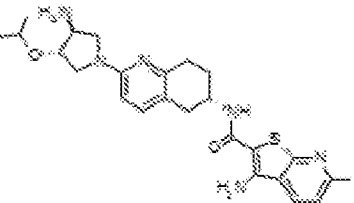
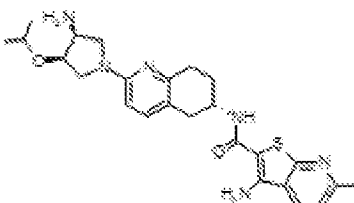
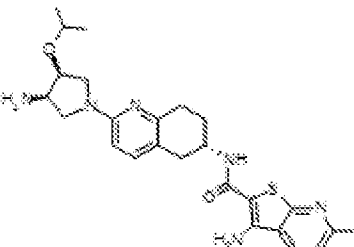
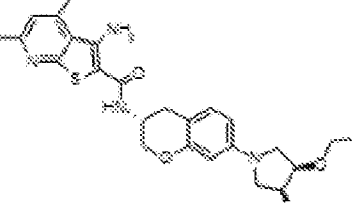
|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>294. 3-амино-N-[(3R,4R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(1-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензотиазол-3-ил)-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбонил]амид</p>                      |  <p>295. 3-амино-N-[(3R,4R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(1-метил-3,4-дигидро-2H-1-бензотиазол-3-ил)-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбонил]амид</p>                  |  <p>296. 3-амино-N-[(3R,4R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-(1-метил-3,4,5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбонил]амид</p>             |
|  <p>297. 3-амино-N-[(3R,4R)-2-[(3R,4R)-2-амино-4-(1-метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбонил</p> |  <p>298. 7-амино-N-[(3R,4R)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(1-метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-в]пиридин-6-карбонил</p> |  <p>299. 7-амино-N-[(3R,4R)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(1-метоксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-в]пиридин-6-карбонил</p> |

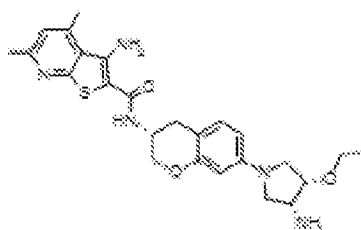
|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p>300. 3-амино-N-(1,6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p>  |  <p>301. 3-амино-N-(1,6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>302. 3-амино-N-(1,6R)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>303. 3-амино-N-(1,6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>304. N-[(3R)-7-[(3aS,6aS)-октагидропирроло[3,4-В]пирол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p>         |  <p>305. N-[(3R)-7-[(3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-В]пирол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p>         |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  <p>306. 3-амино-N-[(3R)-7-(2,6-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                                  |  <p>307. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5S,9S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>  |  <p>308. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>309. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5S,9R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>310. 3-амино-N-[(3R)-7-[(5R,9S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>311. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-метокси-4-(3,6,7,8-тетрагидроиминолин-6-ил)-6-метилпиридо[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                                 |

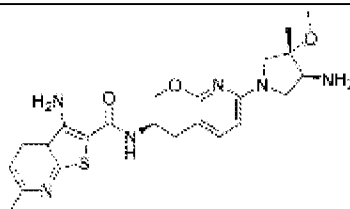


|   |   |  |
|---|---|--|
|  <p>312. 3-амино-N-[(3R,4S)-3-метокси-4-(4-метилпиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>313. 3-амино-N-[(3R,4R)-3-амино-4-(6-метилпиперидин-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>                                 |  <p>314. 3-амино-N-[(3R,4S)-3-амино-4-(6-метилпиперидин-3-ил)-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>  |
|  <p>315. 3-амино-N-[(3R,4S)-2-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>       |  <p>316. 3-амино-N-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p> |  <p>317. 3-амино-N-[(3R)-7-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-диметилпиперидин-2-карбоксамид</p> |

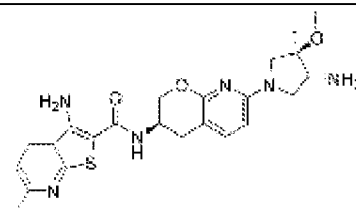
|  |   |  |
|--|---|--|
|   |    |   |
| <p>318. 3-амино-N-[(3R)-7-<br/>[(3S,4R)-3-амино-4-<br/>метоксипиперидин-1-ил]-3,4-<br/>дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-2-<br/>ил]-4,6-метилфено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксилат</p>    | <p>319. 7-амино-N-[(2S)-6-<br/>[(3S,4R)-3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пиперидин-1-ил]-<br/>1,2,3,4-тетрагидронафталин-8-<br/>ил]-3-метилфено[2,3-<br/>b]пиримидин-6-карбоксилат</p> | <p>320. 5-амино-N-[(2S)-2-<br/>[(3S,4R)-3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пиперидин-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-<br/>ил]-6-метилфено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксилат</p> |
|    |   |    |
| <p>321. 1-амило-N-[(6S)-2-<br/>[(2S,4R)-3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пиперидин-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-<br/>ил]-6-метилфено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксилат</p> | <p>322. 3-амило-N-[(6S)-2-<br/>[(2R,4S)-3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пиперидин-1-ил]-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-<br/>ил]-6-метилфено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксилат</p>    | <p>323. 3-амило-N-[(3R)-7-<br/>[(3S,4R)-3-амино-4-<br/>этоксипиперидин-1-ил]-3,4-<br/>дигидро-2H-1-бензо[а]пирин-3-<br/>ил]-4,6-диметилфено[2,3-<br/>b]пиридин-2-карбоксилат</p>   |



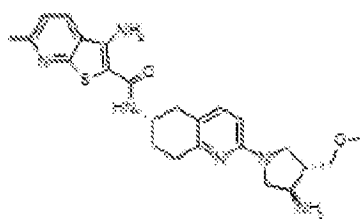
324. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R,4S)-3-амино-4-  
этоксипиридинил-1-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензопиран-3-  
ил]-4,5-диметилтено[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



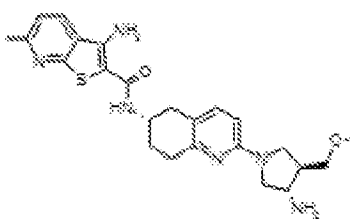
325. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3S,4R)-4-амино-3-метилтено-3-  
метилпирролдиян-1-ил]-  
2H,3H,4H-пирано[2,3-  
b]пиримидин-3-ил]-6-  
метилтено[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



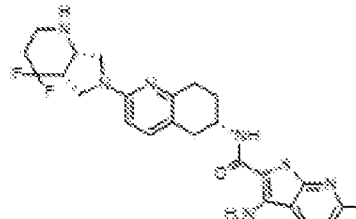
326. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R,4R)-4-амино-3-метилтено-3-  
метилпирролдиян-1-ил]-  
2H,3H,4H-пирано[2,3-  
b]пиримидин-3-ил]-6-  
метилтено[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



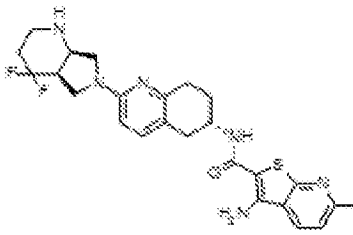
327. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(3R,4S)-3-амино-4-  
(3-оксопиперидин-1-ил)-5,6,7,8-  
тетрагидрохисолин-6-ил]-6-  
метилтено[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



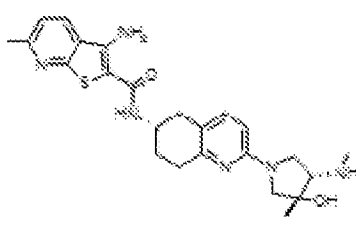
328. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(3S,4R)-3-амино-4-  
(3-оксопиперидин-1-  
ил)-5,6,7,8-  
тетрагидрохисолин-6-ил]-6-  
метилтено[2,3-b]пиримидин-2-  
карбоксамид



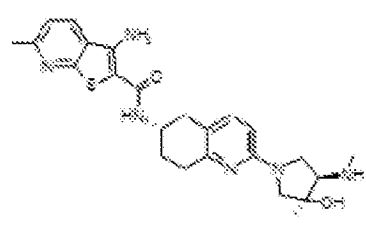
329. N-[(6S)-2-[(4aR,7aS)-  
4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-  
пироло[3,4-b]пиримидин-6-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохисолин-6-  
ил]-3-амино-6-метилтено[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид



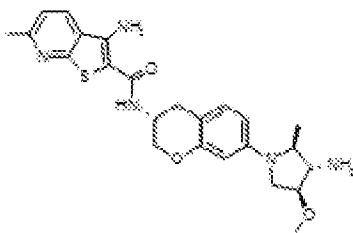
330. N-[ (6S)-2-[ (4aR, 7aR)-4,4-дигидро-квиналидо-1(1H)-пироло[3,4-b]пиридин-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-амино-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



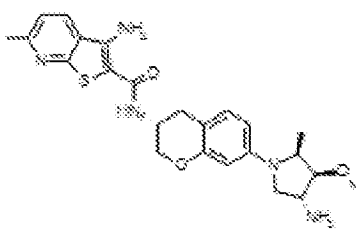
331. 3-амино-N-[ (6S)-2-[ (1R, 4S)-3-гидрокси-3-метил-4-(метилзамено)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



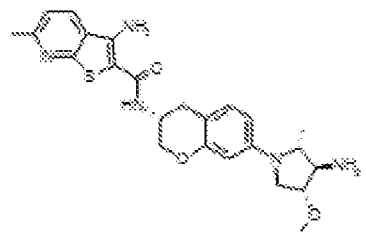
332. 3-амино-N-[ (6S)-2-[ (3S, 4R)-3-гидрокси-3-метил-6-(метилзамено)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



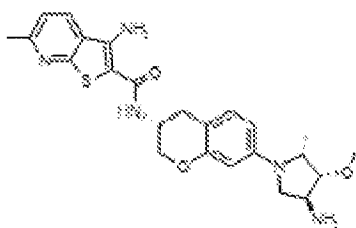
333. 3-амино-N-[ (3R)-7-[ (2S, 3S, 4S)-3-амино-4-метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензолпирол-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



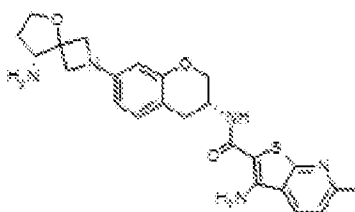
334. 3-амино-N-[ (3R)-7-[ (1R, 2R, 4R)-4-амино-3-метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензолпирол-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



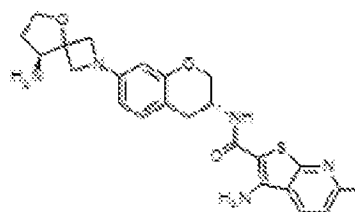
335. 3-амино-N-[ (3R)-7-[ (2S, 3R, 4R)-3-амино-4-метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензолпирол-3-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



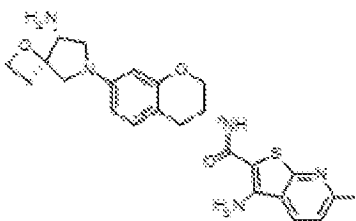
336. 3-амино-N-[(3R)-7-[(2R,3R,4S)-4-амино-3-метокси-2-метилпирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



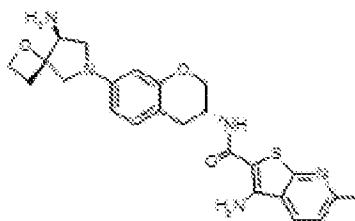
337. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3R)-6-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



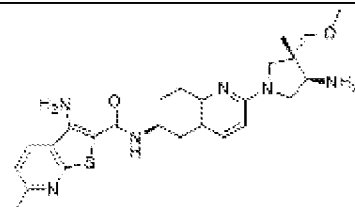
338. 3-амино-N-[(3R)-7-[(3S)-6-амино-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



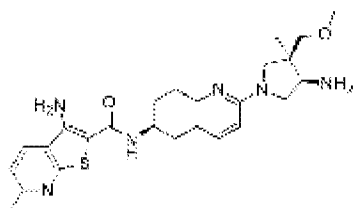
339. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,5R)-6-амино-1-окса-5-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



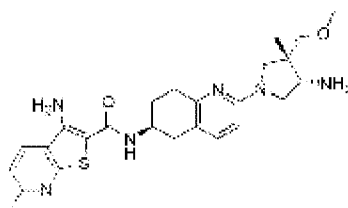
340. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,5S)-6-амино-1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



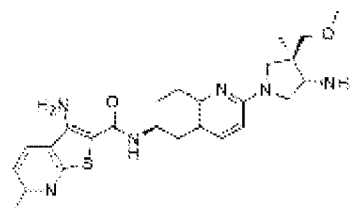
341. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-6-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



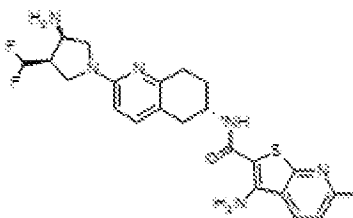
343. 3-амино-N-[(65)-2-  
[(33,43)-4-амино-3-  
(метоксиметил)-3-  
метилпирролидин-1-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-  
ил] 6 метилпиперидин-2-  
карбоксамид



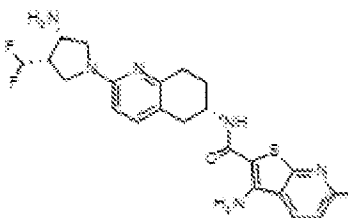
343. 3-амино-N-[(46)-3-  
[(38,48)-4-амино-3-  
(метоксиметил)-3-  
этилпирролидин-1-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-  
ил] 6 метилпиперидин-2-  
карбоксамид



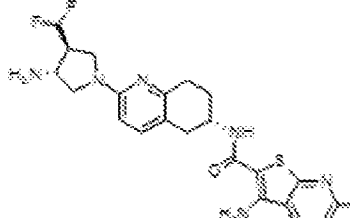
344. 3-амино-N-[(65)-2-  
[(33,48)-4-амино-3-  
(метоксиметил)-3-  
метилпирролидин-1-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-  
ил] 6 метилпиперидин-2-  
карбоксамид



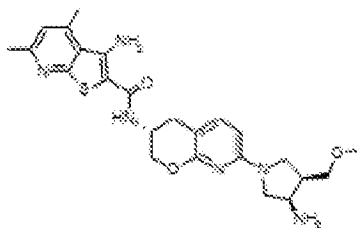
345. 3-амино-N[(68)-2-  
[(33,43)-5-амино-4-  
(дифторометил)пирролидин-1-  
ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин 6-ил] 6  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



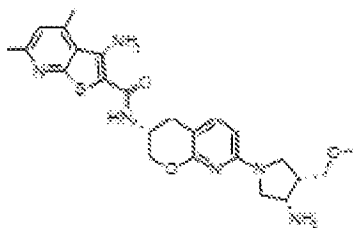
346. 3-амино-N[(68)-2-  
[(38,48)-3-амино-4-  
(фторометил)пирролидин-1-  
ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин 6-ил] 6  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



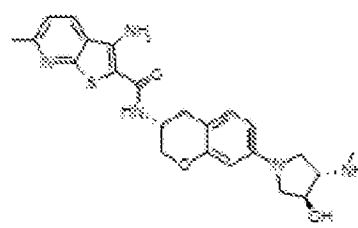
347. 3-амино-N[(68)-2-  
[(33,48)-5-амино-4-  
(дифторометил)пирролидин-1-  
ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин 6-ил] 6  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



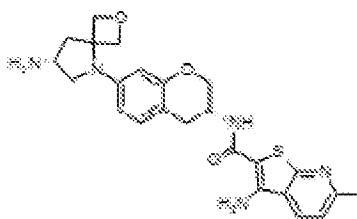
348. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,4R)-3-амино-4-(метоксиацетил)пирролидин-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-4,6-дихидро-2H-1-бензоспиран-3-карбоксамид



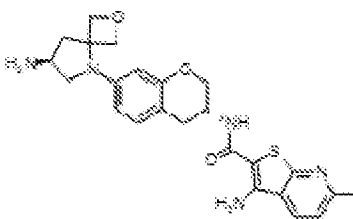
349. 3-амино-N-[(1S,4S)-7-[(1S,4S)-3-амино-4-(метоксиацетил)пирролидин-ил]-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил]-4,6-дихидро-2H-1-бензоспиран-3-карбоксамид



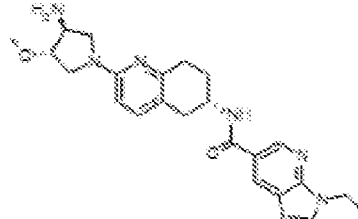
350. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,4S)-3-амино-4-(метоксиацетил)пирролидин-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензоспиран-3-ил]-6-метоксиацетил[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



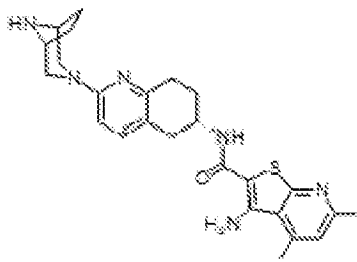
351. 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R)-7-амино-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензоспиран-3-ил]-6-метоксиацетил[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



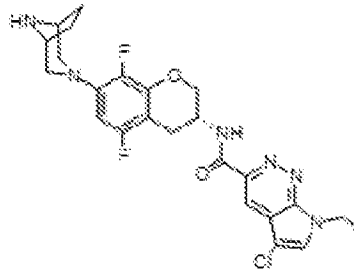
352. 3-амино-N-[(1R)-7-[(1S)-7-амино-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензоспиран-3-ил]-6-метоксиацетил[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



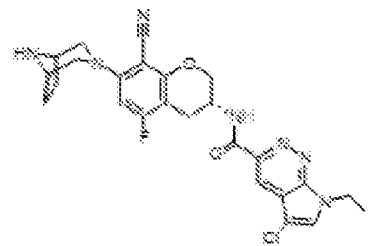
353. N-[(4R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролин-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид



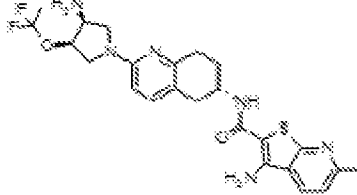
354. 3-амино-N-[(6S)-2-(3,8-дизабитило[3.2.1]октан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,5-дихлорпиридин-2-карбоксамид



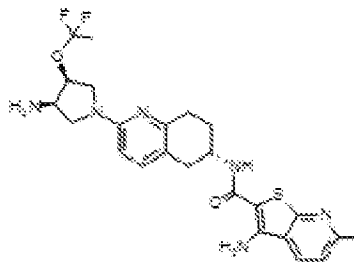
355. 5-хлор-N-[(3R)-1-(3,8-дизабитило[3.2.1]октан-3-ил)-5,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



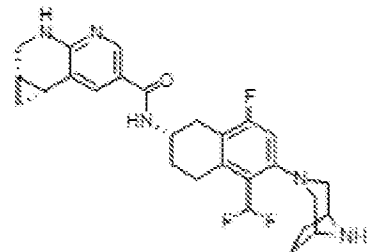
356. 5-хлор-N-[(3R)-6-этил-7-(3,8-дизабитило[3.2.1]октан-3-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-7-этил-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



357. 3-амино-N-[(6S)-2-(1,1-дифторэтоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

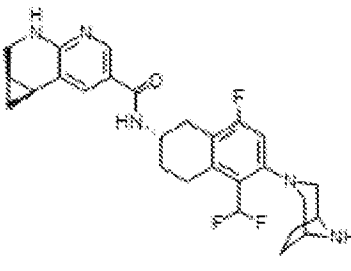
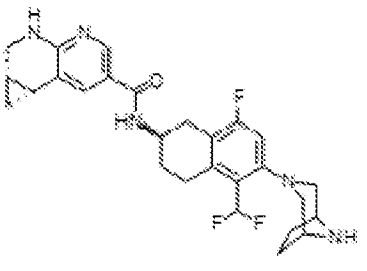
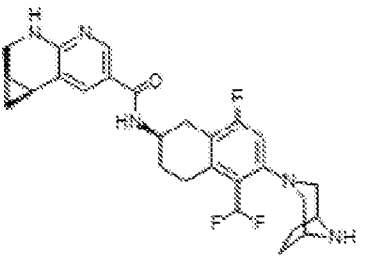
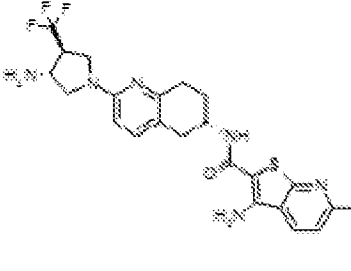
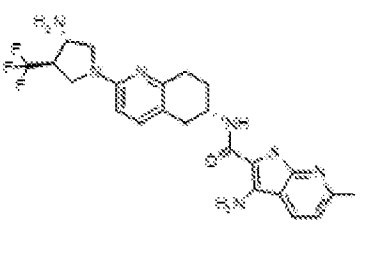
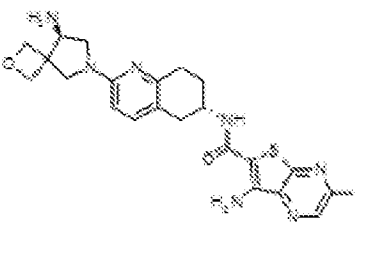


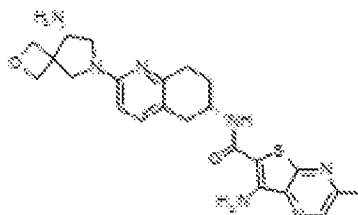
358. 3-амино-N-[(4S)-2-(1,1-дифторэтоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид



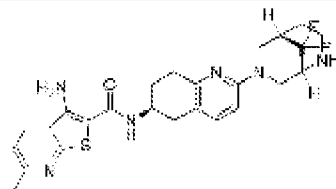
359. [(5S,7cR)-7-[(2S)-6-(3,8-дизабитило[3.2.1]октан-3-ил)-5-(диформатил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-ил]-5н,6н,6ап,7п,7ап-туклопрола[с]-1,8-нафталилин-5-карбоксамид



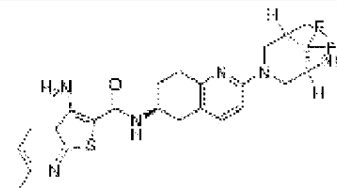
|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>360. (6aE, 7aS)-N-[(2S)-6-(3,8-дифлавоцикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(трифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроиндол-2-ил]-6H,6H,6aE,7H,7aE-циклопропа[с],8-нафтириден-2-карбоксамид</p> |  <p>361. (6aS, 7aE)-N-[(2R)-6-(3,8-дифлавоцикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(дифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроиндол-2-ил]-6H,6H,6aE,7H,7aE-циклопропа[с],8-нафтириден-2-карбоксамид</p> |  <p>362. (6aE, 7aS)-N-[(2R)-6-(3,8-дифлавоцикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(трифторметил)-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроиндол-2-ил]-6H,6H,6aE,7H,7aE-циклопропа[с],8-нафтириден-2-карбоксамид</p> |
|  <p>363. 3-аминo-N-[(6S)-2-[(1R,4E)-3-аминo-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>                                      |  <p>364. 3-аминo-N-[(6S)-2-[(1S,4E)-3-аминo-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>                                     |  <p>365. 7-аминo-N-[(6S)-2-[(8R)-6-аминo-2-окса-6-оксапиро[3.4]октан-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-3-метилпиперидин-2-карбоксамид</p>  |



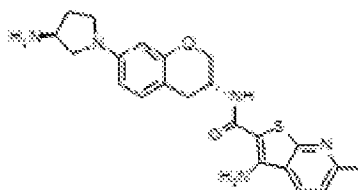
366. 7-аміно-N-[(6S)-2-[(8S)-6-аміно-2-етила-6-азаспіро[3.4]октан-6-ил]-(5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил)-3-метилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



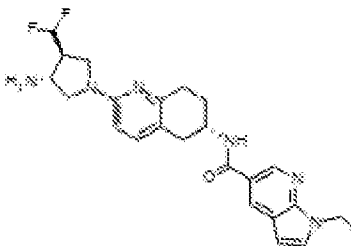
367. 3-аміно-N-[(1S)-2-[[1R,5R]-9,9-діфтор-2,7-ізаізабендікло[3.3.1]нонан-7-ил]-(5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил)-6-метилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



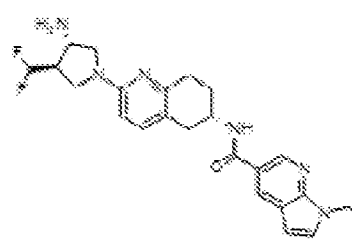
368. 5-аміно-N-[(6S)-2-[[1S,5R]-9,9-діфтор-2,7-дізаізабендікло[3.3.1]нонан-7-ил]-(5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил)-6-метилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



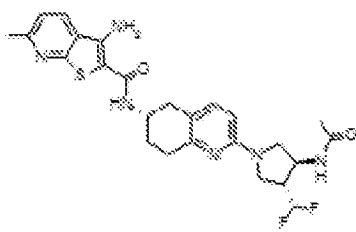
369. 3-аміно-N-[(1R)-7-[[1R]-3-амінопропіламіл-1-ил]-3,4-дигідро-2H-1-бензолієно[3-ил]-6-метилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



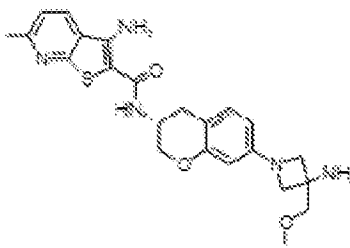
370. N-[(6S)-2-[[1R,4R]-3-аміно-4-[[диформіламіл]пірролідин-1-ил]-(5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил)-1-етилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



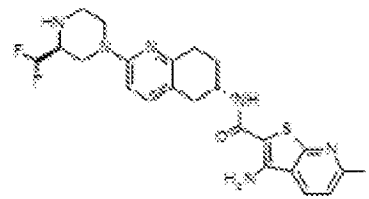
371. N-[(6S)-2-[[1R,4R]-3-аміно-4-[[диформіламіл]пірролідин-1-ил]-(5,6,7,8-тетрагідроквінолін-6-ил)-1-етилієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід.



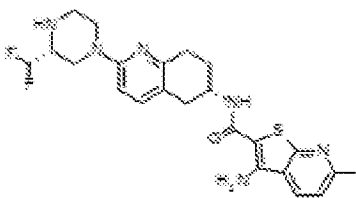
372. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R,4S)-3-(диэтилсульфонил)-4-метилпиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пирidin-2-карбоксамид



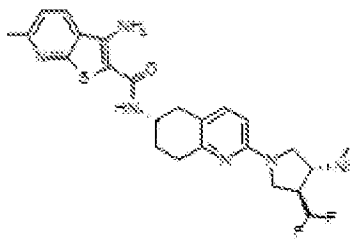
373. 3-амино-N-[(1R)-1-(3-амино-3-(метиламино)азетидин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиридин-3-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пиридин-2-карбоксамид



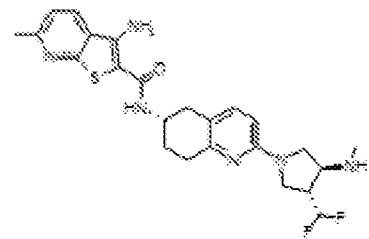
374. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1S)-3-(дифторсульфонил)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиримидин-5-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пиридин-2-карбоксамид



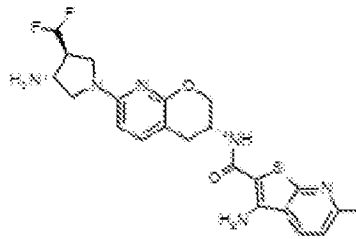
375. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R)-3-(дифторсульфонил)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пиридин-2-карбоксамид



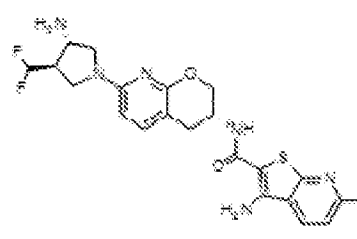
376. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1S,4R)-3-(дифторсульфонил)-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пиридин-2-карбоксамид



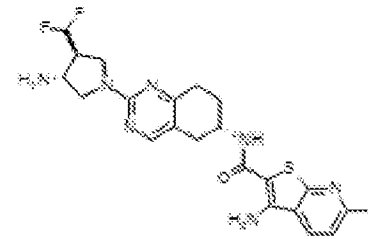
377. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R,4S)-3-(диэтилсульфонил)-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2,3-бис(пиридин-2-карбоксамид



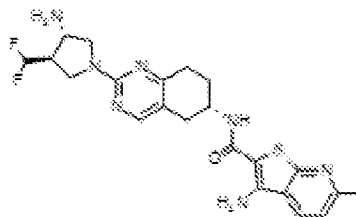
378. 3-амино-N-[(13R)-7-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]-2R,3R,4R-пиперано[2,2-b]пиридин-3-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



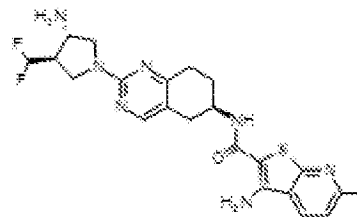
379. 3-амино-N-[(13R)-7-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]-2R,3R,4R-пиперано[2,2-b]пиридин-3-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



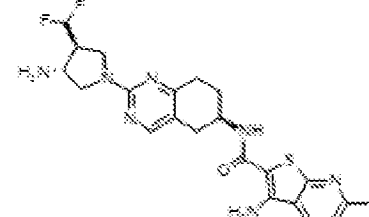
380. 3-амино-N-[(6S)-2-(13R,4R)-3-амино-4-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



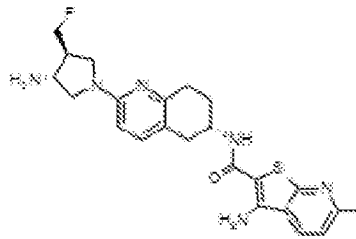
381. 3-амино-N-[(6S)-2-(13R,4R)-3-амино-4-(диформетил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



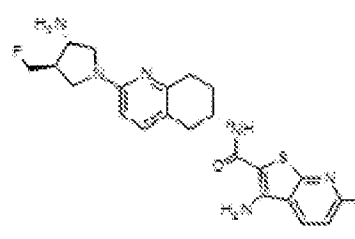
382. 3-амино-N-[(6R)-2-(13R,4R)-3-амино-4-(диформетил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



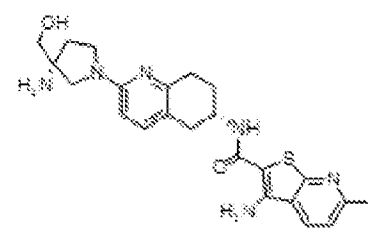
383. 3-амино-N-[(6R)-2-(13R,4R)-3-амино-4-(диформетил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-6-метилпириено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



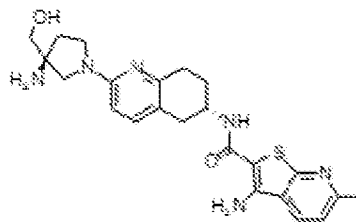
384. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



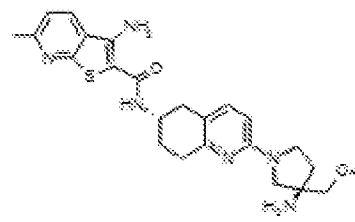
385. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R,4S)-3-амино-4-(гидрохметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



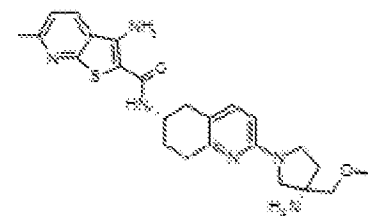
386. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R)-3-амино-1-(гидрохметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



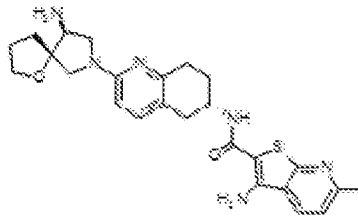
387. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R)-3-амино-3-(гидрохметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



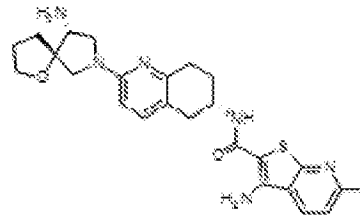
388. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R)-3-амино-3-(метохиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



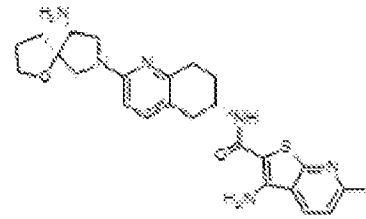
389. 3-амино-N-[(6S)-2-(4R)-3-амино-3-(метохиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



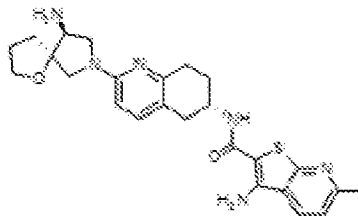
390. 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S, 6S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



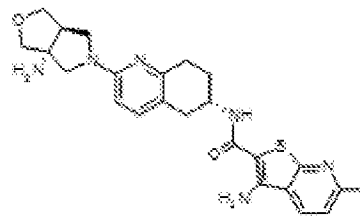
391. 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S, 6R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



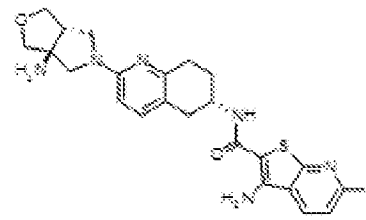
392. 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R, 6R)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



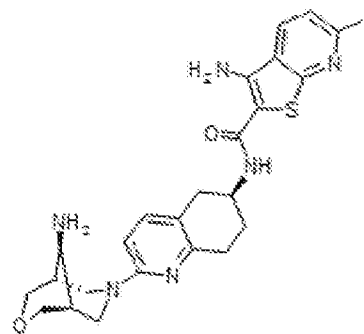
393. 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R, 6S)-9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]декал-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



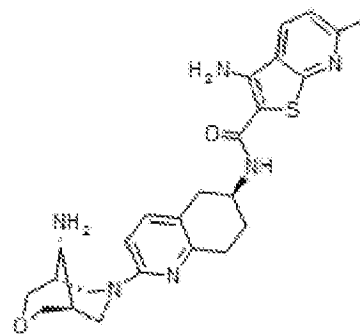
394. N-[(6S)-2-[(2aR, 6aS)-3a-амино-тетрагидро[1,1'-бипуро[3,4-c]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-амино-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



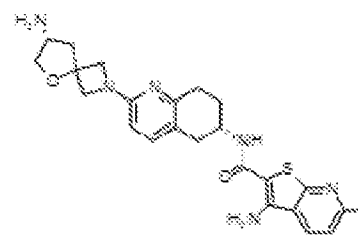
395. N-[(6S)-2-[(2aS, 6aR)-3a-амино-тетрагидро[1,1'-бипуро[3,4-c]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-амино-6-метилпиридо[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



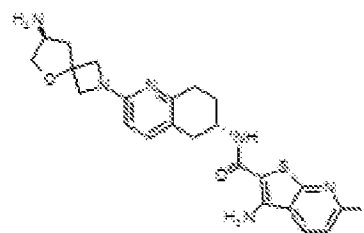
396. 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(1R,3S,5Z)-3-амино-3-оксо-7-оксабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] пиено [2,3-б] пиридин-2-карбоксамид



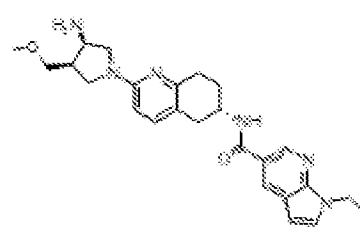
397. 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-[(1R,3S,5Z)-3-амино-3-оксо-7-оксабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] тиако [2,3-б] пиридин-2-карбоксамид



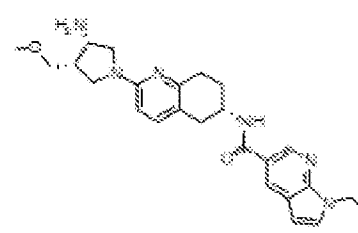
398. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R,3S,5Z)-3-амино-3-оксо-7-оксабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] 6-метилтиено [2,3-б] пиридин-2-карбоксамид



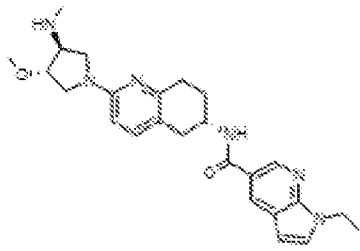
399. 3-амино-N-[(6S)-2-[(1R,3S,5Z)-3-амино-3-оксо-7-оксабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] 6-метилтиено [2,3-б] пиридин-2-карбоксамид



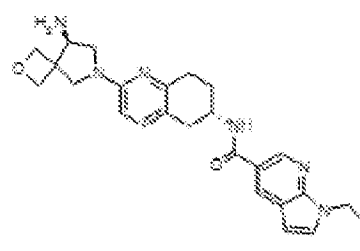
400. N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил) пирролидин-3-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] 1-оксан-3-ил пирроло [2,3-б] пиридин-5-карбоксамид



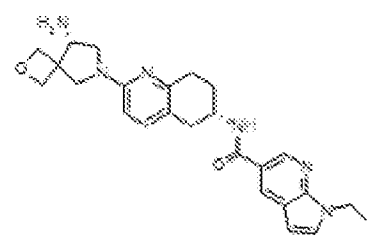
401. N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил) пирролидин-3-ил] 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил] 1-оксан-3-ил пирроло [2,3-б] пиридин-5-карбоксамид



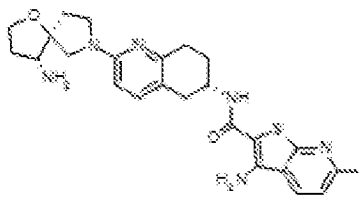
402. 1-этил-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-2-изоокса-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид



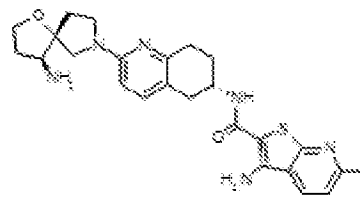
403. N-[(6S)-2-[(6R)-6-азаспиро-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил, -о, 6, 7, 8-тетрагидрохинолин-2-ил]-1-этил-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)карбоксамид



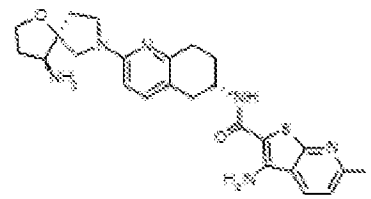
404. N-[(6S)-2-[(6S)-6-азаспиро-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-1-этил-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)карбоксамид



405. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5R)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метилпирон[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

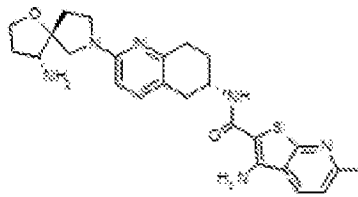


406. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4S,5R)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метилпирон[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

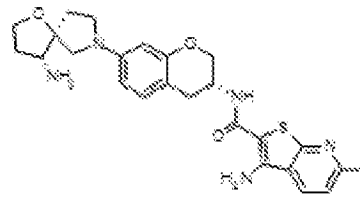


407. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5R)-4-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метилпирон[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

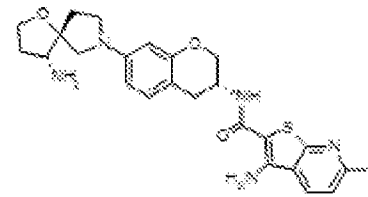




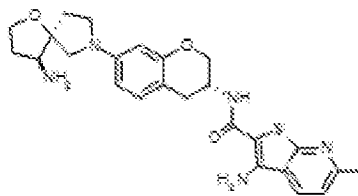
408. 3-амино-N-[(1S)-2-  
[(4R,5R)-4-амино-1-окса-7-  
азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6  
-ил]-6-метилпиридин-2-  
карбоксамид



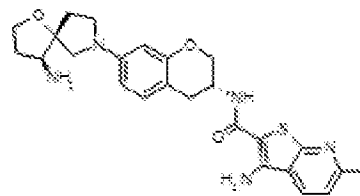
409. 3-амино-N-[(1R)-7-  
[(4R,5S)-4-амино-1-окса-7-  
азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиридин-3  
-ил]-6-метилпиридин-2-  
карбоксамид



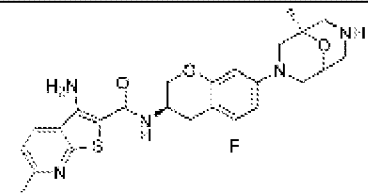
410. 3-амино-N-[(1R)-7-  
[(4R,5R)-4-амино-1-окса-7-  
азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиридин-3  
-ил]-6-метилпиридин-2-  
карбоксамид



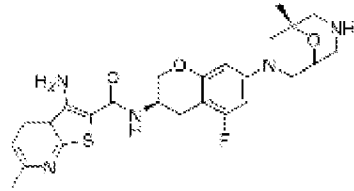
411. 3-амино-N-[(1R)-7-  
[(4S,5S)-4-амино-1-окса-7-  
азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиридин-3  
-ил]-6-метилпиридин-2-  
карбоксамид



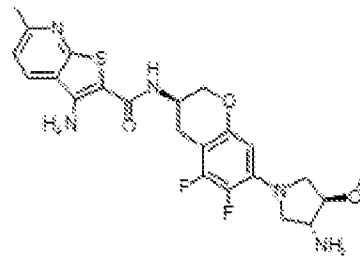
412. 3-амино-N-[(1R)-7-  
[(4S,5R)-4-амино-1-окса-7-  
азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиридин-3  
-ил]-6-метилпиридин-2-  
карбоксамид



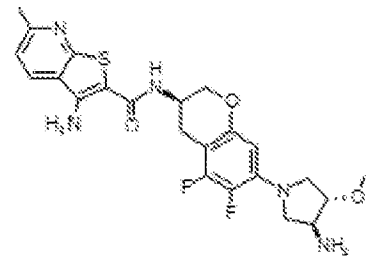
413. 3-амино-N-[(1R)-5-фтор-  
7-[(1R)-1-метил-5-окса-3,7-  
дигидробенз[б]пиридин-3-  
-ил]-3,4-дигидро-2H-1-  
бензо[б]пиридин-3-ил]-6-  
метилпиридин-2-  
карбоксамид



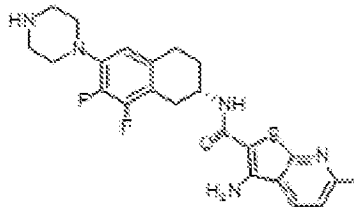
414. 3-амино-N-[(2R)-5-фтор-7-[(1S)-1-метил-3-окса-5,7-дiazabicyclo[3.3.1]nona-3-ил]-3,4-дiazирин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



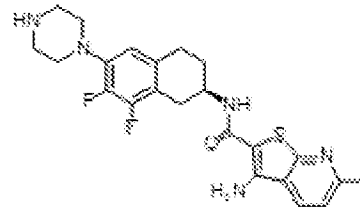
415. 3-амино-N-[(2R)-7-[(3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6-дифтор-3,4-пиримидо-2H-1-бензопиперин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



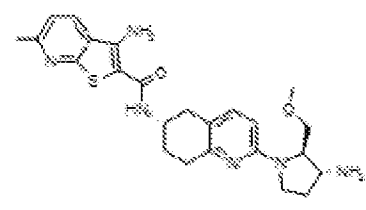
416. 3-амино-N-[(2R)-7-[(1S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6-дифтор-3,4-пиримидо-2H-бензопиперин-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



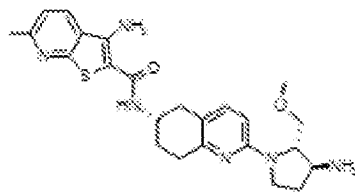
417. 3-амино-N-[(2R)-7,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



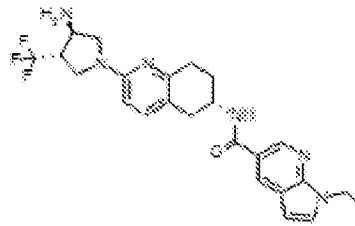
418. 3-амино-N-[(2R)-7,8-дифтор-6-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



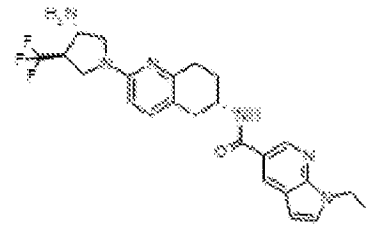
419. 3-амино-N-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



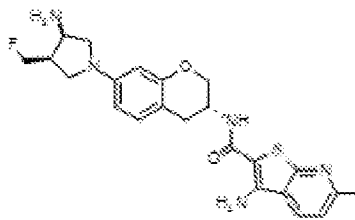
420. 3-амино-N-[(1R)-2-  
[(2R,3R)-3-амино-2-  
(оксалооксила)пирролидин-1-  
ил] 5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-6-  
метилпиперидин-2-  
карбоксамид



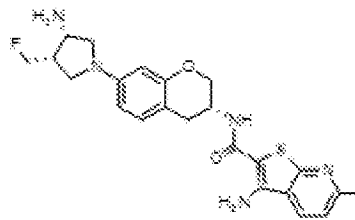
421. N-[(1R)-2-[(2R,4R)-3-  
амино-4-  
(трифторметил)пирролидин-1-  
ил] 5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-1-  
этил-1H-пирроло[2,3-  
b]пиридин-5-карбоксамид



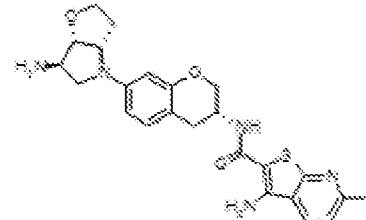
422. N-[(1R)-2-[(2R,4R)-3-  
амино-4-  
(трифторметил)пирролидин-1-  
ил] 5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин-6-ил]-1-  
этил-1H-пирроло[2,3-  
b]пиридин-5-карбоксамид



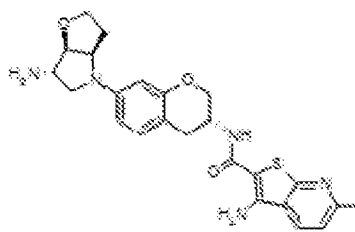
423. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(2R,4R)-3-амино-4-  
(форметил)пирролидин-1-ил]  
3,4-дигидро-2H-1-бензоспиро-  
3-ил]-6-метилпиперидин-2-  
карбоксамид



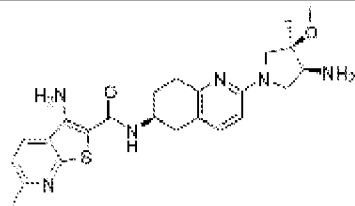
424. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(1R,4R)-3-амино-4-  
(форметил)пирролидин-1-ил]  
3,4-дигидро-2H-1-бензоспиро-  
3-ил]-6-метилпиперидин-2-  
карбоксамид



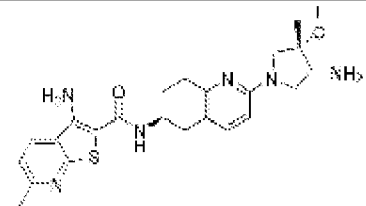
425. N-[(3R)-7-[(3R,4R,6R)-  
6-амино-2H-фуоро[3,2-  
b]пиррол-4-ил]-3,4-  
дигидро-2H-1-бензоспиро[3.3]-  
ил]-3-амино-6-метилпиперидин-2-  
карбоксамид



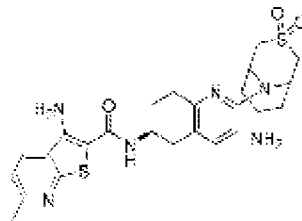
426. N-[1(3R)-7-[1(3aR,6E,6aR)-6-амино-6-метилтиро-2H-фура[3,2-b]пиррол-4-ил]-3,4-пиптидо 2H-1-бензапирен-3-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



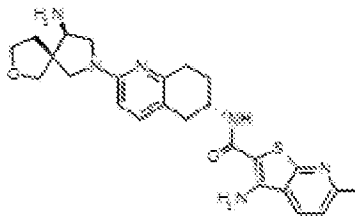
427. 3-амино-N-[1(6S)-2-[1(3R,4S)-4-амино-3-метокси-3-метиларроландин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



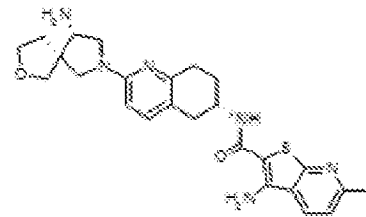
428. 3-амино-N-[1(6S)-2-[1(3S,4R)-4-амино-3-метокси-3-метиларроландин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



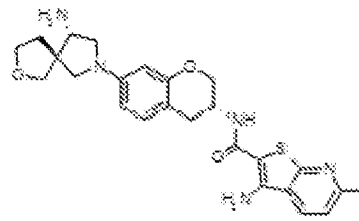
429. 3-амино-N-[1(6S)-2-[7-амино-3,3-диоксо-3λ<sup>6</sup>-ска-9-эмабидинил[3,3-1]азобен-9-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



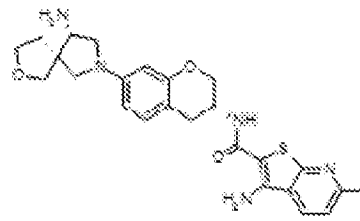
430. 3-амино-N-[1(6S)-2-[1(5R,6R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



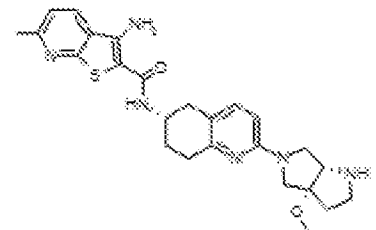
431. 3-амино-N-[1(6S)-2-[1(5R,6R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



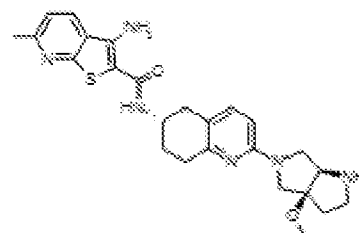
432. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(5S, 6S)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4.4]децил-7-ил]-3,4-  
пипидро 2H-1-бензаспиран 3  
ил]-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



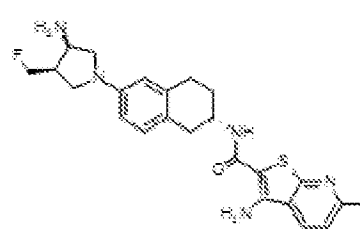
433. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(5R, 6S)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4.4]децил-7-ил]-3,4-  
пипидро 2H-1-бензаспиран 3  
ил]-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



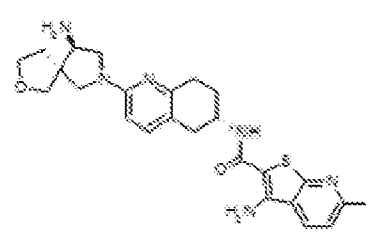
434. N-[(6S)-2-[(2aR, 6aE)-3a-  
этоксика-октагидропирроло[2,3-  
c]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин 6-ил]-3-  
амино-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



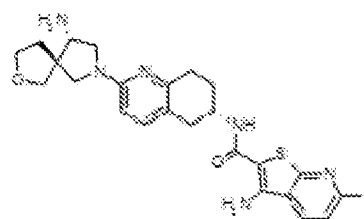
435. N-[(6S)-2-[(3aE, 6aR)-3a-  
этоксика-октагидропирроло[2,3-  
c]пиррол 5-ил]-5,6,7,8-  
тетрагидрохинолин 6-ил]-3-  
амино-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



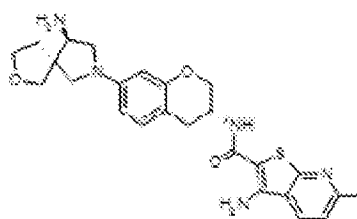
436. 3-амино-N-[(2S)-6-  
[(3E, 4E)-3-амино-4-  
(форметил)пирролидин 1-ил]-  
1,2,3,4-тетрагидронафталин 2  
ил]-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



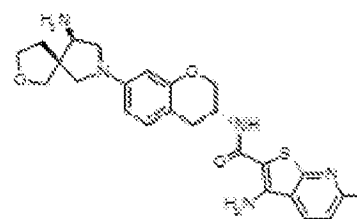
437. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(5E, 6E)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4.4]декан 7-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин 6  
ил]-6-метилпиперо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



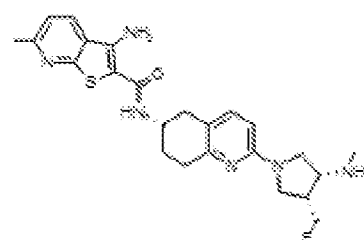
438. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(5S, 8S)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6  
-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид



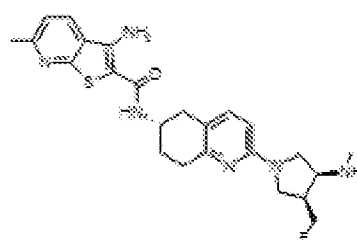
439. 3-амино-N-[(2R)-7-  
[(5R, 8R)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиран-3  
-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид



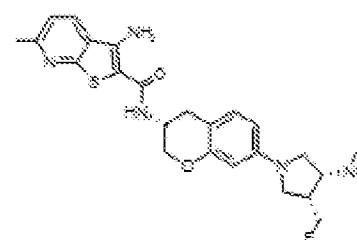
440. 3-амино-N-[(2R)-7-  
[(5S, 8R)-9-амино-2-окса-7-  
азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-3,4-  
дигидро-2H-бензо[б]пиран-3  
-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид



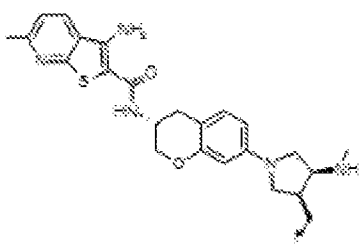
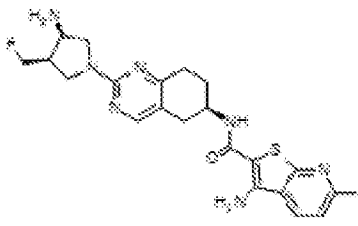
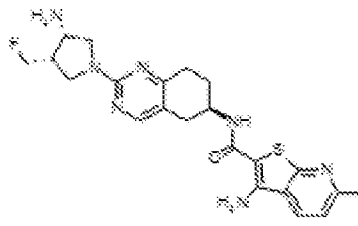
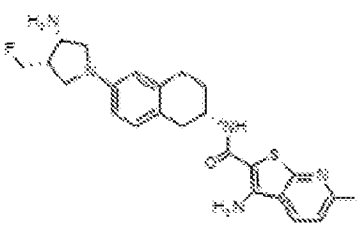
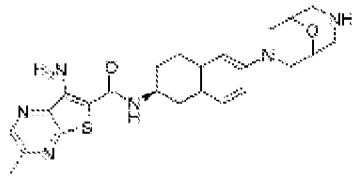
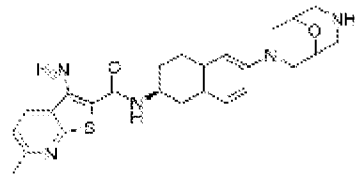
441. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(3R, 4R)-3-(фторметил)-4-(  
метиламино)пирролидин-1-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6  
-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид

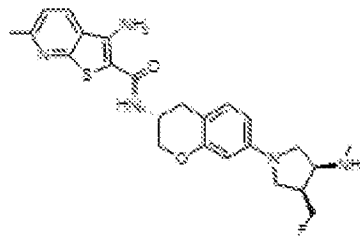


442. 3-амино-N-[(6S)-2-  
[(1R, 4R)-3-(фторметил)-4-(  
метиламино)пирролидин-1-ил]-  
5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6  
-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид

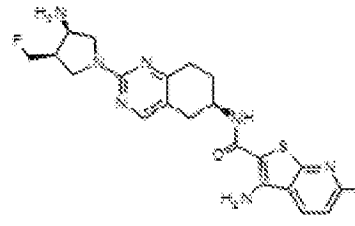


443. 3-амино-N-[(3R)-7-  
[(3R, 4R)-3-(фторметил)-4-(  
метиламино)пирролидин-1-ил]-  
3,4-дигидро-2H-бензо[б]пиран-  
3-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиримидин-2-карбоксамид

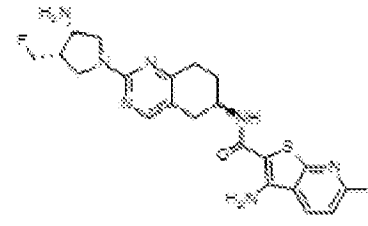
|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>444. 3-амино-N-[(3,4)-7-(3,8,4H)-3-(формил)-6-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензо[а]пирал-3-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p> |  <p>445. 3-амино-N-[(6,4)-2-(3H,4H)-3-амино-6-(формил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолина-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p>   |  <p>446. 3-амино-N-[(6,4)-2-(3H,4H)-3-амино-6-(формил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолина-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p>   |
|  <p>447. 3-амино-N-[(2,3)-6-(3H,4H)-3-амино-4-(формил)пирролидин-1-ил]-3,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p>               |  <p>448. N-[(2,3)-6-(3-окси-3,7-диазабендикло[3,3,1,7]диол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-7-амино-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p> |  <p>449. N-[(2,3)-6-(3-окси-3,7-диазабендикло[3,3,1,7]диол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил]-3-амино-6-метилпиено[2,3-б]пиримин-2-карбоксамид</p> |



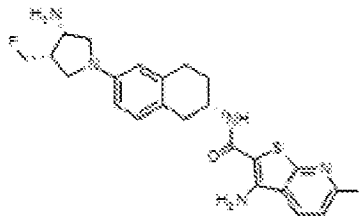
444. 3-амино-N-[(3R)-7-(  
(13R,4R)-3-(фторметил)-4-(  
метиламино)пирролидин-1-ил)-  
3,4-пиридо 2H-1-бензопиран  
3-ил]-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



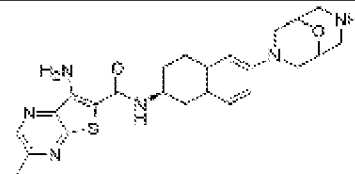
445. 3-амино-N-[(3R)-2-(  
(13R,4R)-3-амино-4-(  
(фторметил)пирролидин-1-ил)-  
5,6,7,8-тетрагидрохиназолин  
6-ил)-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



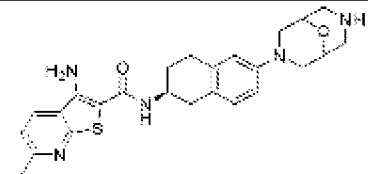
446. 3-амино-N-[(3R)-2-(  
(13R,4R)-3-амино-4-(  
(фторметил)пирролидин-1-ил)-  
5,6,7,8-тетрагидрохиназолин  
6-ил)-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид



447. 3-амино-N-[(2S)-6-(  
(13R,4R)-3-амино-4-(  
(фторметил)пирролидин-1-ил)-  
1,2,3,4-тетрагидронафталин-9  
-ил)-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид

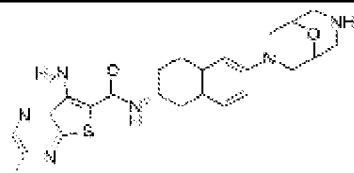


448. N-[(2S)-6-(8-окси-3,7-  
дигидробензо[3,3.1]нонан-3-  
-ил)-1,2,3,4-  
тетрагидронафталин-7  
-амино-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-6-карбоксамид

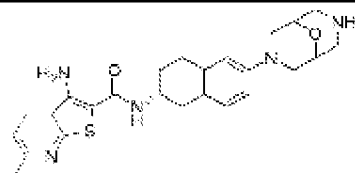


449. N-[(2S)-6-(8-окси-3,7-  
дигидробензо[3,3.1]нонан-3-  
-ил)-1,2,3,4-  
тетрагидронафталин-8  
-амино-6-метилпиридо[2,3-  
b]пиридин-2-карбоксамид

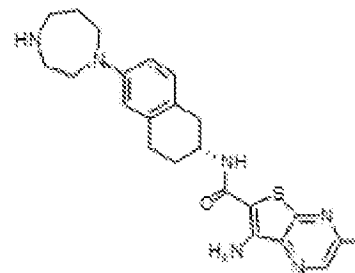




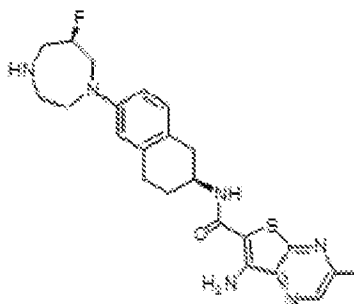
450. N-(1(2R)-6-(3-окса-3,7-шкварабцикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-7-амино-3-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-6-карбоксамид



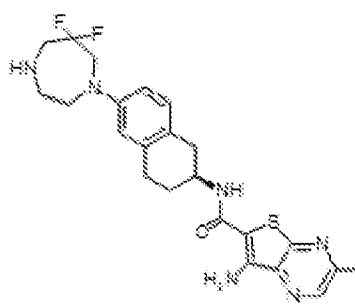
451. N-(1(2R)-6-(3-окса-3,7-шкварабцикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-3-амино-6-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-8-карбоксамид



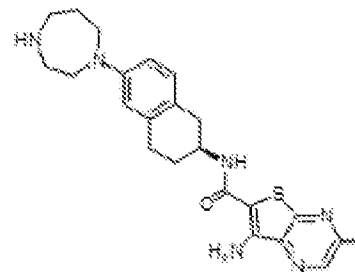
452. (R)-N-(6(1,4-дизавелан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-7-амино-3-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-6-карбоксамид



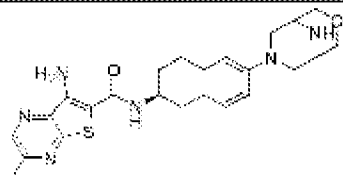
453. 7-амино-N-(1(R)-2-(S)-6-фтор-1,4-дизавелан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-3-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-6-карбоксамид



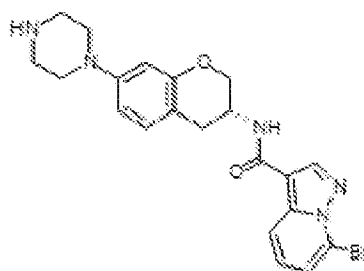
454. (S)-7-амино-N-(6(6,8-дифтор-1,4-дизавелан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-3-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-6-карбоксамид



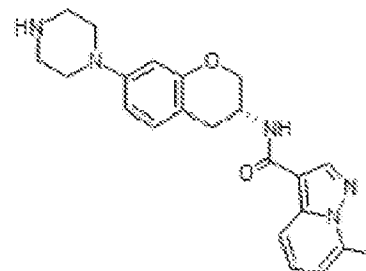
455. (S)-N-(6(1,4-дизавелан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин-2-ил)-7-амино-3-метилпиридино[2,3-b]пиримидин-6-карбоксамид



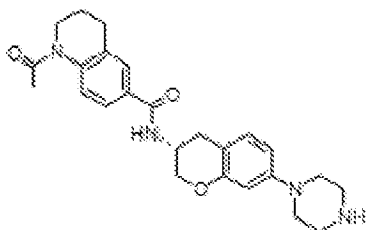
456. 4-((2S)-6-(3-окса-7,9-дихидробензо[3,3.1]нонан-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)-7-азабис-3-метилтиазол-2,3-бис(пиперазин-6-карбоксамид)



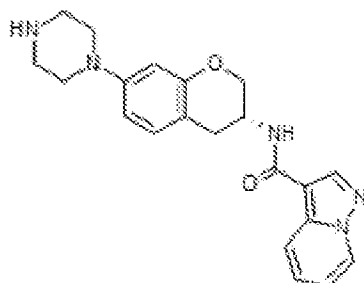
457. (R)-7-бром-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



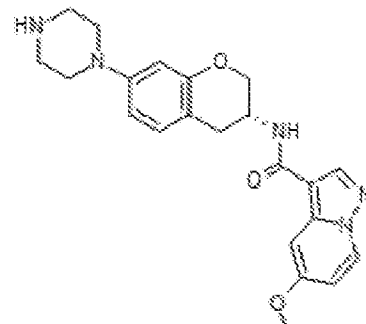
458. (R)-7-метил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



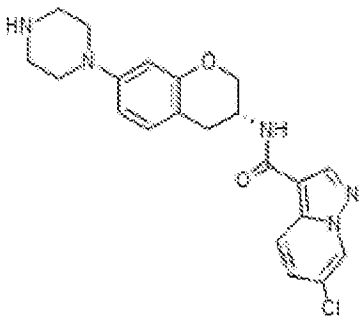
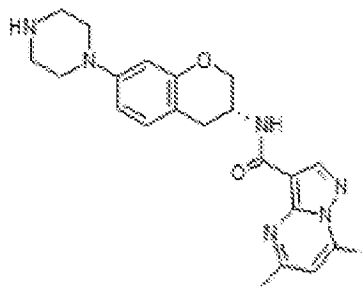
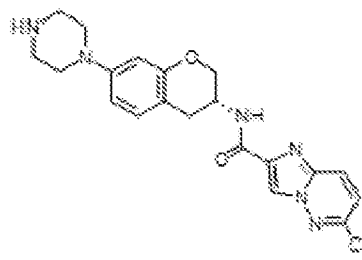
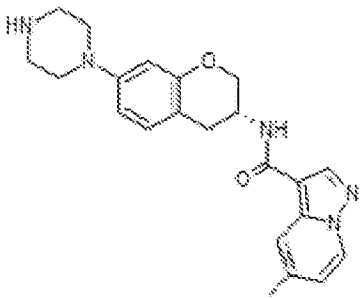
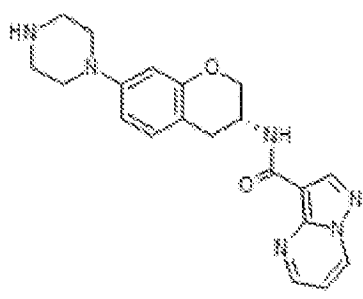
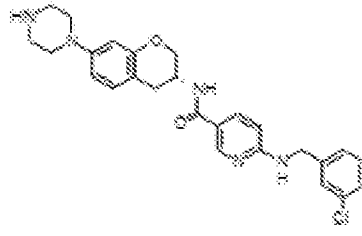
459. (R)-1-ацетил-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамид



460. (R)-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



461. (R)-5-метокси-N-(7-(пиперазин-1-ил)хроман-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид

|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>462. (E)-6-хлор-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид</p>   |  <p>463. (R)-5,7-диметил-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид</p> |  <p>464. (R)-6-хлор-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)имидазо[1,2-б]пиримидин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>465. (R)-5-метил-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид</p> |  <p>466. (R)-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид</p>            |  <p>467. (R)-6-(3-хлорбензил)амино-N-(7-(пиперидин-1-ил)хроман-3-ил)пиридинамин</p>           |

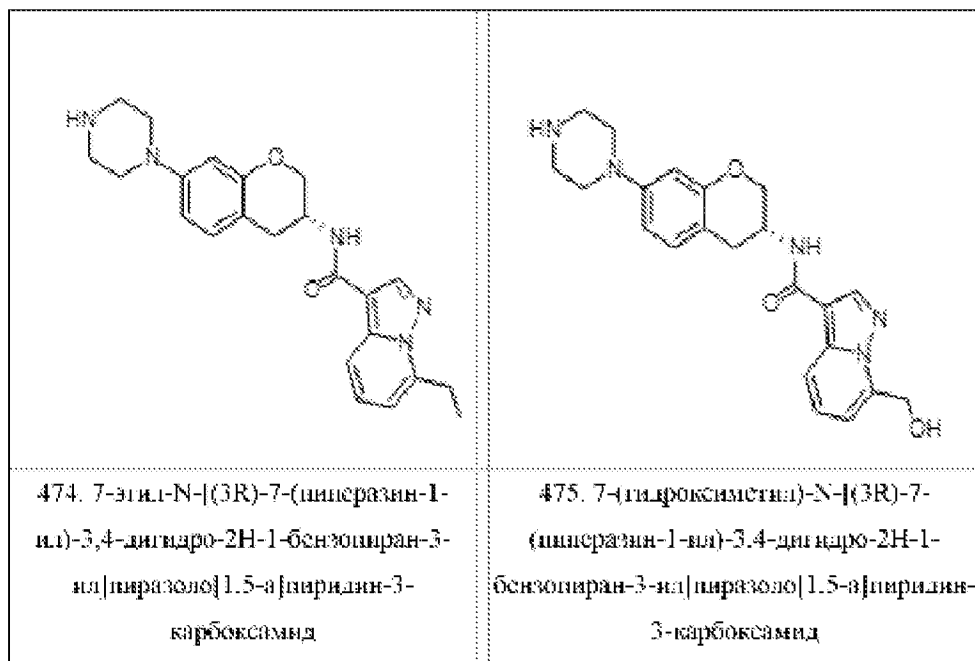
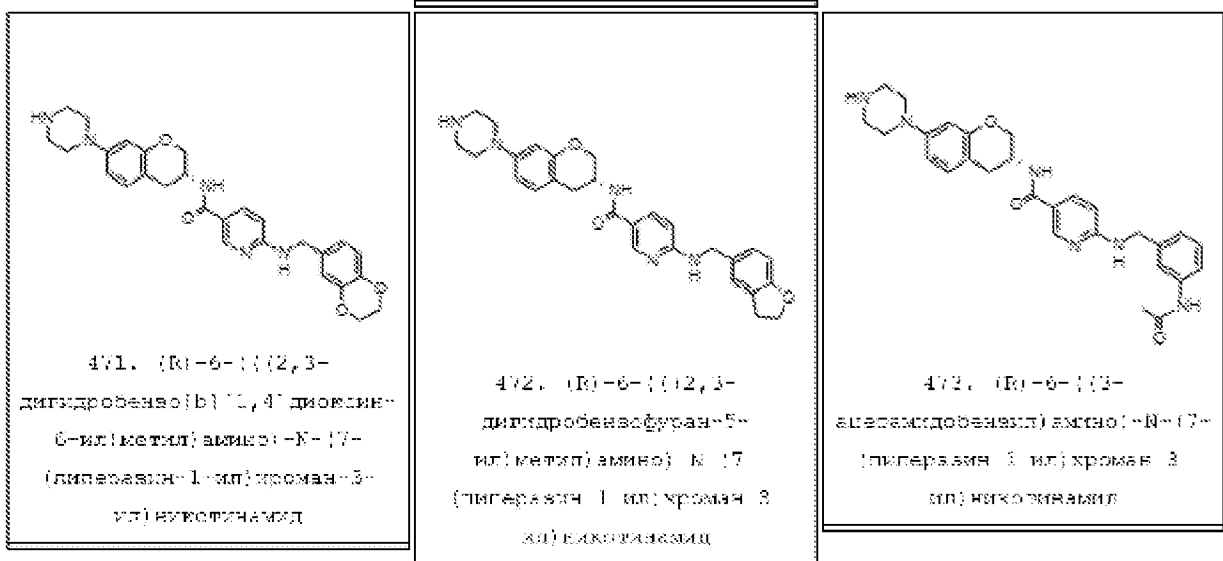
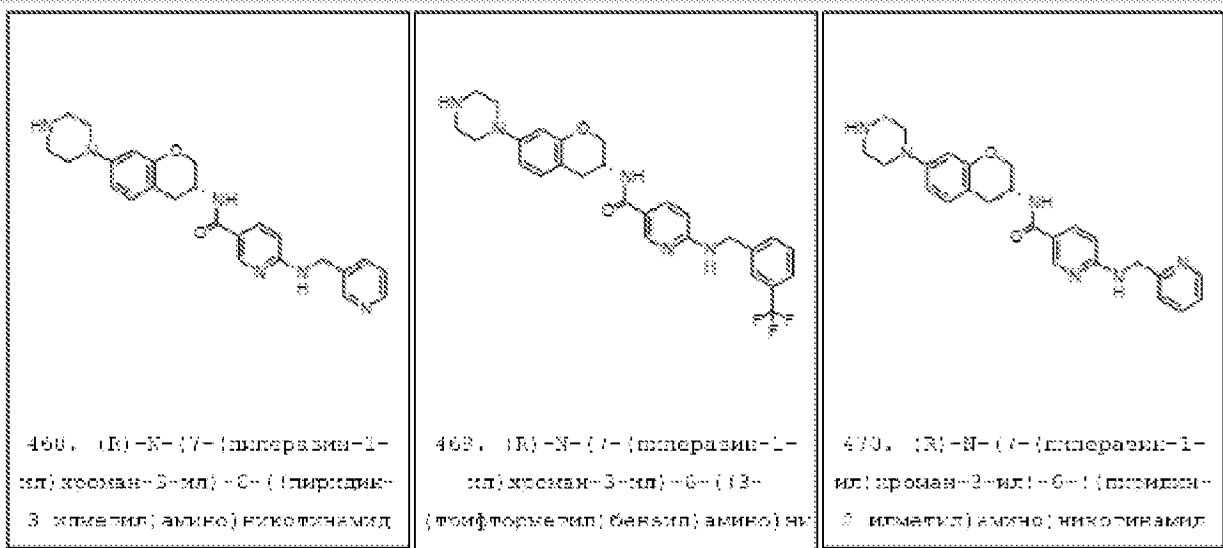
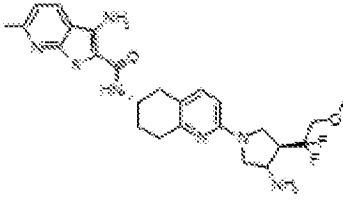
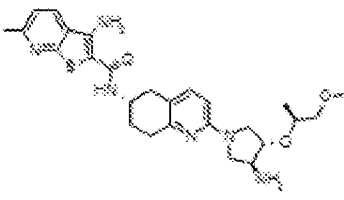
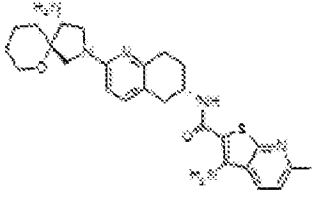
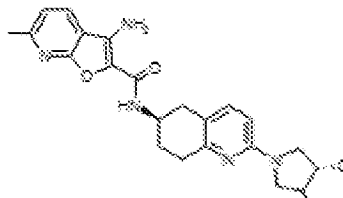
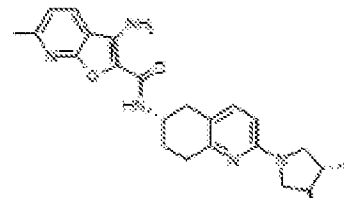
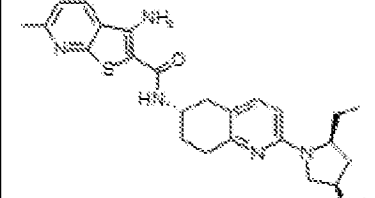
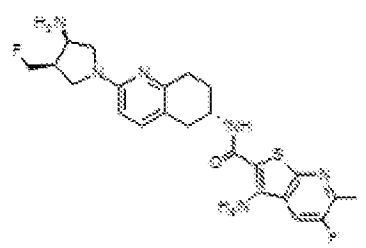
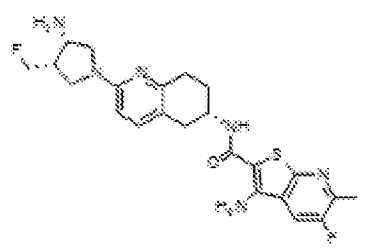
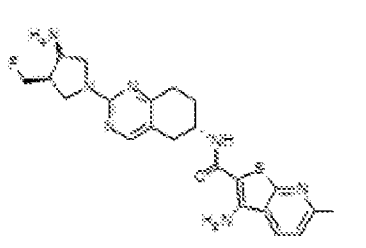
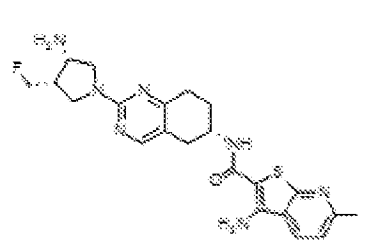
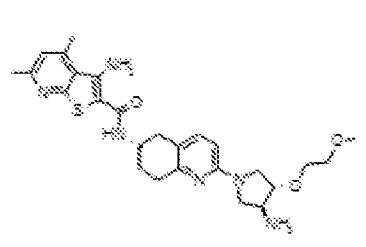
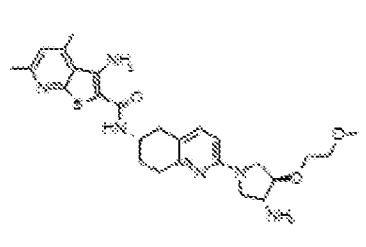
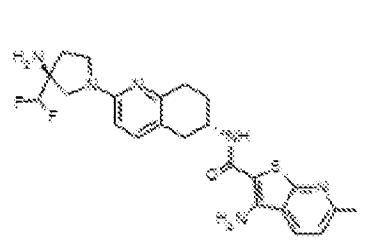
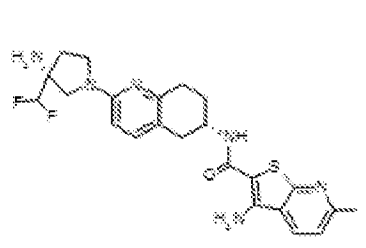
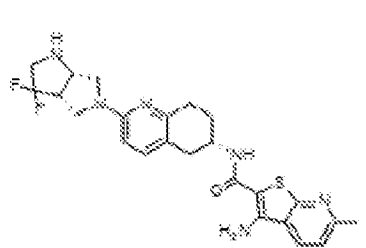
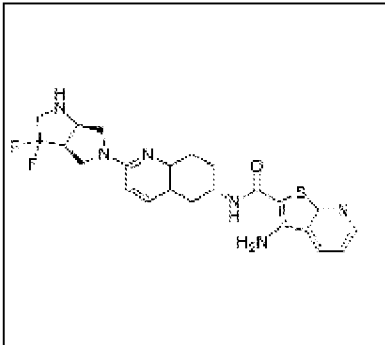


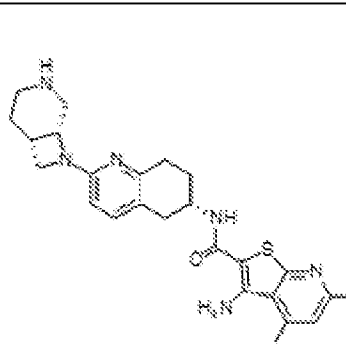
ТАБЛИЦА 26

|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p>547. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-1-(1,1-дифтор-2-метилэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>548. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-1-[(1S)-1-метоксипропан-2-ил]окси]пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>549. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5S)-4-этил-6-окса-2-азаспиро[4.5]ундекан-2-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  <p>550. 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипропиламино-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                |  <p>551. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипропиламино-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |  <p>552. 3-амино-N-[(6S)-2-[(2S,3R)-1-амино-2-этилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридин-6-ил]-6-метилэно[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

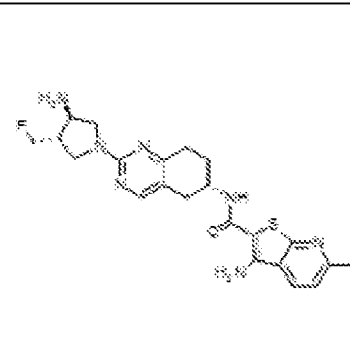
|  |   |   |
|--|---|---|
|  <p>553. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-фтор-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p> |  <p>554. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-фтор-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>    |  <p>555. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>           |
|  <p>556. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>       |  <p>557. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилпиридин-2-карбоксимид</p> |  <p>558. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилпиридин-2-карбоксимид</p> |
|  <p>559. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S)-3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>       |  <p>560. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R)-3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>          |  <p>561. N-[(6S)-2-[(3aS,6aS)-3,3-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-амино-6-метилпиридин-2-карбоксимид</p>                                  |



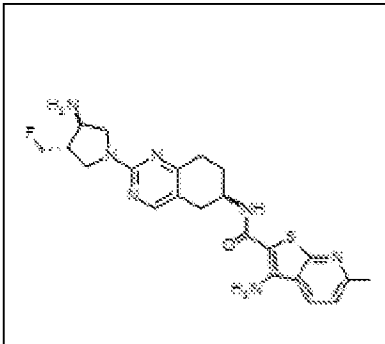
562. N-[(6S)-2-((2aR,6aR)-3,3-дифтороквадрициклопентан-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-амино-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



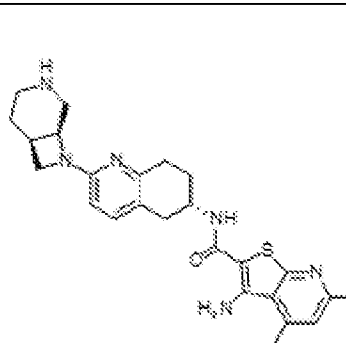
563. 3-амино-N-[(6S)-2-((1R,6S)-3,8-дигидрохинолин-4,2,0]дигидро-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-дигидроксиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



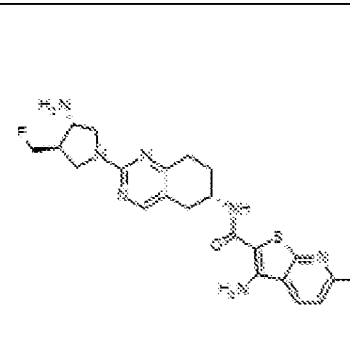
564. 3-амино-N-[(6S)-2-((3R,4S)-3-амино-4-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



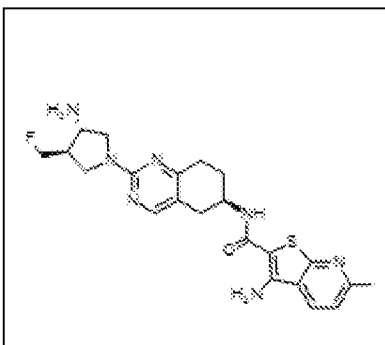
565. 3-амино-N-[(6R)-2-((3R,4S)-3-амино-4-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



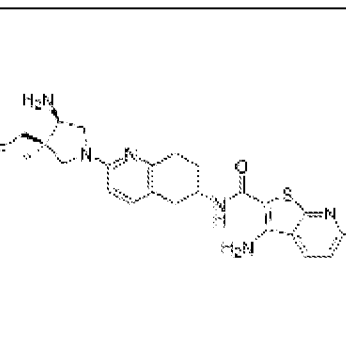
566. 3-амино-N-[(6S)-2-((1S,6R)-3,8-дигидрохинолин-4,2,0]дигидро-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-дигидроксиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



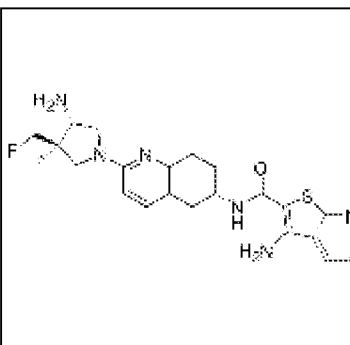
567. 3-амино-N-[(6S)-2-((3S,4R)-3-амино-4-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



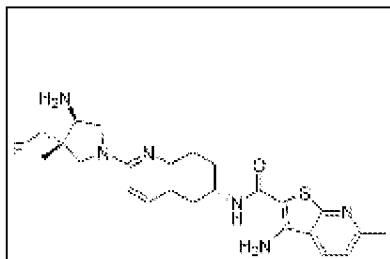
568. 3-амино-N-[(6R)-2-((3S,4R)-3-амино-4-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



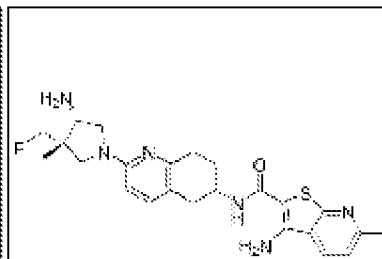
569. 3-амино-N-[(6S)-2-((3R,4R)-4-амино-3-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



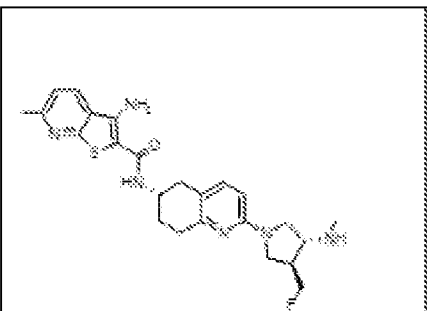
570. 3-амино-N-[(6S)-2-((3R,4S)-4-амино-3-(формилгидрохинолин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиримидин-2-карбоксимид



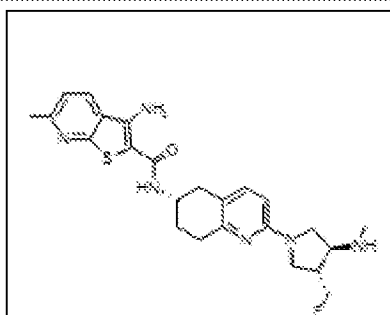
571. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-4-амино-3-(4-фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперазин-2-карбоксамид



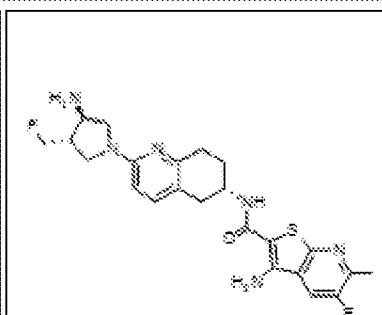
572. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-4-амино-3-(4-фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



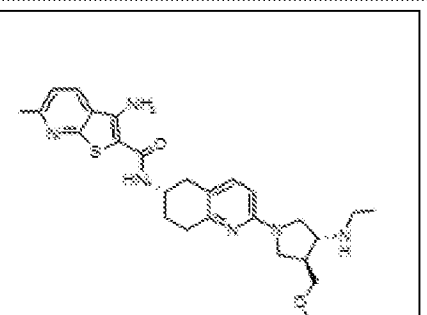
573. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(4-фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид



574. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(4-фторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

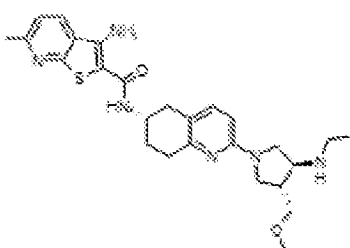
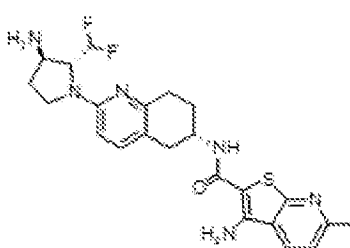
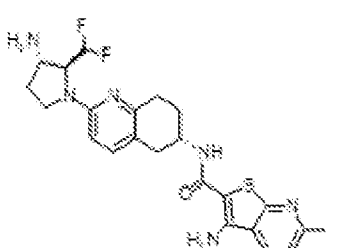
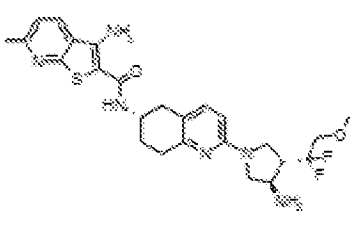
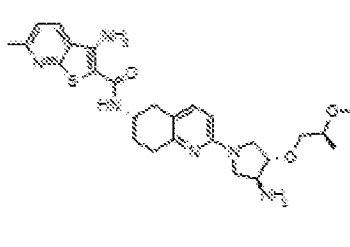
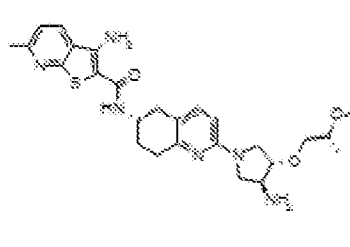


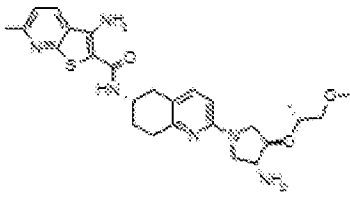
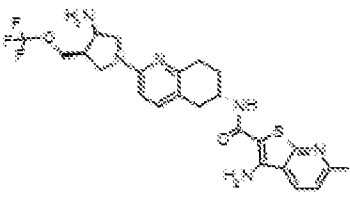
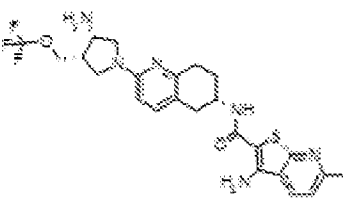
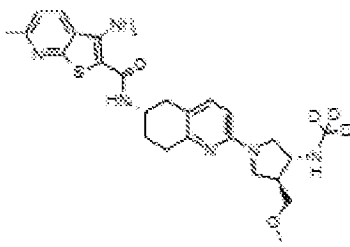
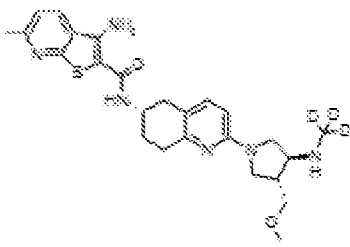
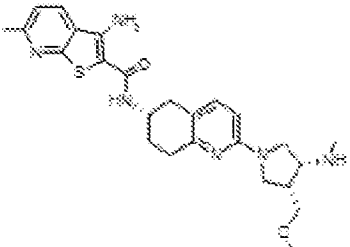
575. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,3S)-3-амино-4-(4-фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-фтор-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

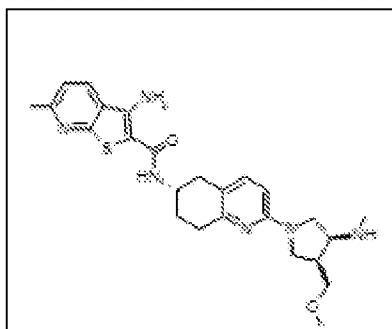


576. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(этиламино)-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид

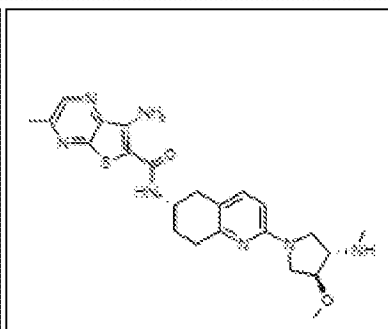


|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>577. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(этиламино)-4-(метилметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p>           |  <p>578. 3-амино-N-[(6S)-2-[(2R,3R)-3-амино-2-(ди(тетраэтил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p>          |  <p>579. 3-амино-N-[(6S)-2-[(2S,3S)-3-амино-2-(ди(тетраэтил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p>           |
|  <p>580. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(1,1-ди(тетр-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p> |  <p>581. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2S)-2-метоксиаронокс[пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p> |  <p>582. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-[(2R)-2-метоксиаронокс[пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пирролидин-2-карбоксамид</p> |

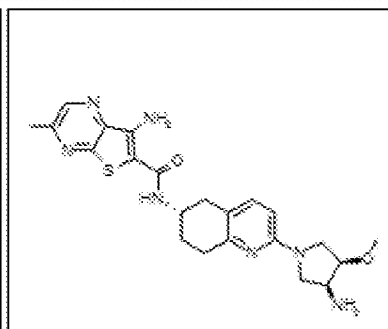
|  |  |   |
|--|--|---|
|  <p>583. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-[(2R)-3-метоксипропан-2-ил]окси]пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |  <p>584. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,3R)-3-аминопропан-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |  <p>585. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-[(трифторметокси)метил]пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|  <p>586. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,3R)-3-(метокси)метил]-4-[(<sup>13</sup>C<sub>6</sub>)метиламино]пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>587. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метокси)метил]-4-[(<sup>13</sup>C<sub>6</sub>)метиламино]пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |  <p>588. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-(метокси)метил]-4-[(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпицено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |



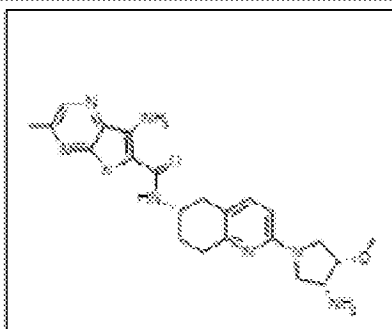
589. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-(метилметил)-4-(метилзаминно)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



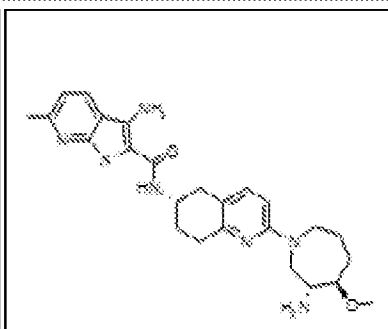
590. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метилзаминно)пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилглицеро[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид



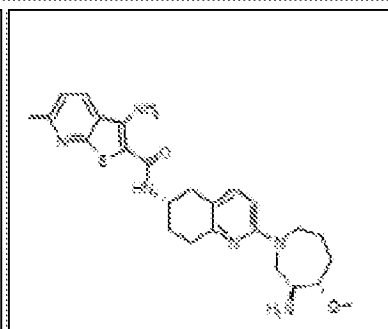
591. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилглицеро[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид



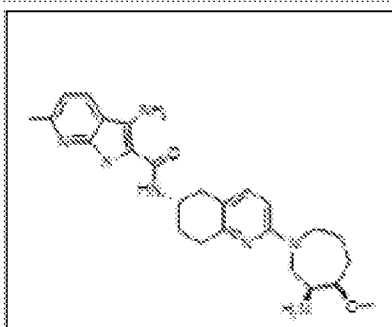
592. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилглицеро[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид



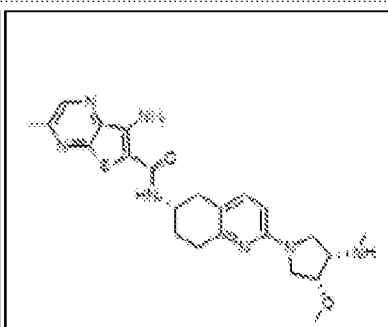
593. 3-амино-N-[(6S)-2-[(2R,4R)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



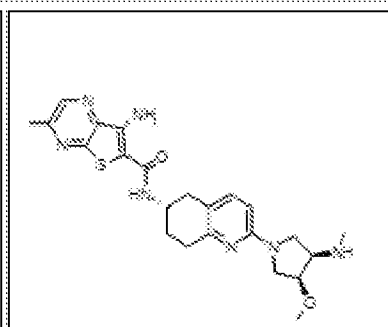
594. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



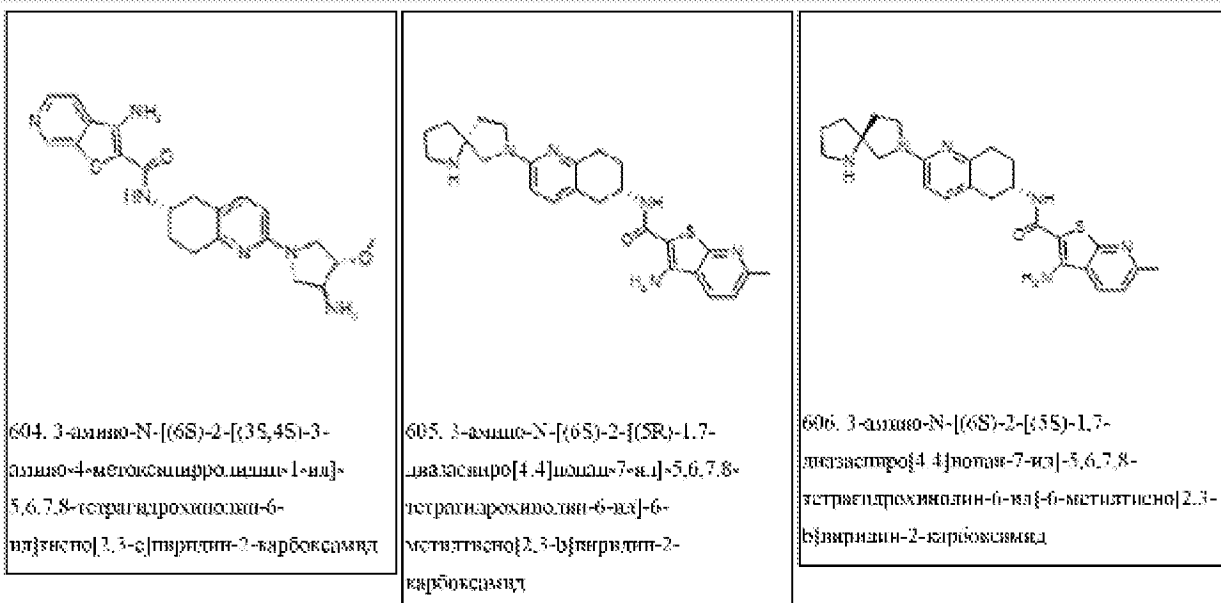
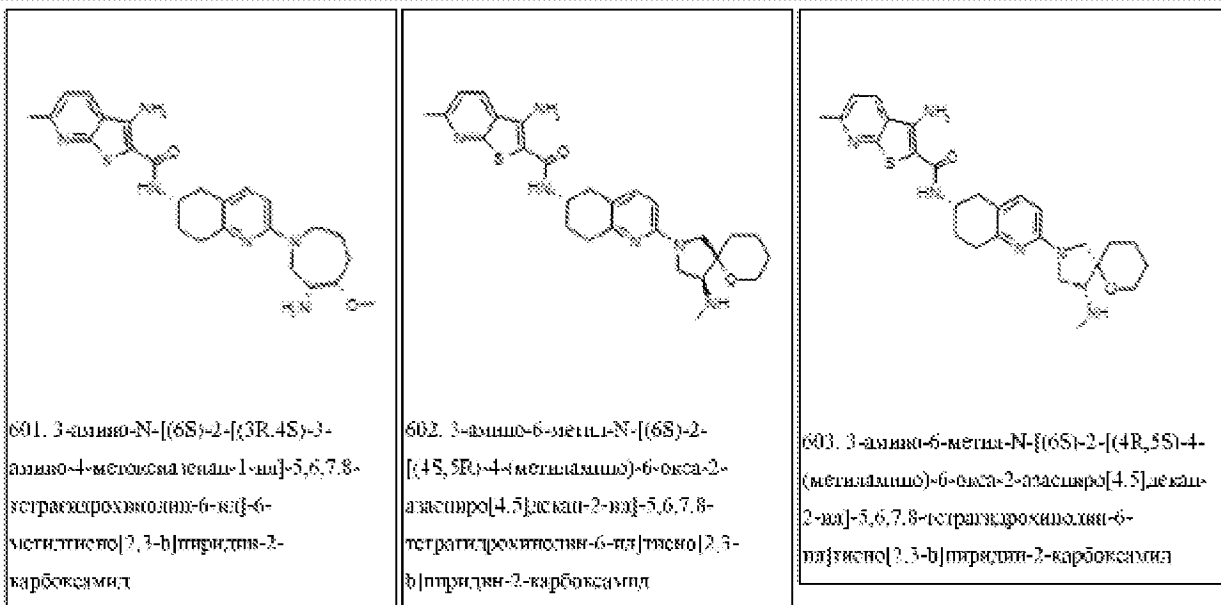
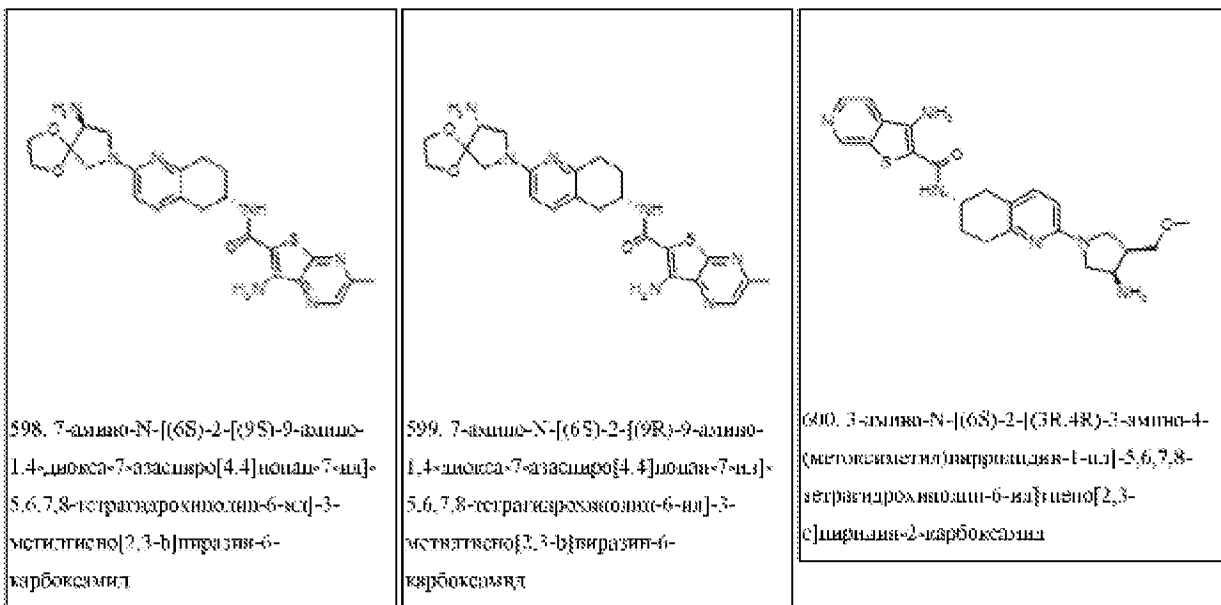
595. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-метоксиазепан-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилглицеро[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид

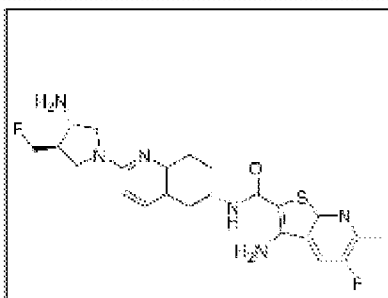


596. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-метокси-4-(метилзаминно)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилглицеро[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид

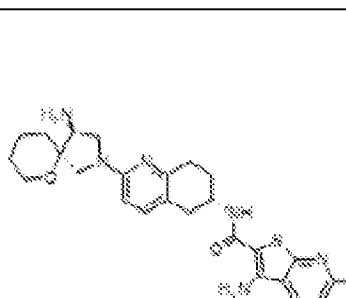


597. 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-метокси-4-(метилзаминно)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилглицеро[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид

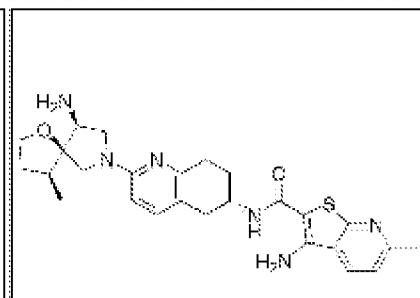




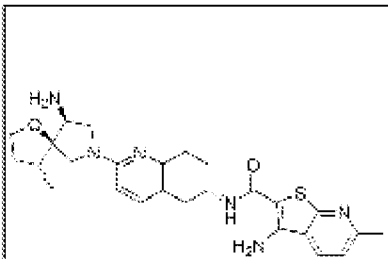
607. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-(фтор-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид]



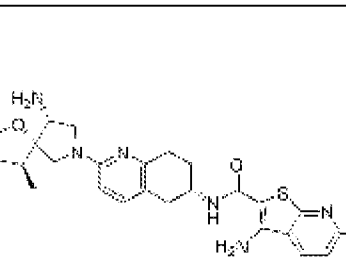
608. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4S,5R)-4-амино-6-окси-2-азаспиро[4,5]декан-2-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



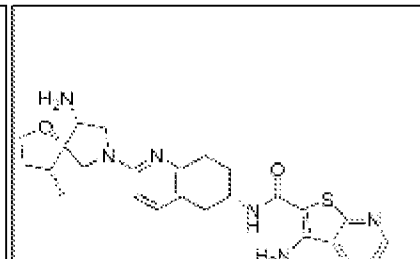
609. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4S,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



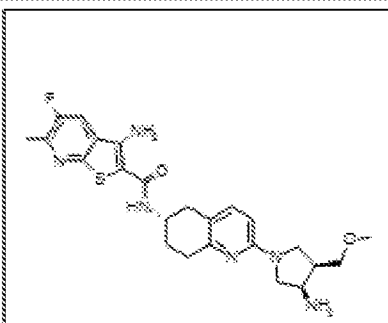
610. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5R,9S)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



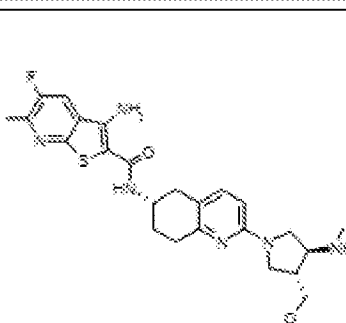
611. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4S,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



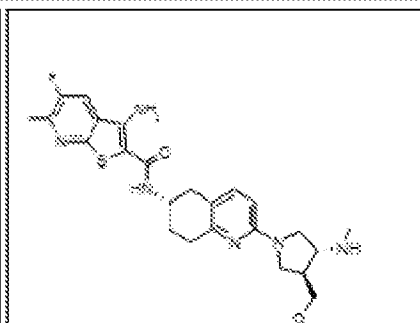
612. 3-амино-N-[(6S)-2-[(4R,5S,9R)-9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4,4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



613. 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-фтор-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид



614. 3-амино-5-(тор-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид]



615. 3-амино-5-фтор-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиэтил)-1-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилпиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид

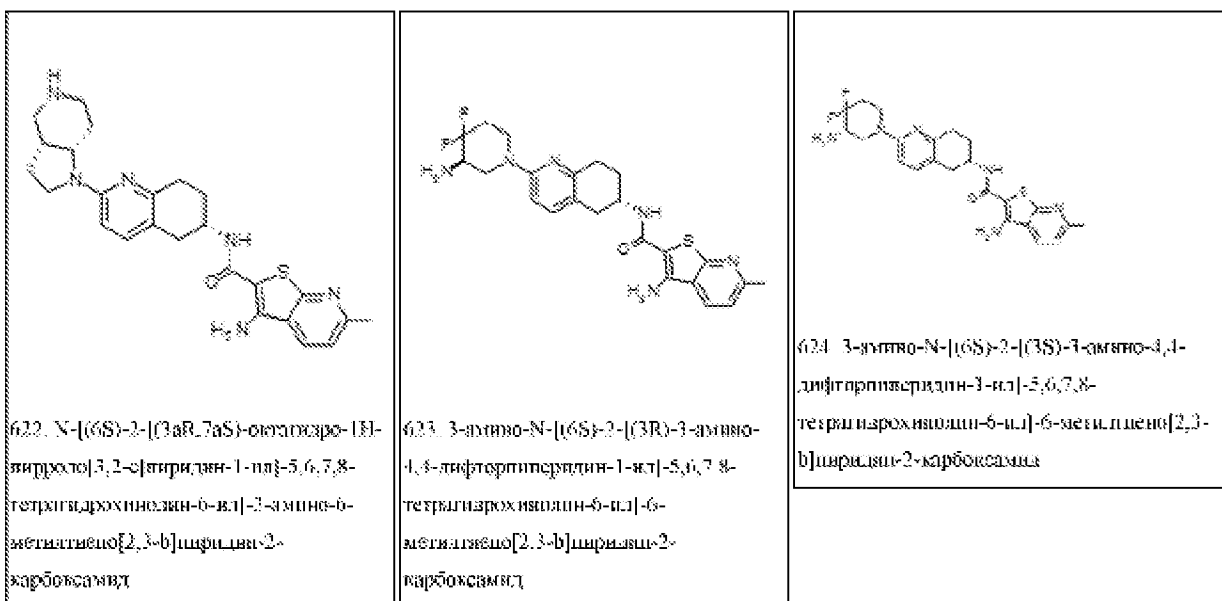
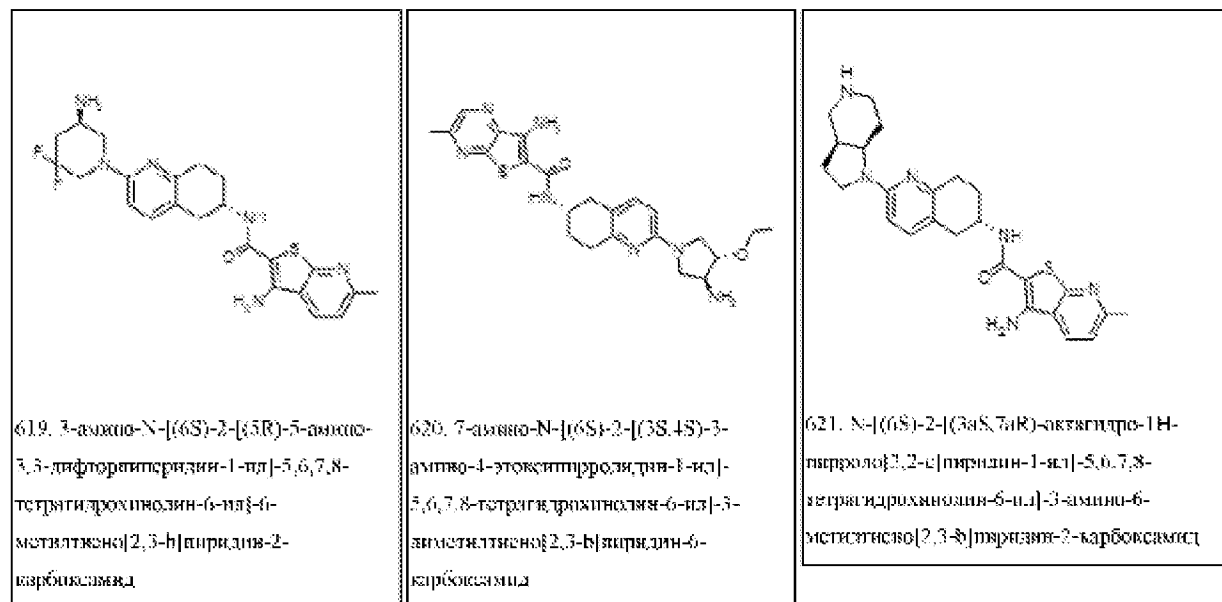
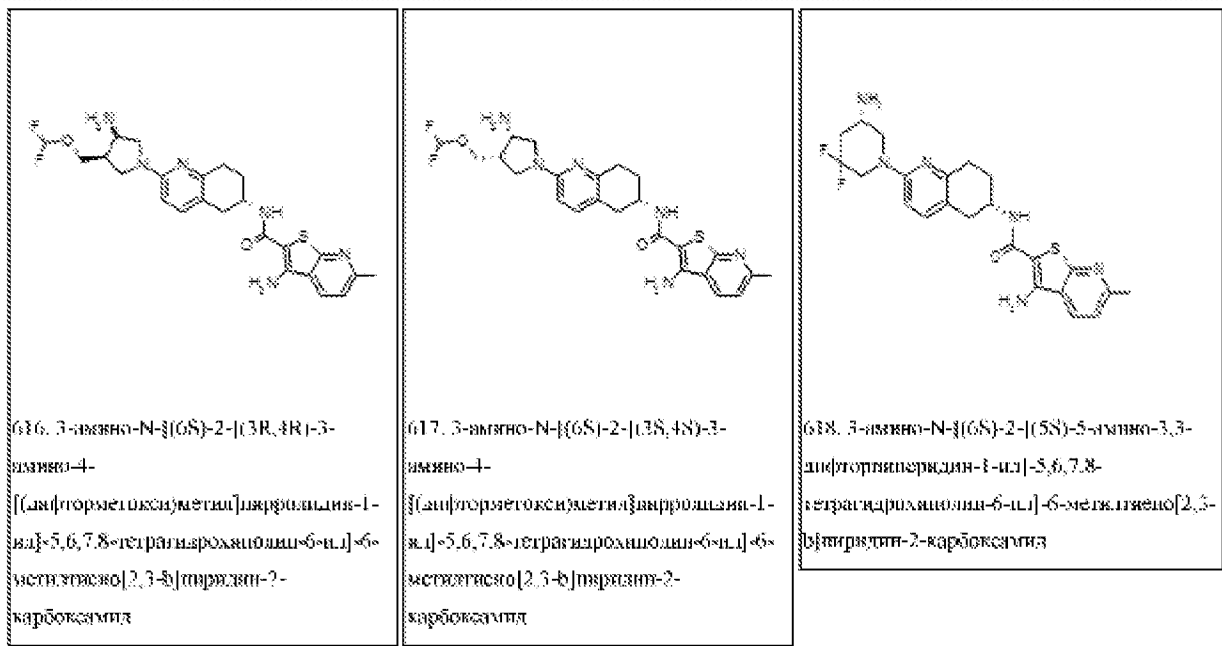
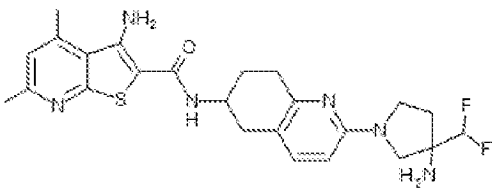
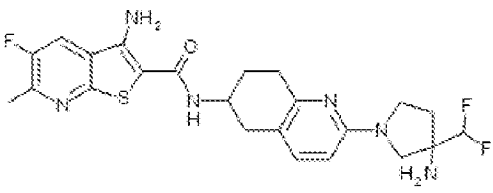
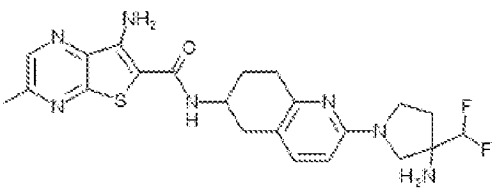
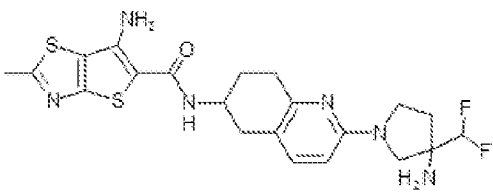
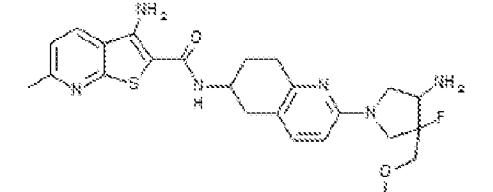
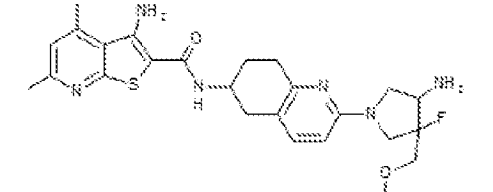
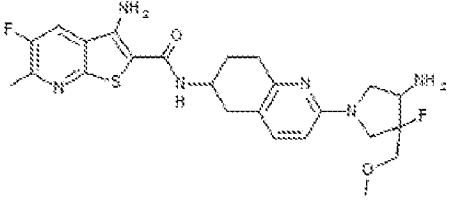
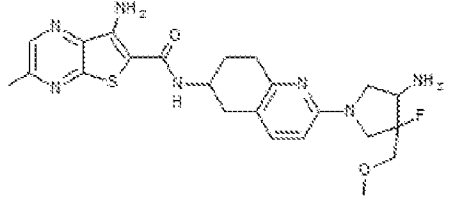
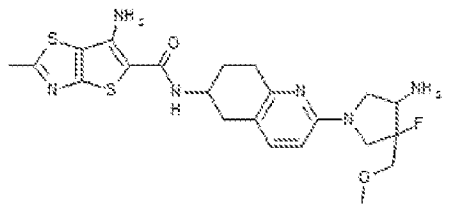
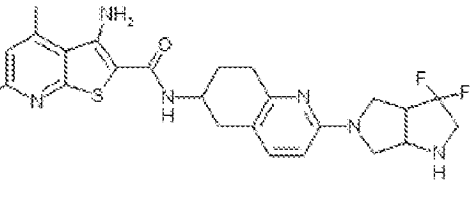
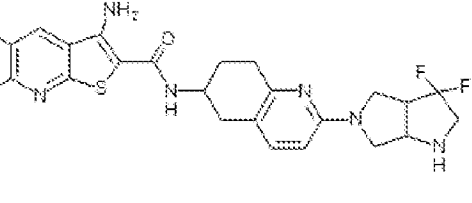
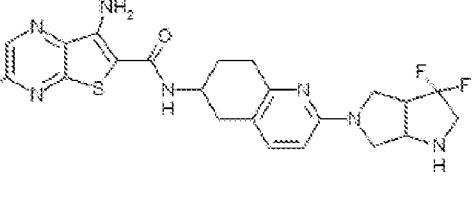
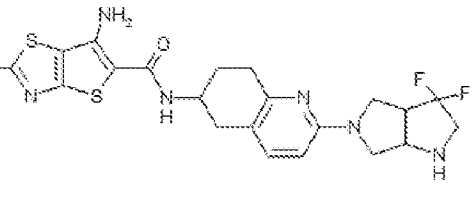
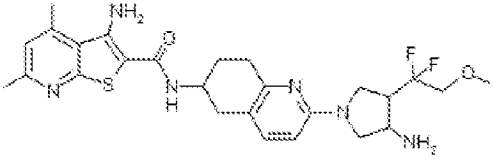
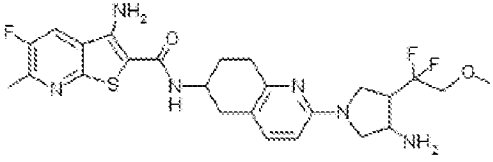
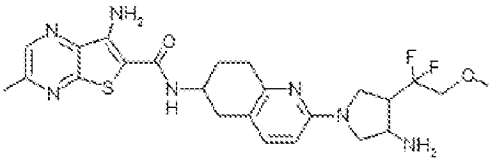
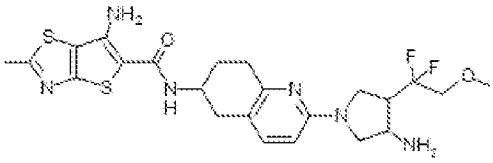
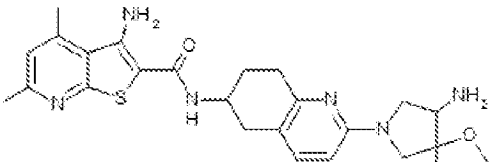
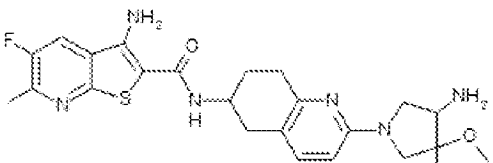
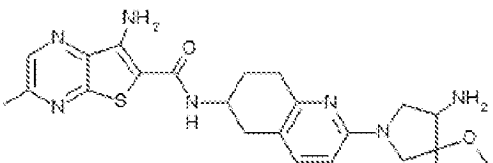


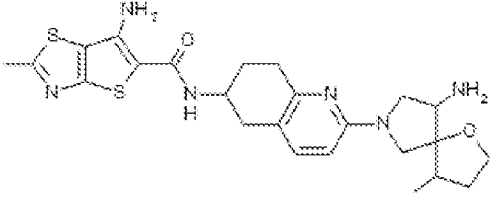
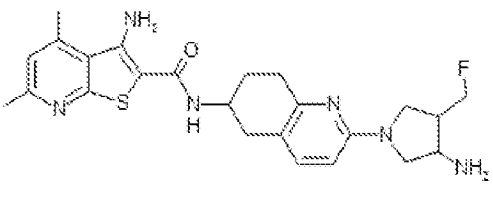
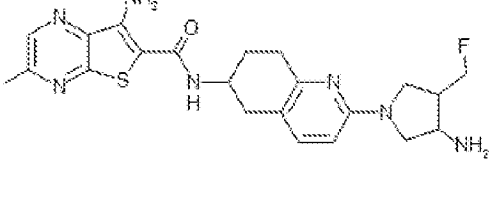
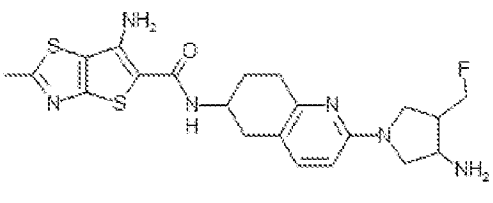
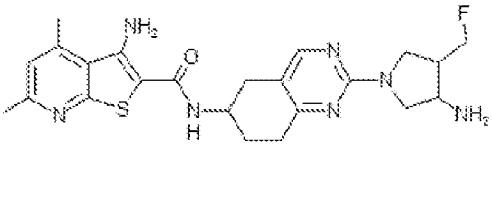
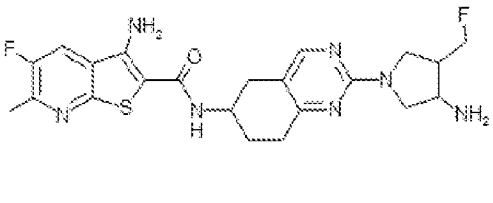
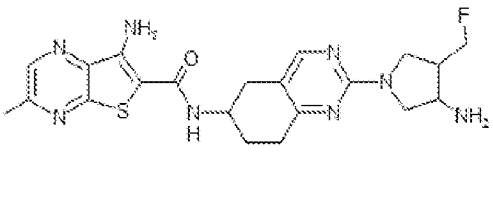
ТАБЛИЦА 27

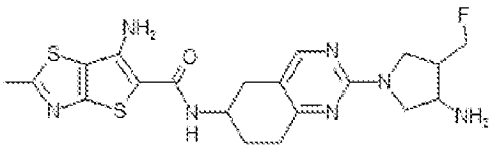
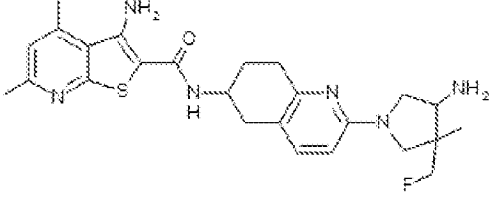
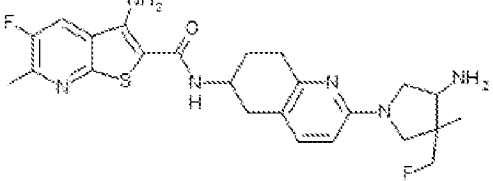
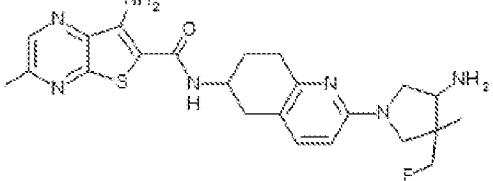
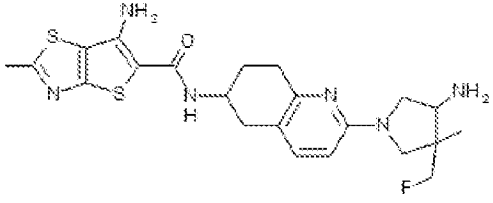
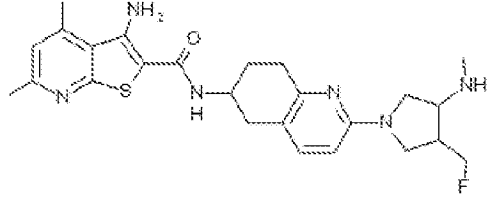
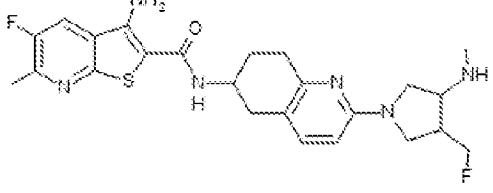
| Структура   | Химическое название   |
|---|---|
|    | 3-амино-N-{2-[3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид         |
|    | 3-амино-N-{2-[3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид      |
|   | 7-амино-N-{2-[3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-б]пиразин-6-карбоксамид             |
|  | 6-амино-N-{2-[3-амино-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-д][1,3]тиазол-5-карбоксамид         |
|  | 3-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид     |
|  | 3-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид |

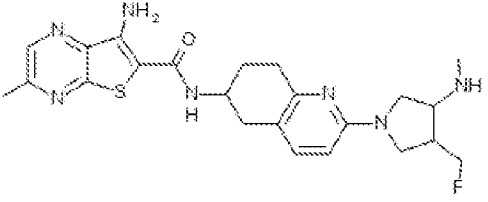
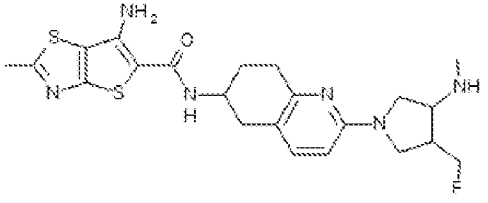
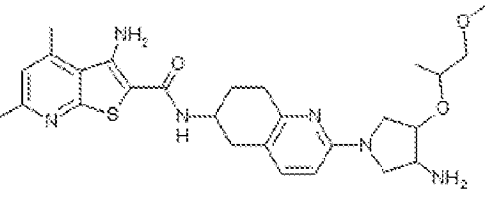
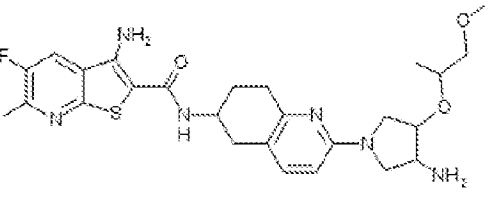
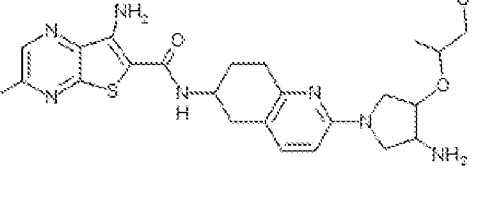
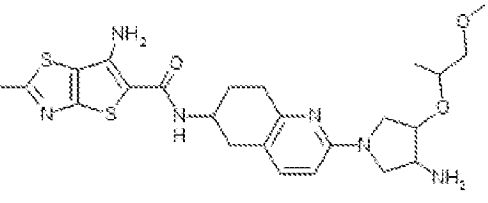
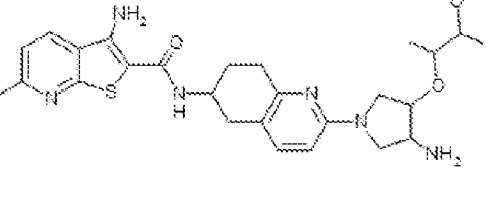
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-б]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|    | <p>6-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-д][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|   | <p>3-амино-N-(2-{3,3-дифтор-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3,3-дифтор-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>7-амино-N-(2-{3,3-дифтор-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-б]пиразин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3,3-дифтор-октагидропирроло[2,3-с]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-д][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |

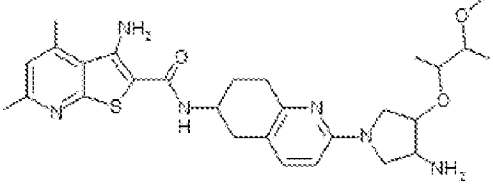
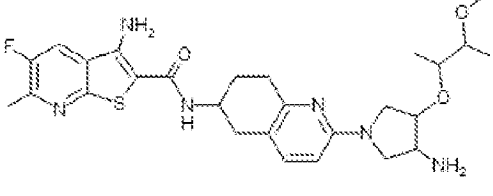
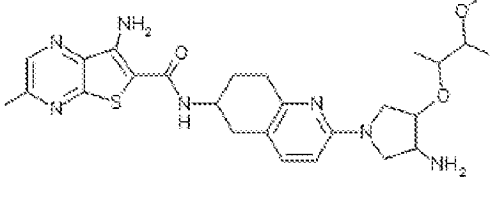
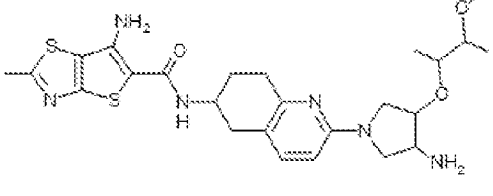
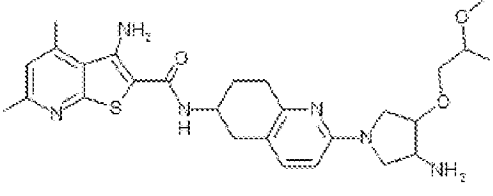
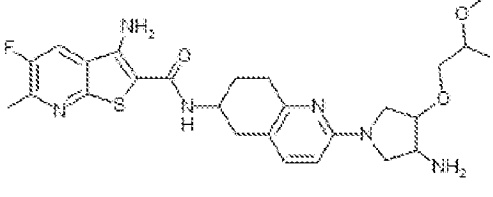


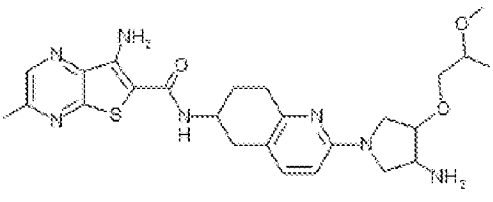
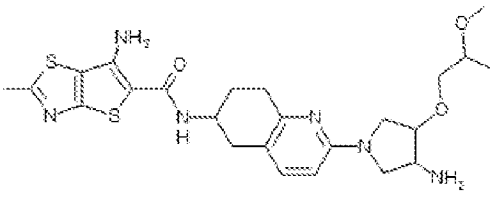
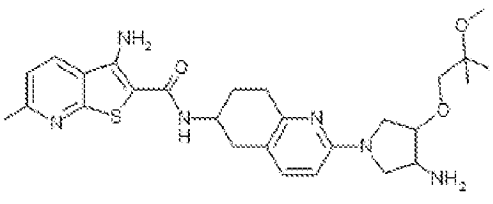
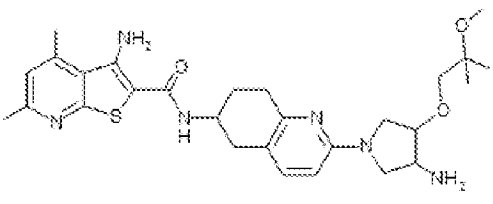
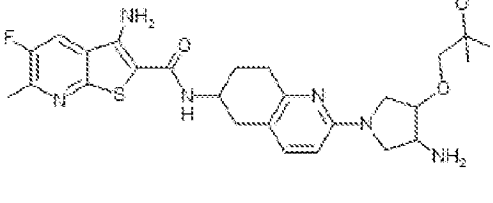
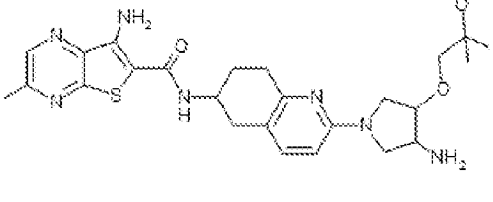
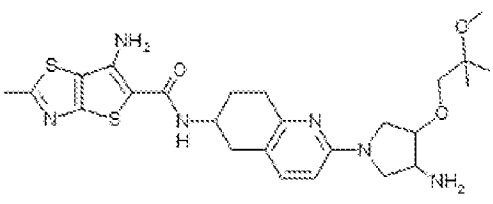
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|   | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>       |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>           |

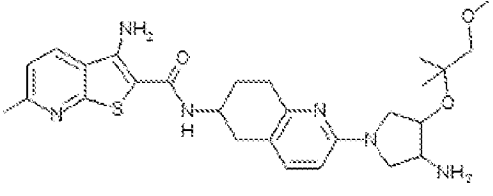
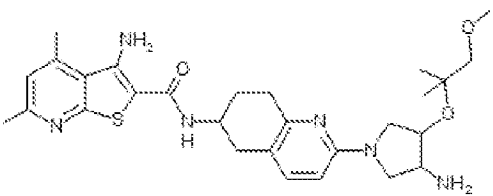
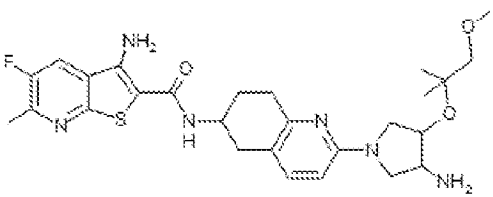
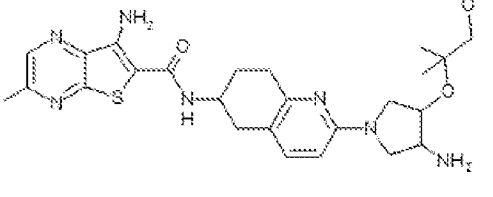
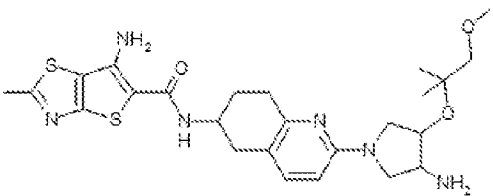
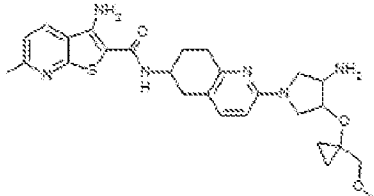
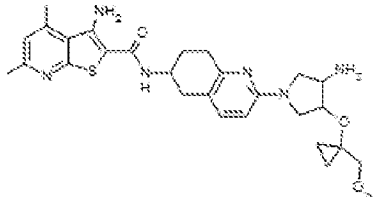
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                 |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>             |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>           |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>               |

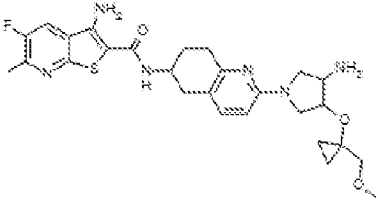
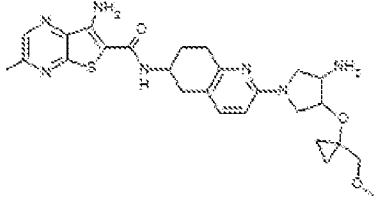
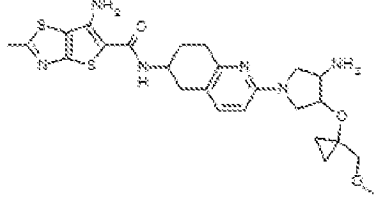
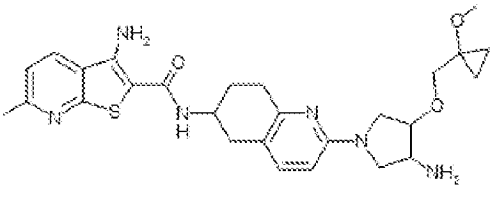
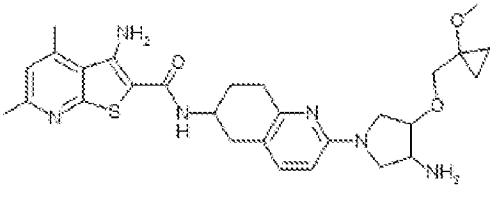
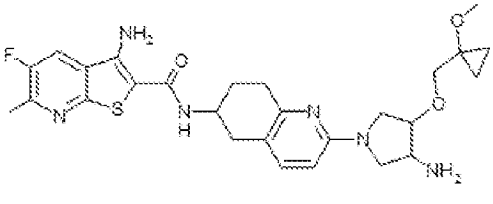
|   |  |
|---|--|
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>          |
|    | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-5-фтор-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                  |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>              |
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |

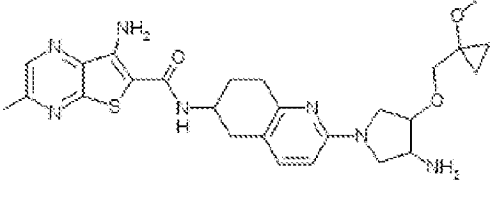
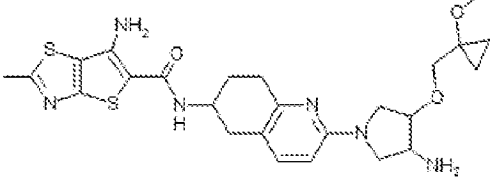
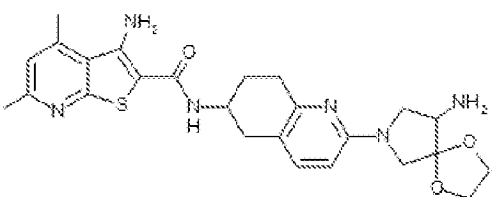
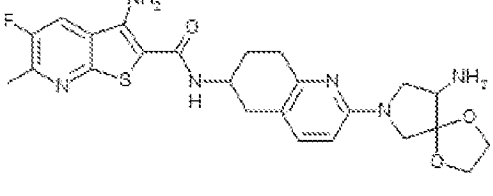
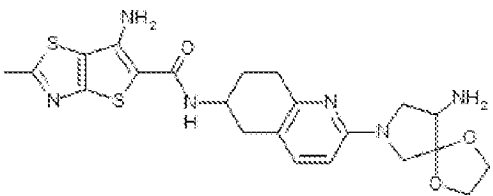
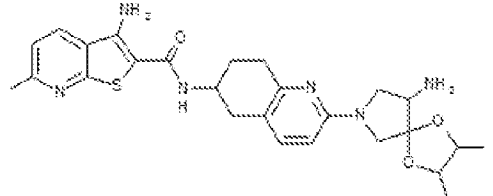
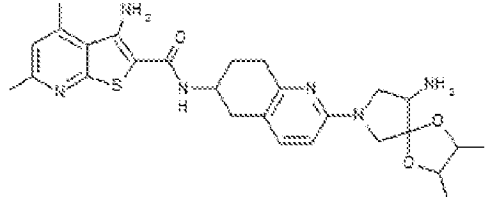
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |

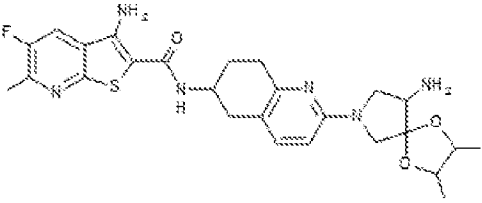
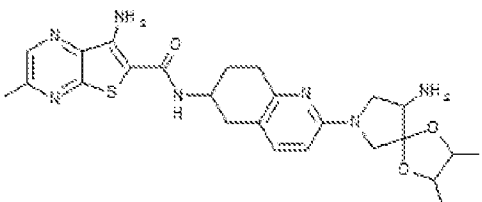
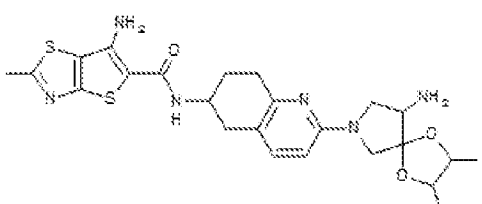
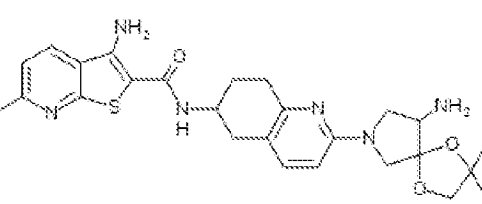
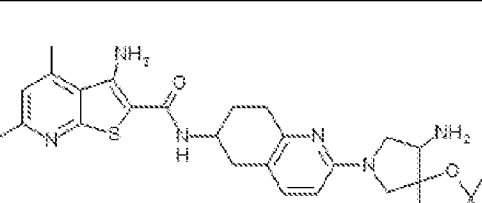
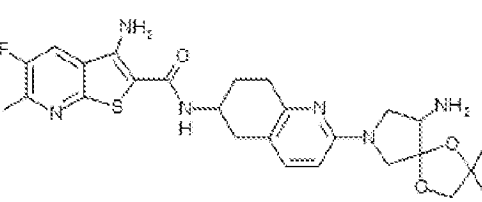
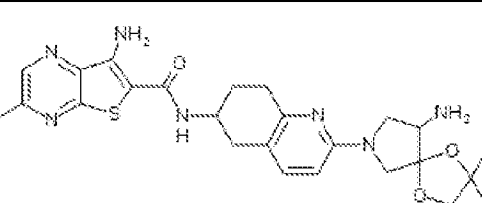
|   |   |
|---|---|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|   | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |

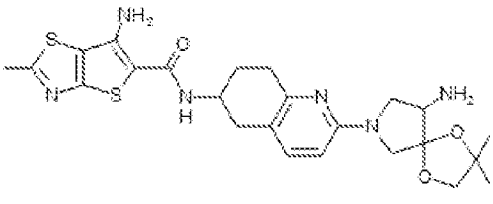
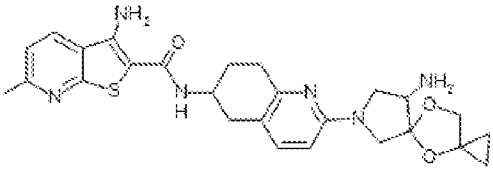
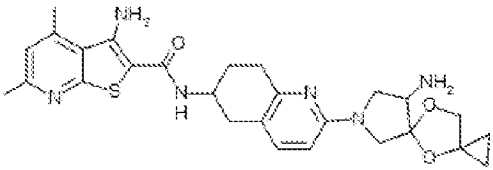
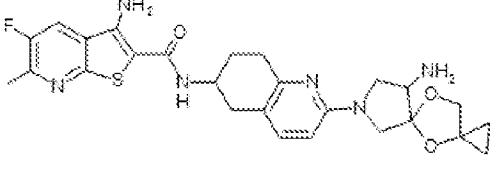
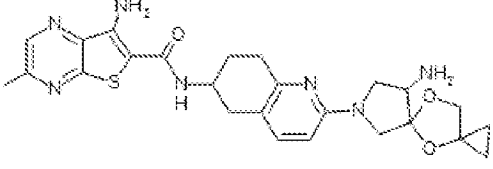
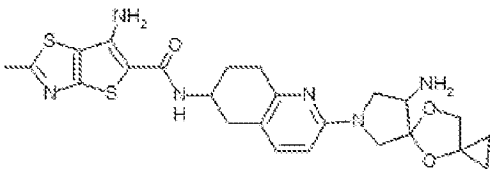
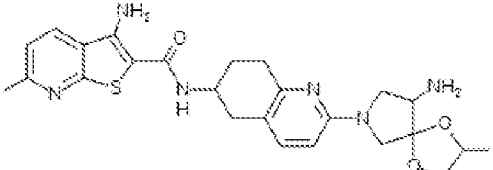
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |

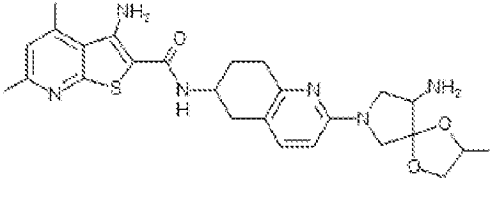
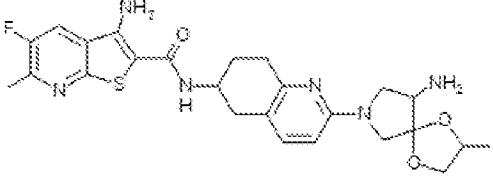
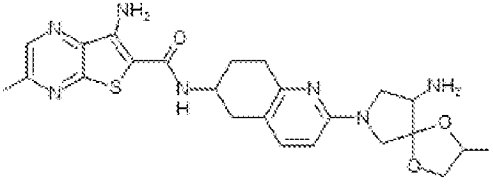
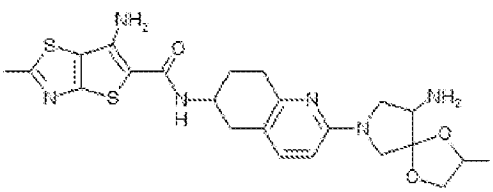
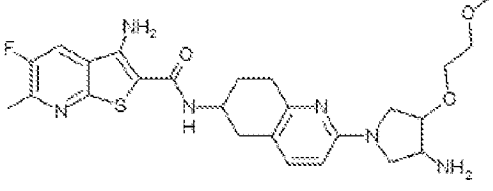
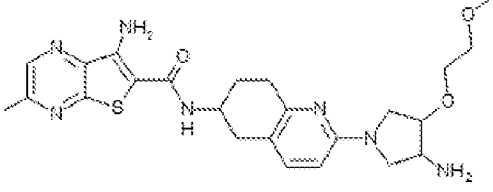
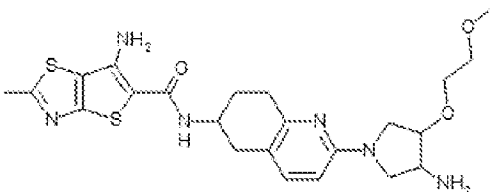
|   |  |
|---|--|
|    | <p>карбоксамид</p> <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-б]пиразин-6-карбоксамид</p>                           |
|   | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-д][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                       |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                           |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                       |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |

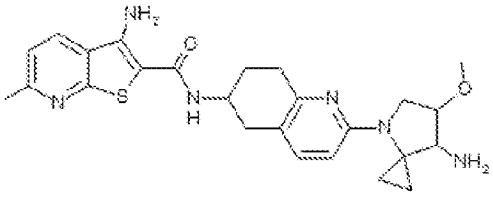
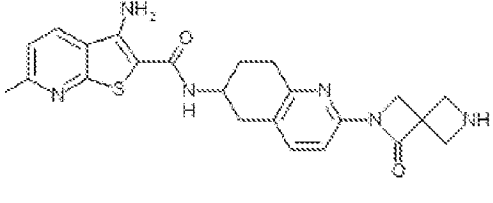
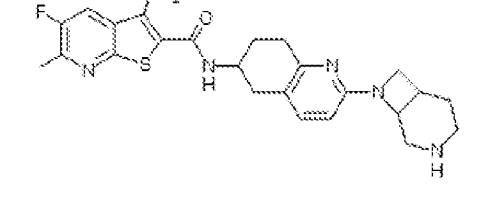
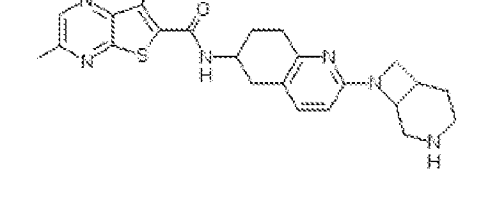
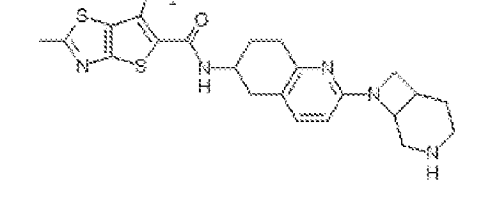
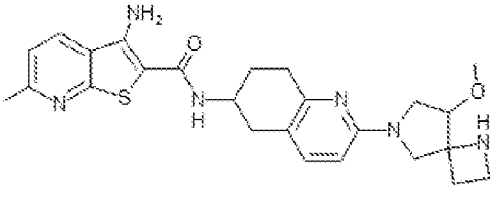
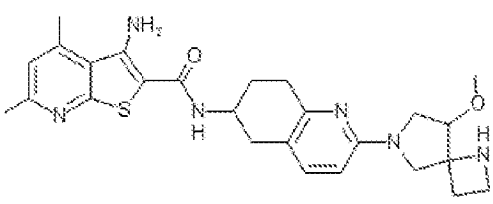


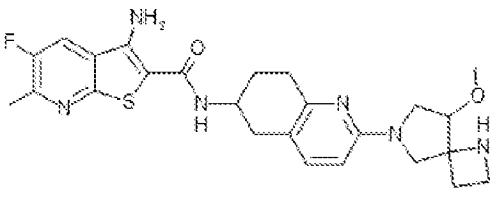
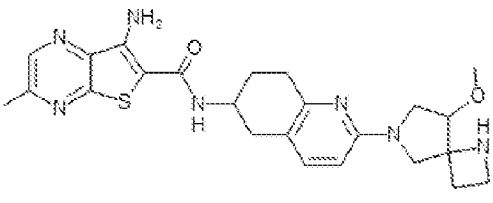
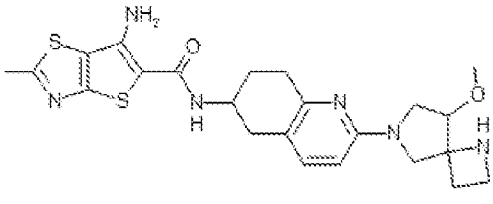
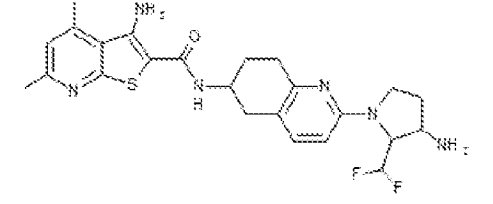
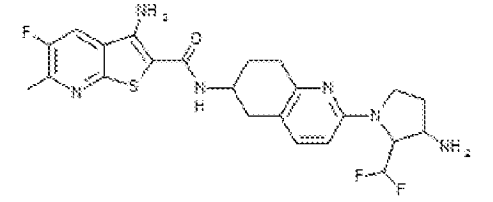
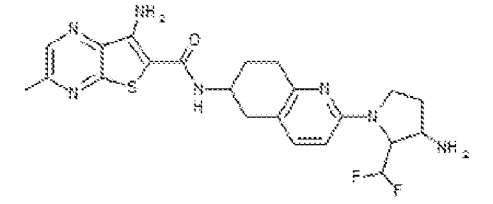
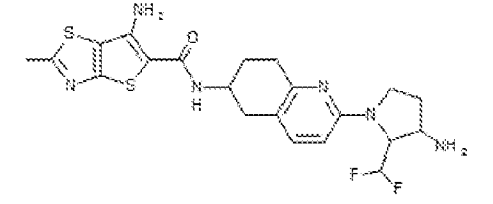
|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиазидин-6-карбоксамид</p>    |
|    | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиаидин-2-карбоксамид</p>             |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиаидин-2-карбоксамид</p>          |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>             |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиаидин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиаидин-2-</p>            |

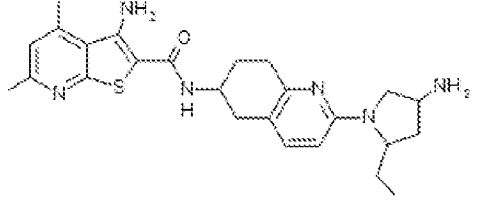
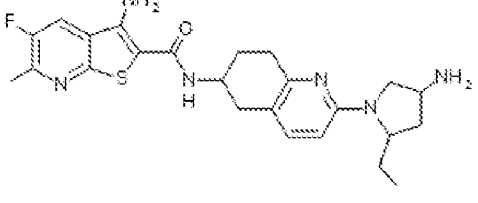
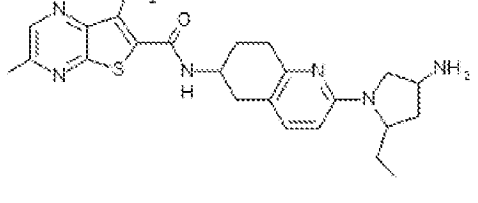
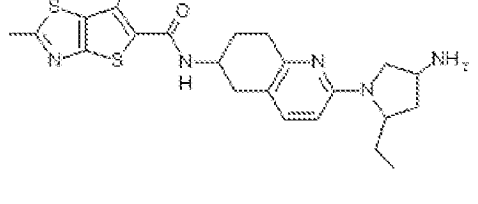
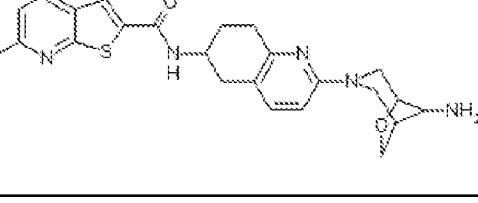
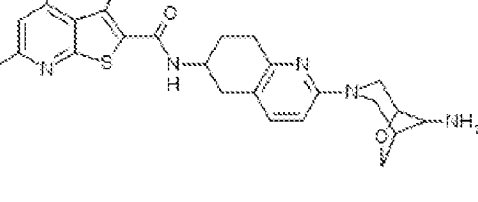
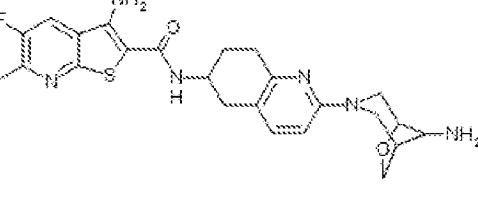
|   | карбоксамид   |
|---|---|
|    | 3-амино-N-(2-{9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид |
|    | 7-амино-N-(2-{9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид        |
|    | 6-амино-N-(2-{9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид    |
|  | 3-амино-N-(2-{9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        |
|  | 3-амино-N-(2-{9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид    |
|  | 3-амино-N-(2-{9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид |
|  | 7-амино-N-(2-{9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид        |

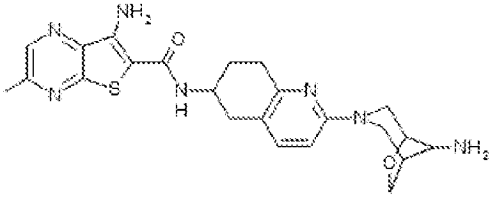
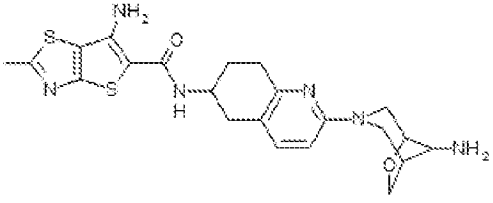
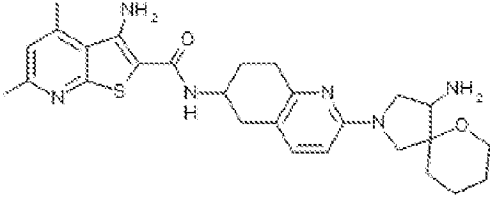
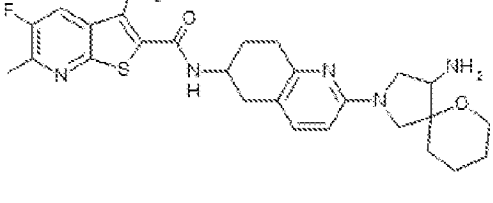
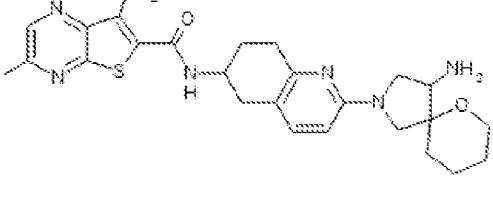
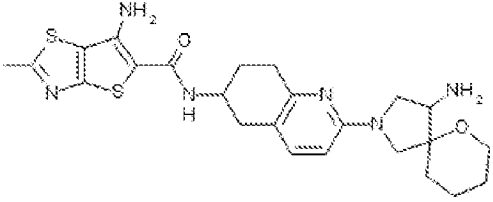
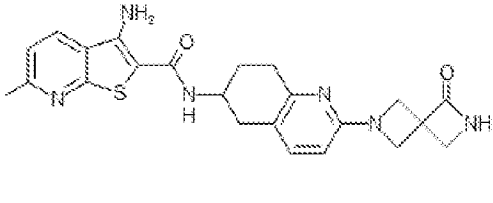
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                         |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                                 |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|   | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>           |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                  |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>              |

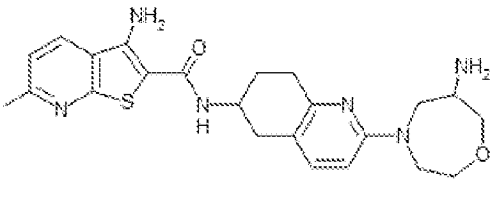
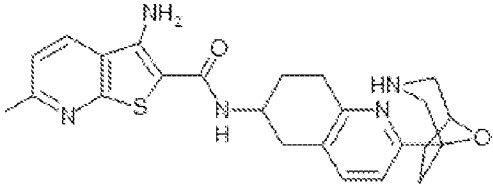
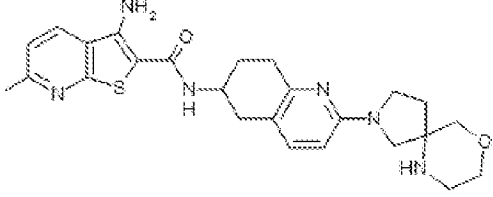
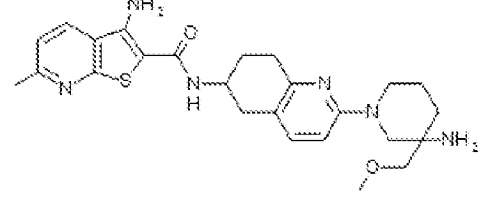
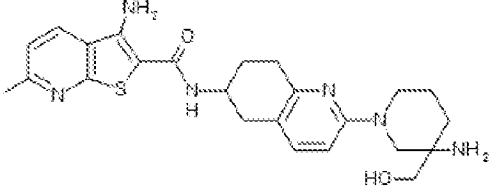
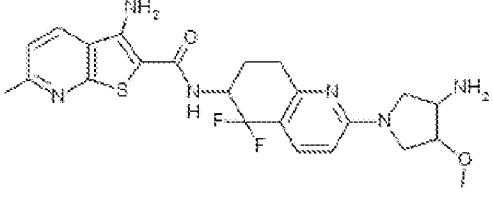
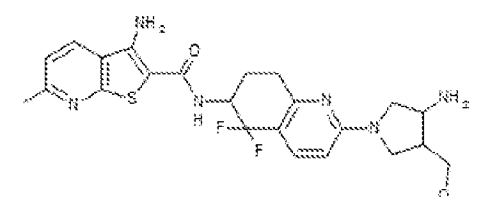
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{7-амино-6-метокси-4-азаспиро[2,4]гептан-4-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-6-метил-N-(2-{1-оксо-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-(2-{3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|   | <p>7-амино-N-(2-{3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-(2-{8-метокси-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  | <p>3-амино-N-(2-{8-метокси-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |

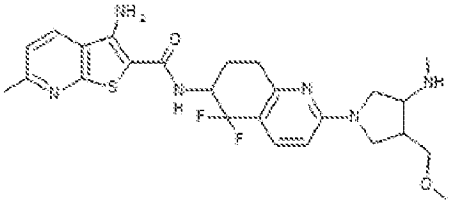
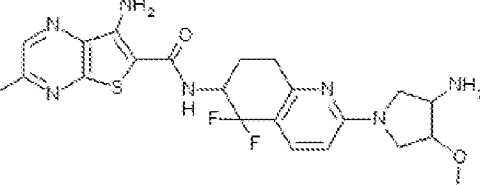
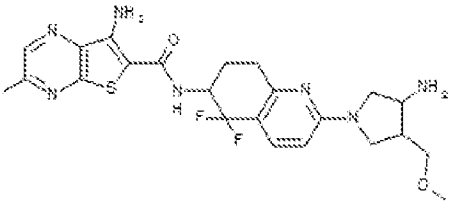
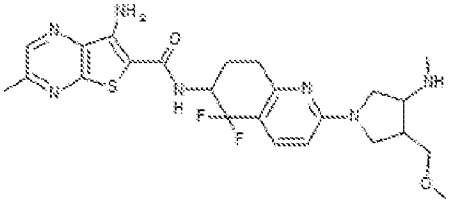
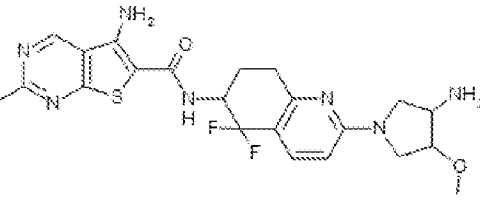
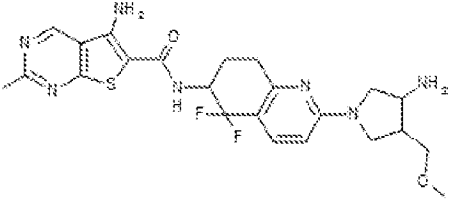
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-5-фтор-N-(2-{8-метокси-1,6-<br/>дiazаспиро[3.4]октан-6-ил}-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил)-6-<br/>метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|    | <p>7-амино-N-(2-{8-метокси-1,6-<br/>дiazаспиро[3.4]октан-6-ил}-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил)-3-<br/>метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>          |
|    | <p>6-амино-N-(2-{8-метокси-1,6-<br/>дiazаспиро[3.4]октан-6-ил}-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил)-2-<br/>метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-<br/>карбоксамид</p> |
|   | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-2-<br/>(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>  |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-2-<br/>(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-5-фтор-6-<br/>метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-2-<br/>(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-3-<br/>метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>           |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-2-<br/>(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-2-<br/>метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-<br/>карбоксамид</p>  |

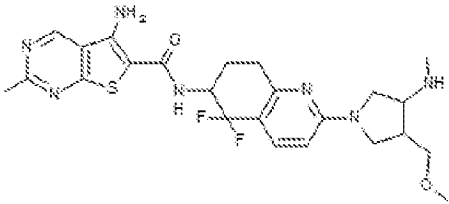
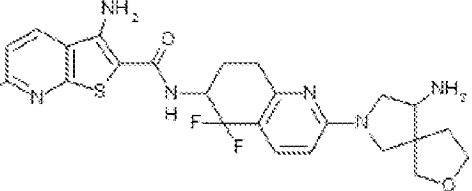
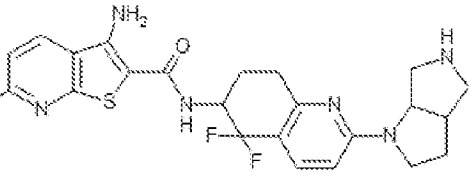
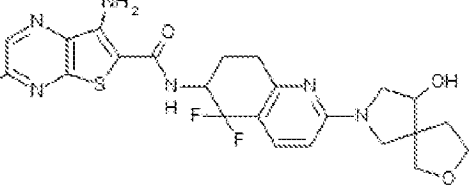
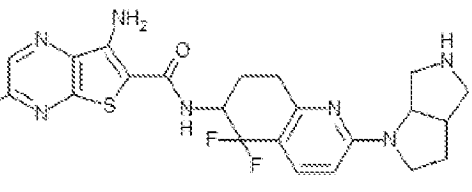
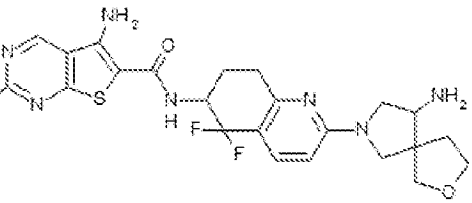
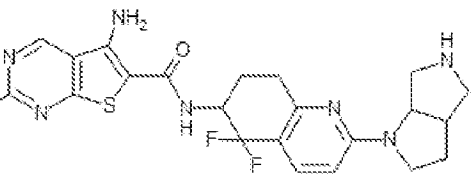
|   |   |
|---|---|
|    | 3-амино-N-[2-(4-амино-2-этилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид                   |
|    | 3-амино-N-[2-(4-амино-2-этилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид                |
|    | 7-амино-N-[2-(4-амино-2-этилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиразин-6-карбоксамид                       |
|   | 6-амино-N-[2-(4-амино-2-этилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3- <i>d</i> ][1,3]тиазол-5-карбоксамид                   |
|  | 3-амино-N-(2-{8-амино-6-окса-3-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид        |
|  | 3-амино-N-(2-{8-амино-6-окса-3-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид    |
|  | 3-амино-N-(2-{8-амино-6-окса-3-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид |

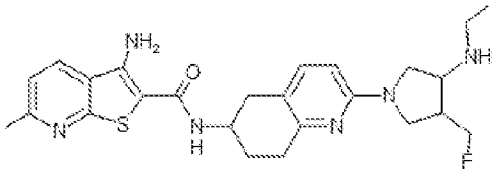
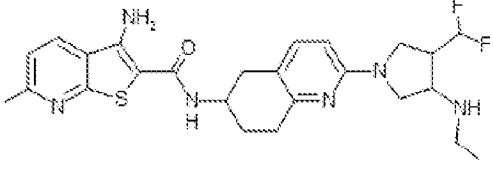
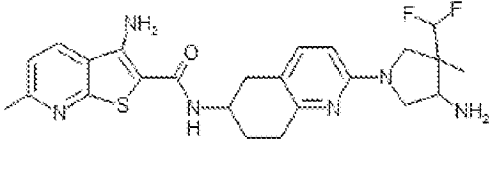
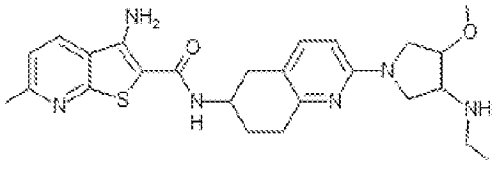
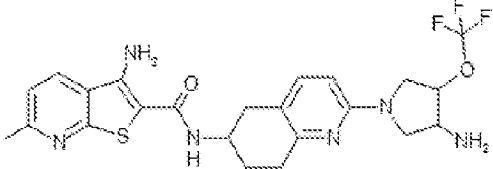
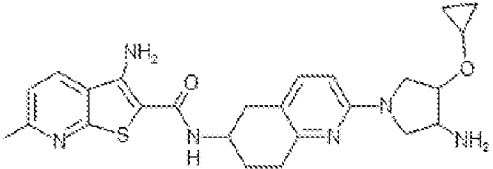
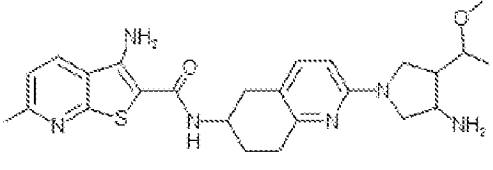
|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-(2-{8-амино-6-окса-3-азабификло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>6-амино-N-(2-{8-амино-6-окса-3-азабификло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|  | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-6-метил-N-(2-{5-оксо-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)тиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

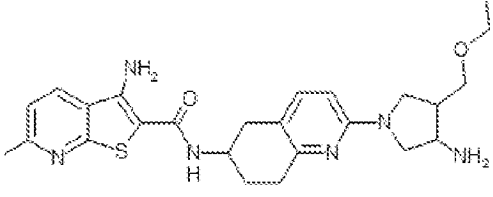
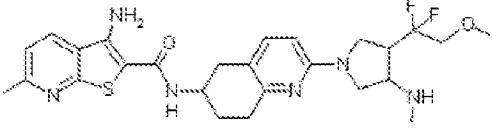
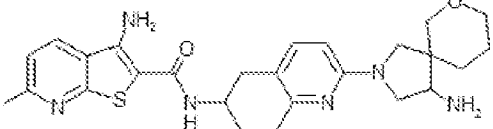
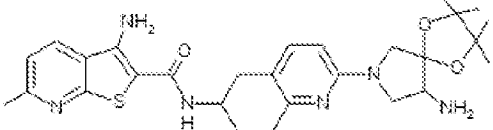
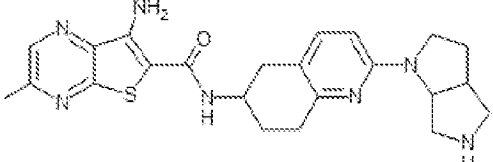
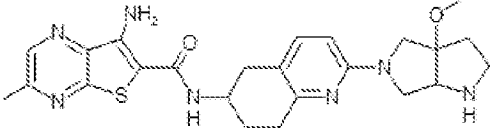
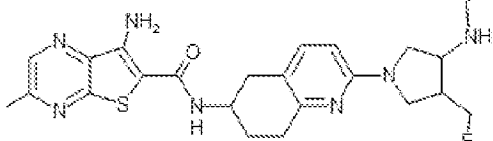


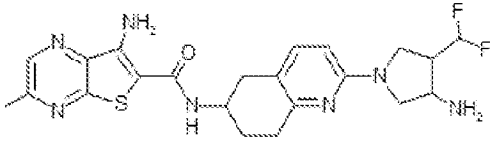
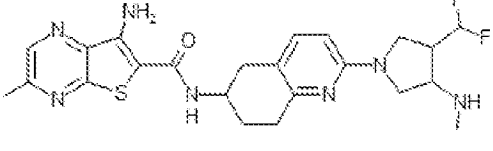
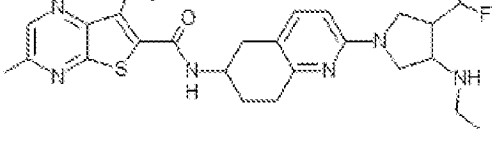
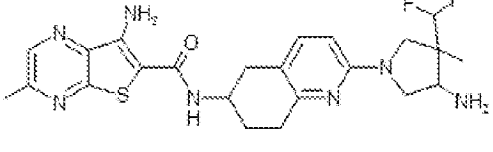
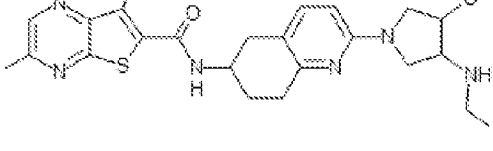
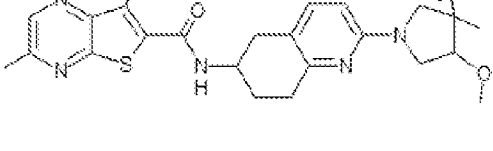
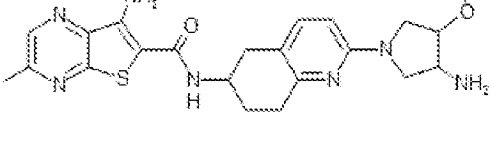
|   |   |
|---|---|
|    | 3-амино-N-[2-(6-амино-1,4-оксазепан-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид                         |
|    | 3-амино-6-метил-N-(2-{8-окса-3-азабicyclo[3.2.1]октан-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид               |
|    | 3-амино-6-метил-N-(2-{9-окса-2,6-диаза Spiro[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид              |
|   | 3-амино-N-{2-[3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид             |
|  | 3-амино-N-{2-[3-амино-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид            |
|  | 3-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид        |
|  | 3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид |

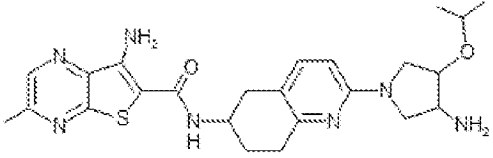
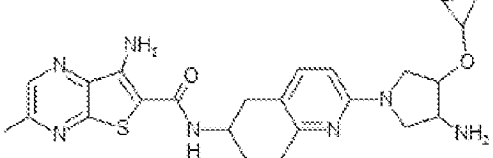
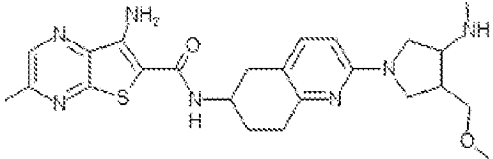
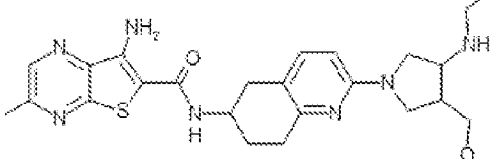
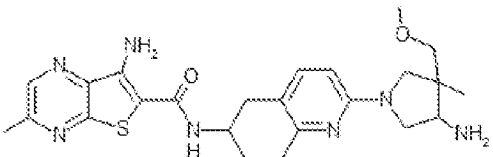
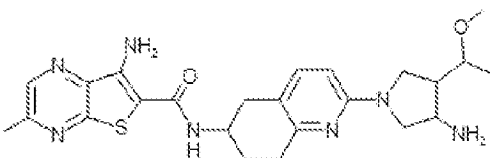
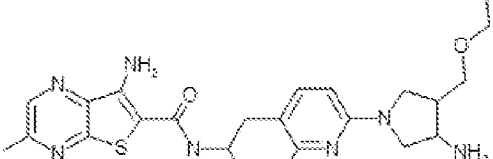
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{5,5-дифтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-пирролидин-1-ил)-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>              |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>7-амино-N-{5,5-дифтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-пирролидин-1-ил)-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |

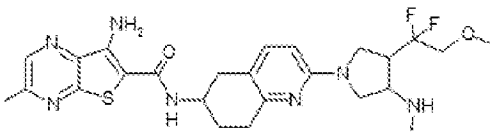
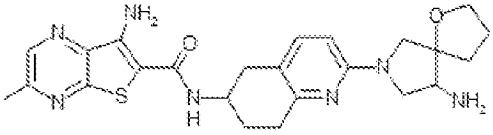
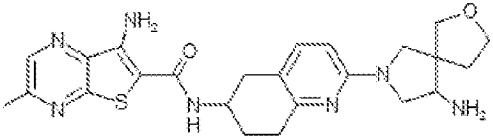
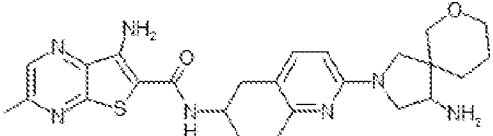
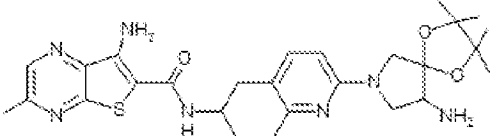
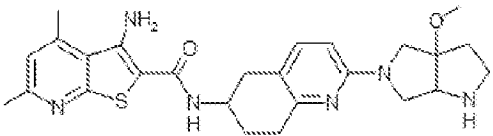
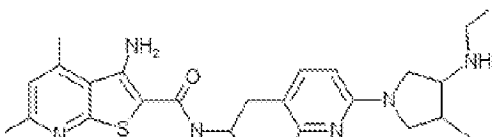
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-(5,5-дифтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|    | <p>3-амино-N-(5,5-дифтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>7-амино-N-(5,5-дифтор-2-{9-гидрокси-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>      |
|  | <p>7-амино-N-(5,5-дифтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>               |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>       |
|  | <p>5-амино-N-(5,5-дифтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>             |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|    | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|   | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(циклопропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>       |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>       |

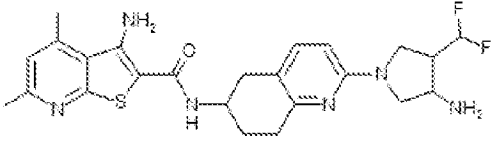
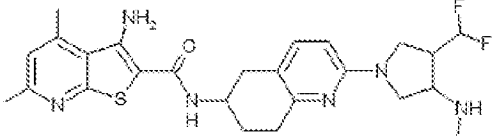
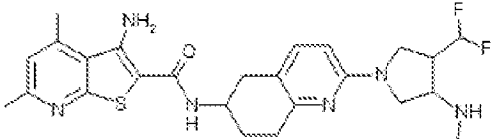
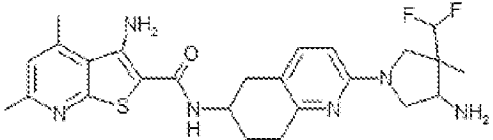
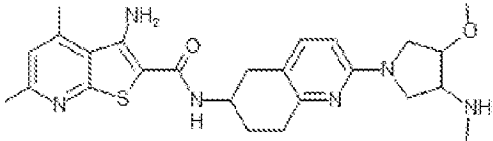
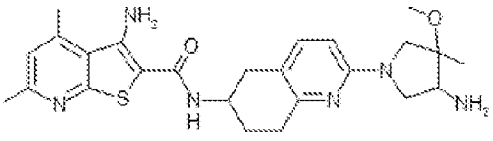
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                          |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|   | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-3-метил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)тиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>                              |
|  | <p>N-(2-{3a-метокси-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-амино-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>                      |

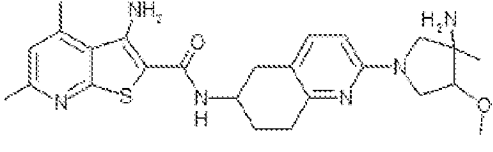
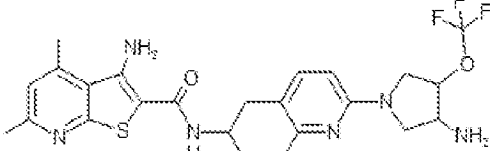
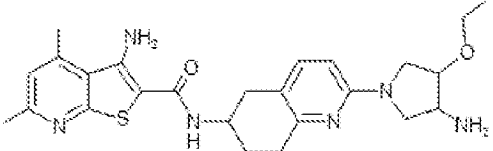
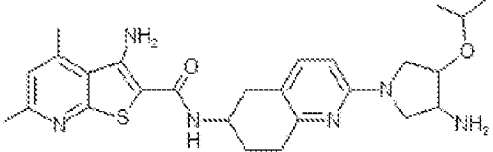
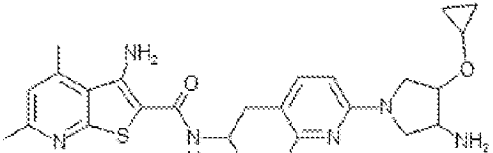
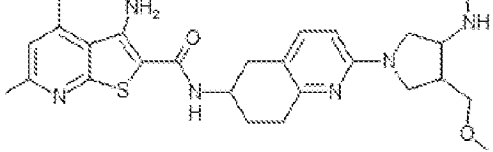
|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>         |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>  |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>   |
|   | <p>7-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>       |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>      |

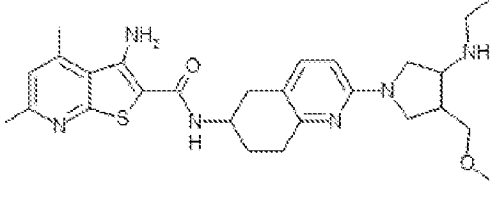
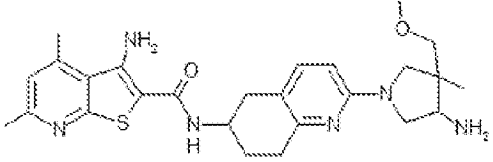
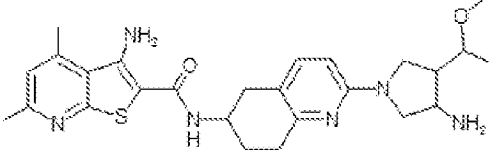
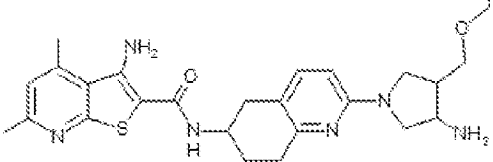
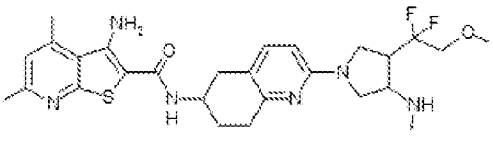
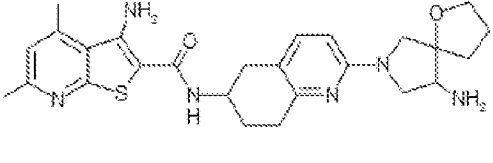
|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>7-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>  |
|   | <p>7-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>   |
|  | <p>7-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>          |

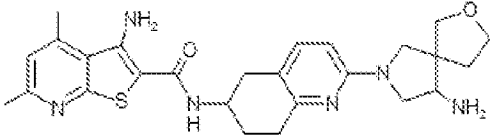
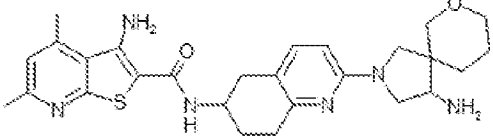
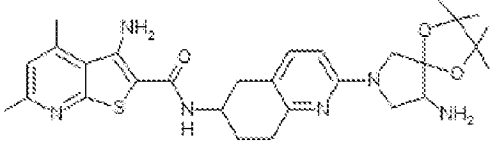
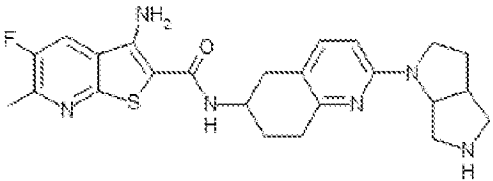
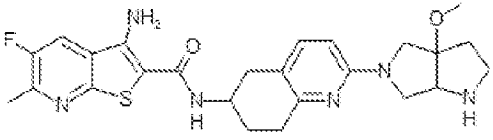
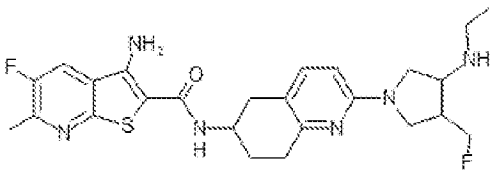
|   |   |
|---|---|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                        |
|   | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                  |

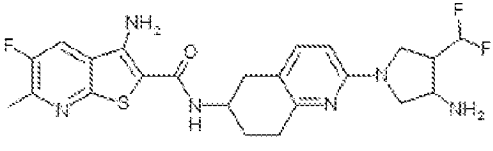
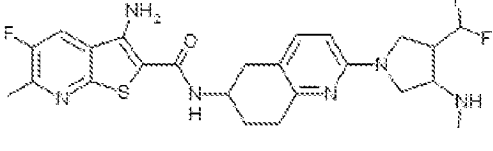
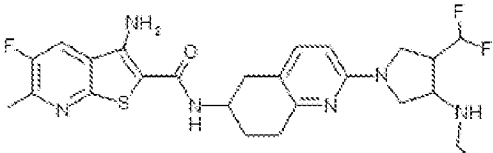
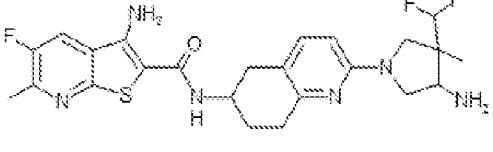
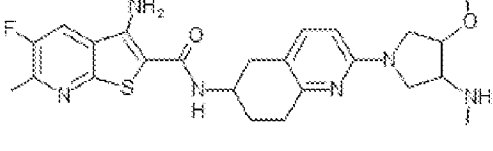
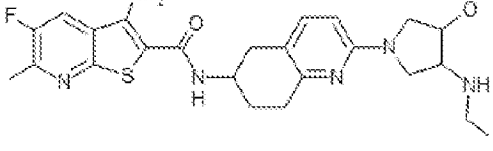
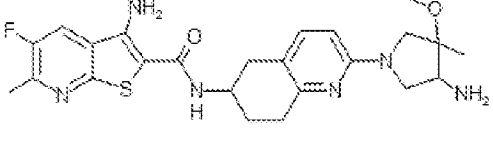


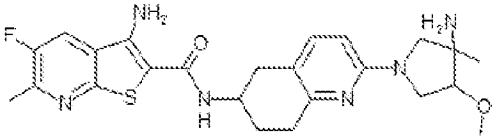
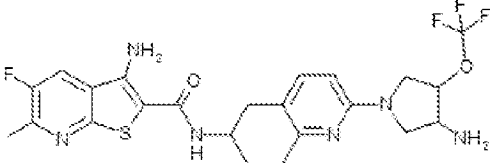
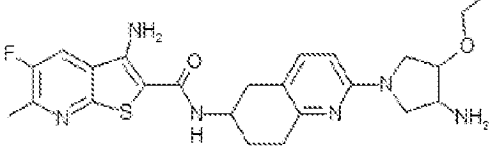
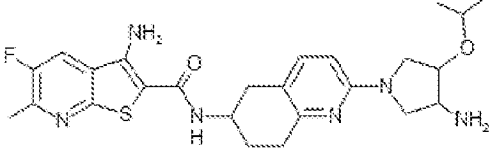
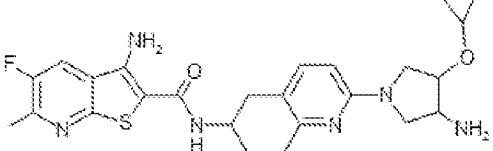
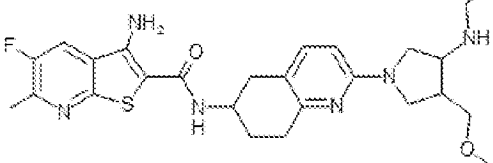
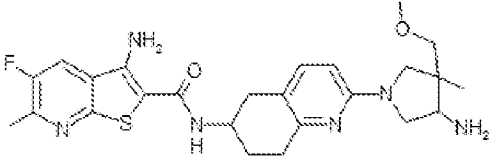
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|  | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>       |

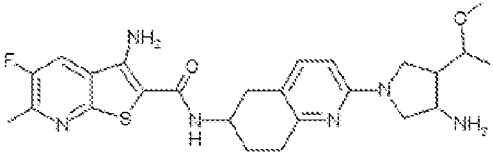
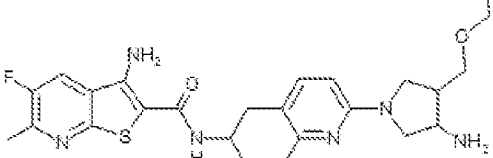
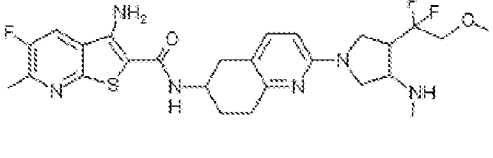
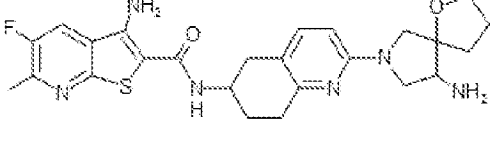
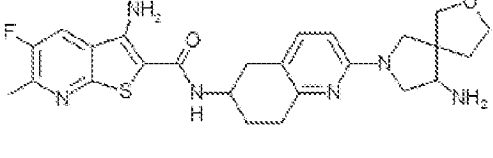
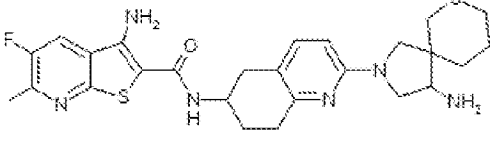
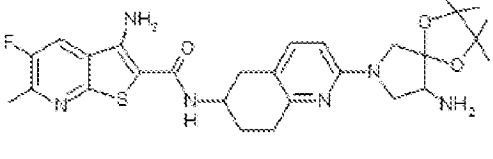
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>       |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |

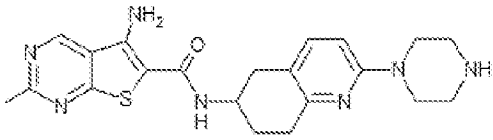
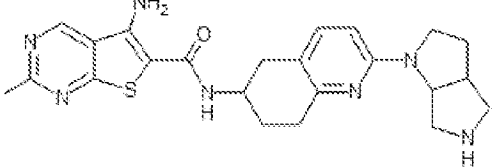
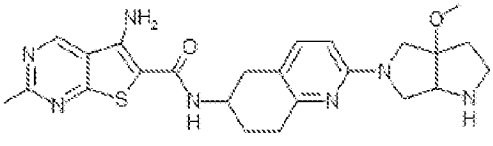
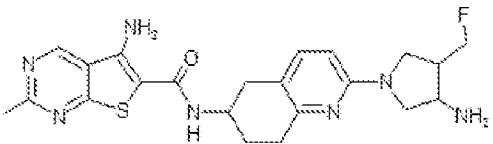
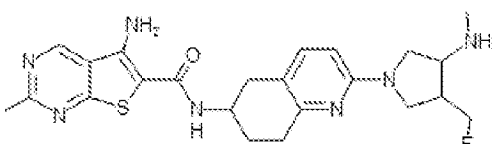
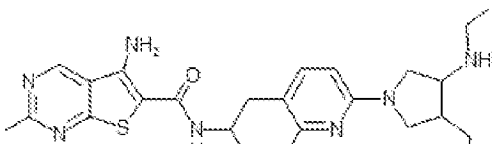
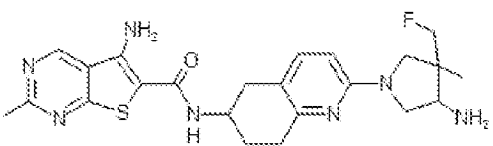
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>              |
|    | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                   |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-5-фтор-6-метил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-<i>c</i>]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |
|  | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-амино-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-{2-{3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>                   |

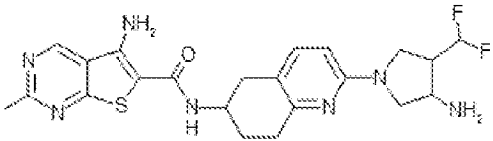
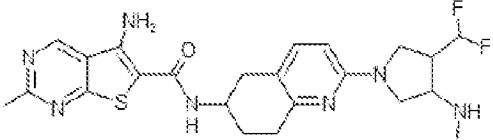
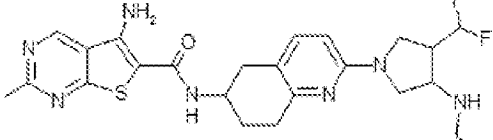
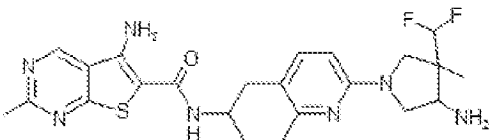
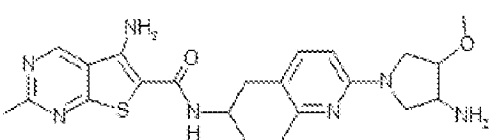
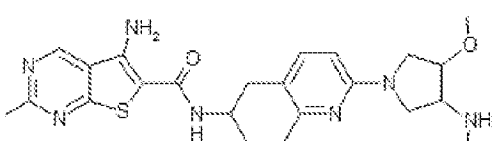
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|   | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-5-фтор-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>       |

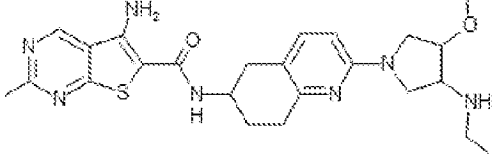
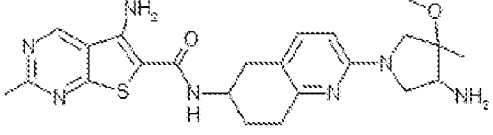
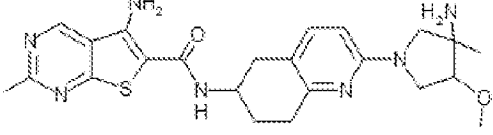
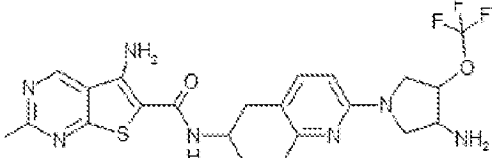
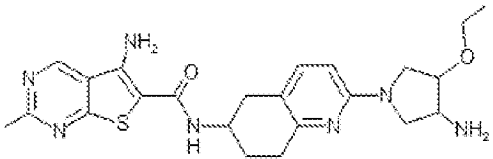
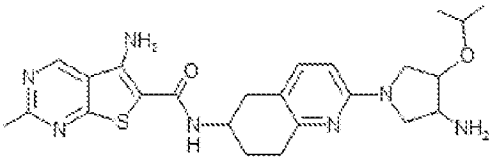
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>       |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                 |
|   | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>  |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|  | <p>3-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |

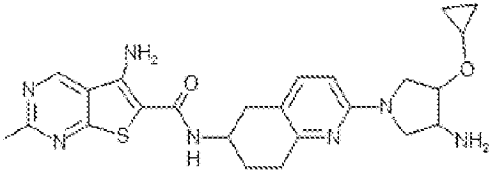
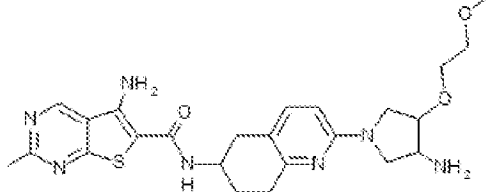
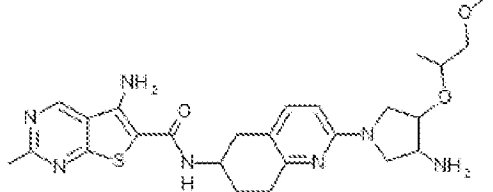
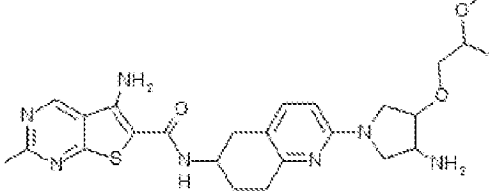
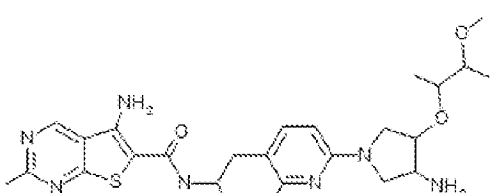
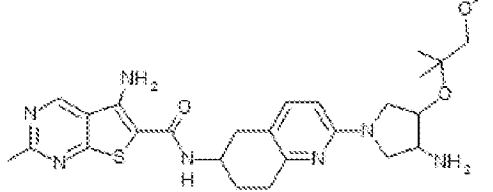
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                          |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|   | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |

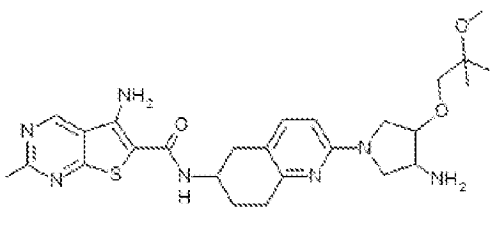
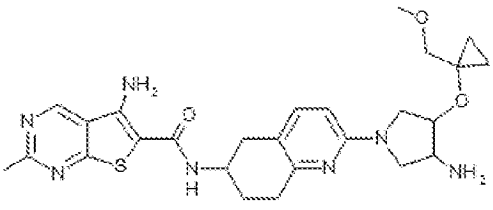
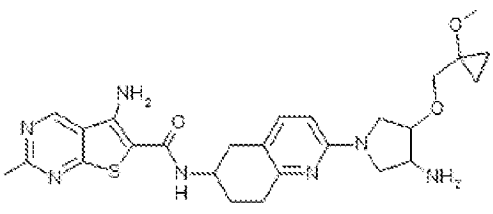
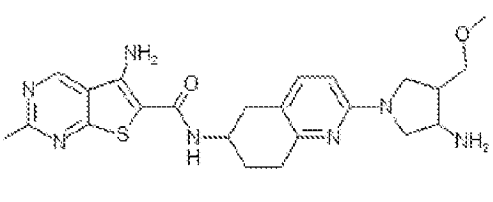
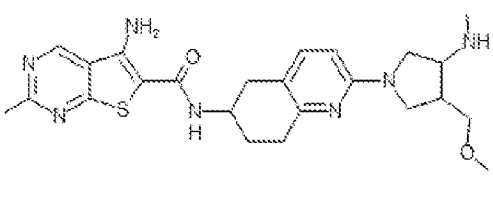
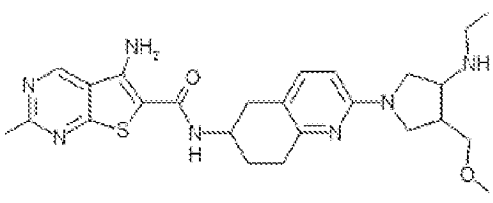
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-2-метил-N-[2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                                |
|    | <p>5-амино-2-метил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-амино-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|   | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-</p>             |

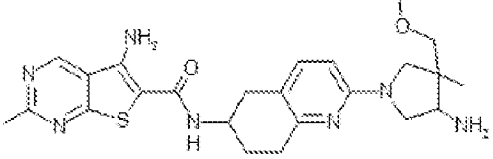
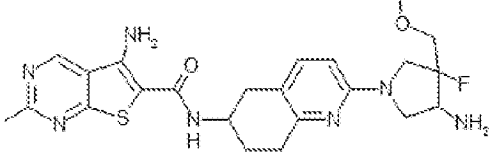
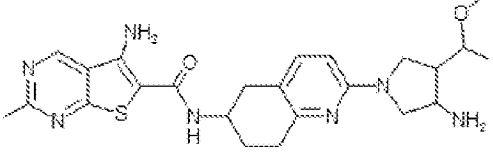
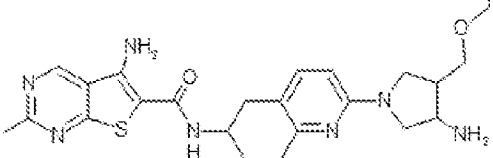
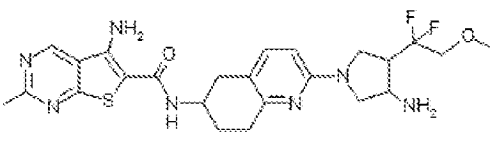
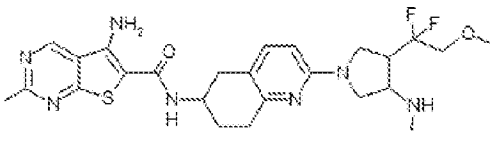


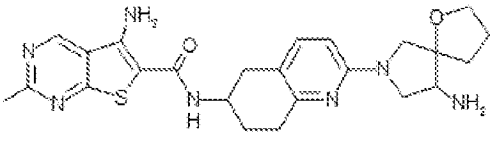
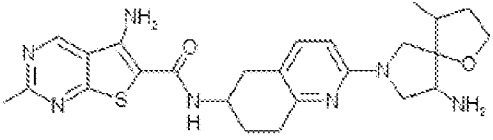
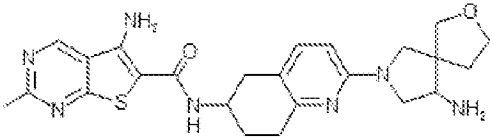
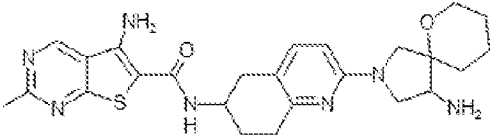
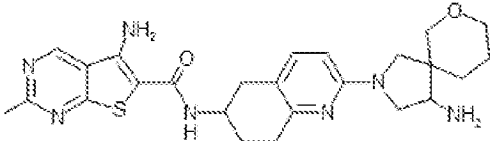
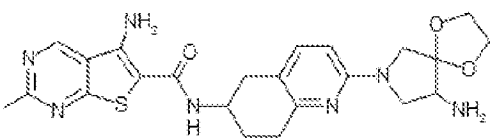
|   |  |
|---|--|
|    | <p>карбоксамид</p> <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>             |
|   | <p>5-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>              |
|  | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |

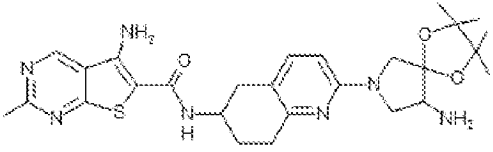
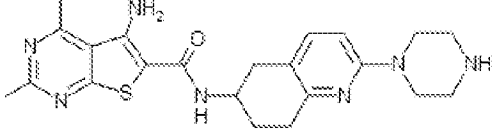
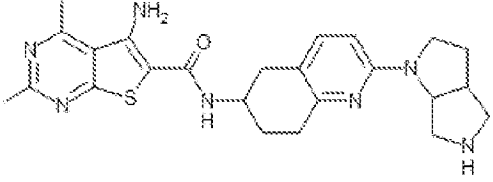
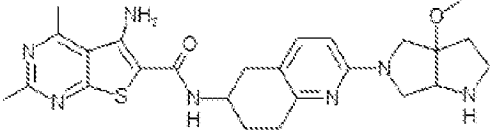
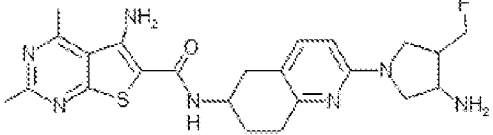
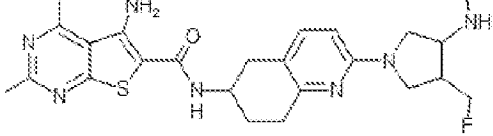
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|    | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |

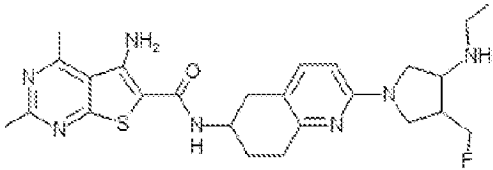
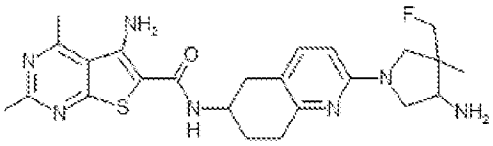
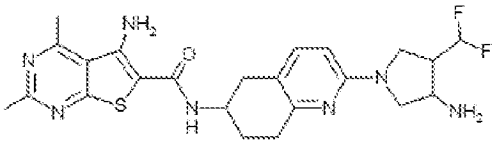
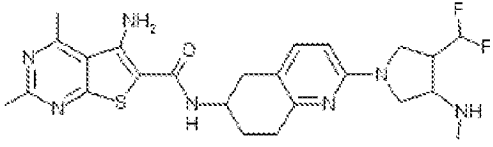
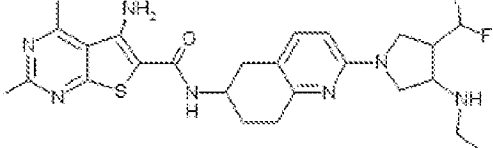
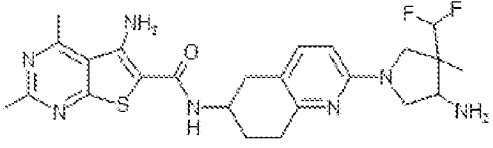
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                       |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                    |
|    | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                  |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                  |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>           |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |

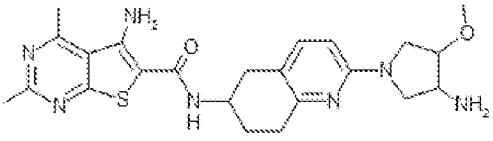
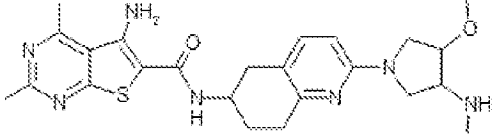
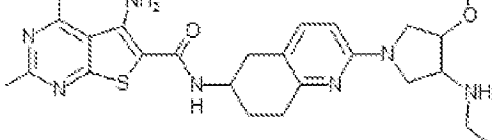
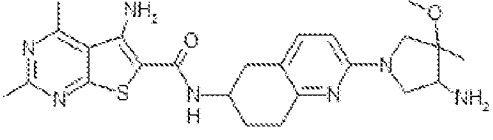
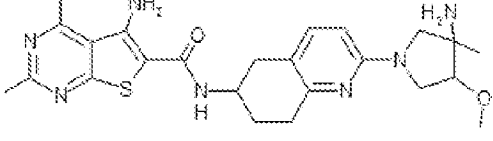
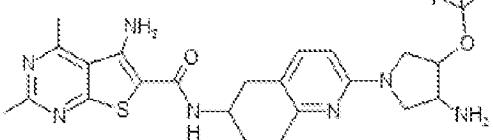
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>             |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |

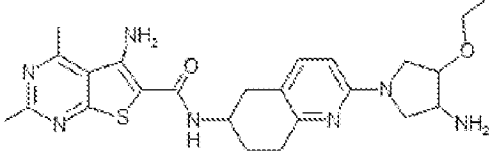
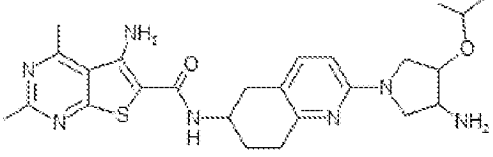
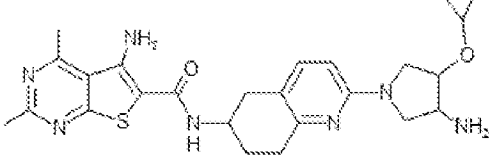
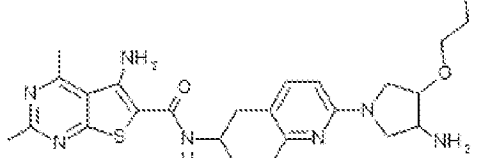
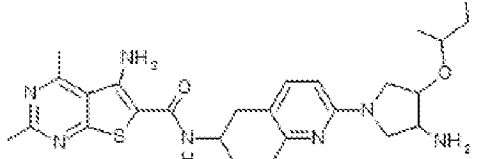
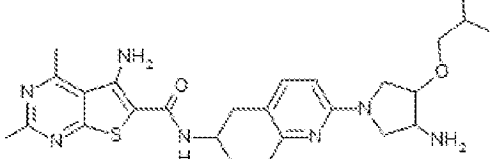
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |

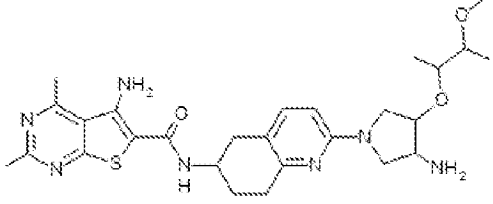
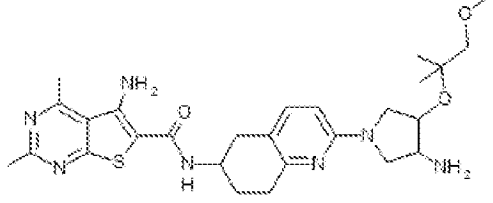
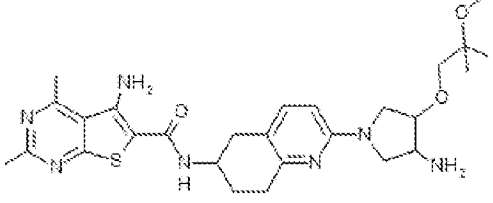
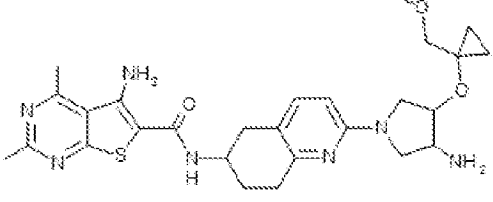
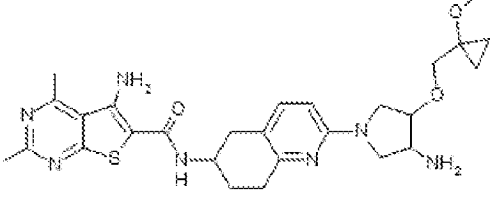
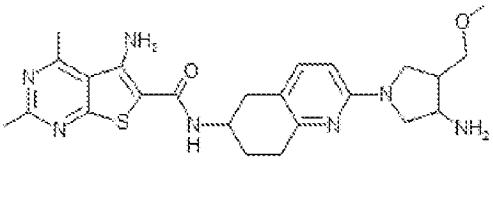
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-2,4-диметил-N-[2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|    | <p>5-амино-2,4-диметил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                          |
|  | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-амино-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                 |

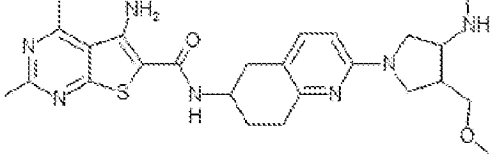
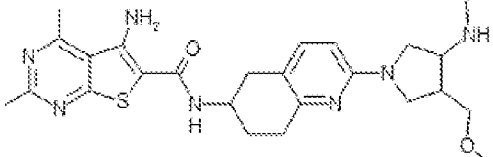
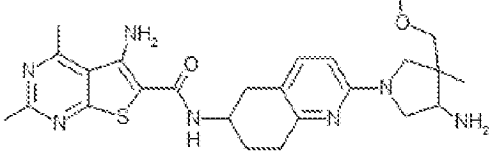
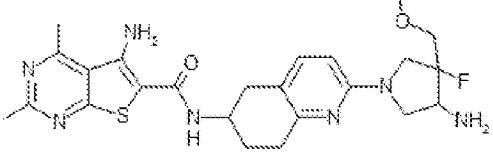
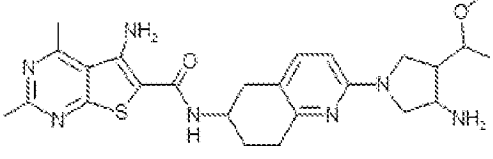
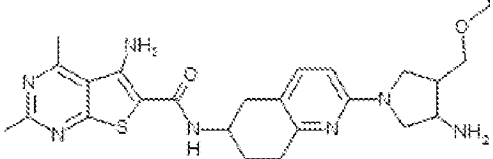
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|  | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |

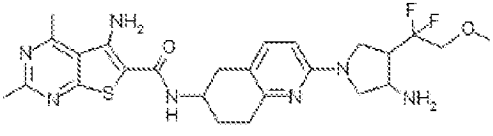
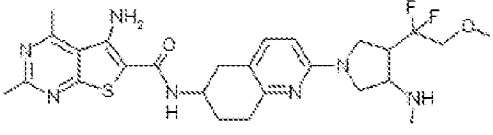
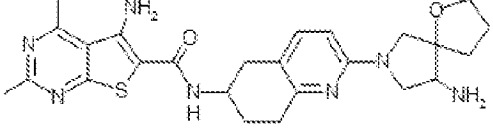
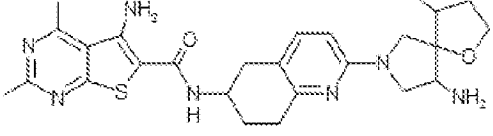
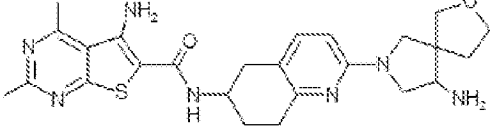
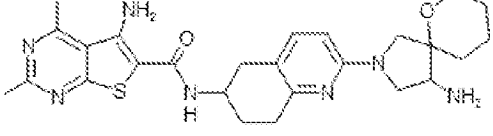


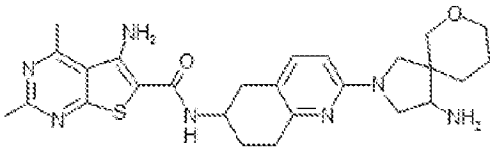
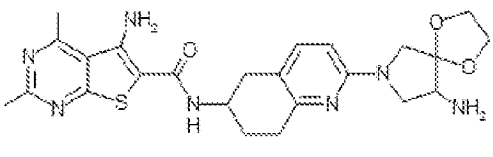
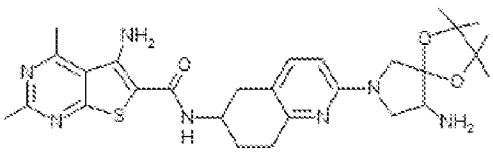
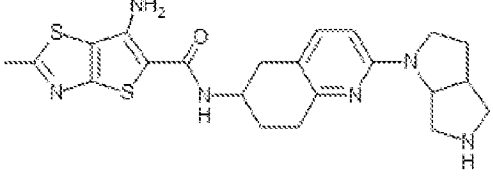
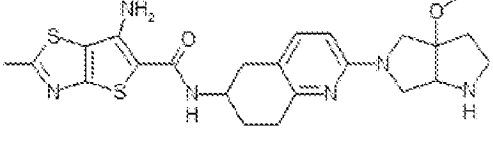
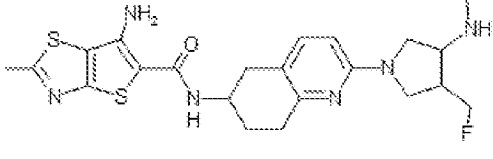
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |

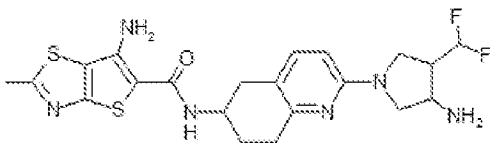
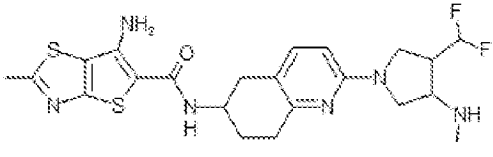
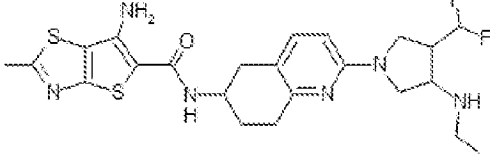
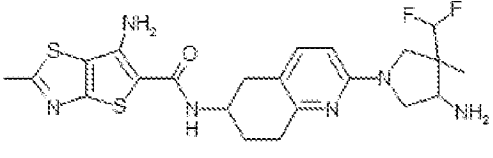
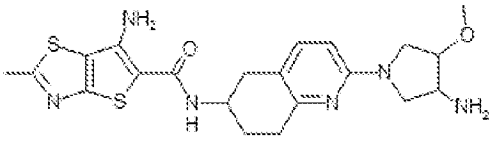
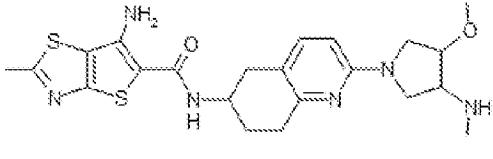
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                       |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>             |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |

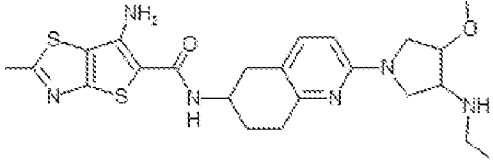
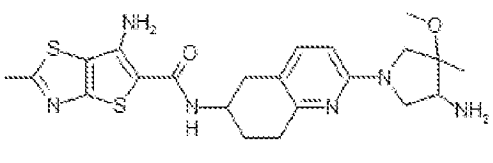
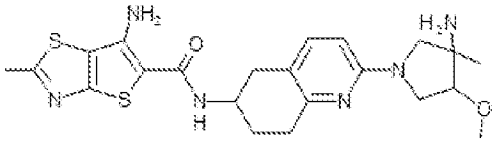
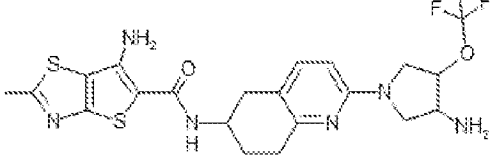
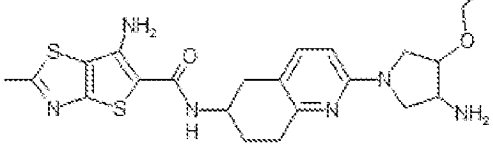
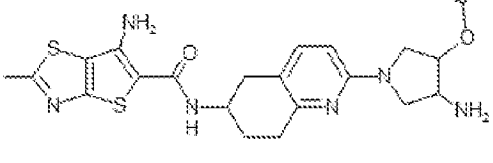
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|    | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                       |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>   |
|    | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>  |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |

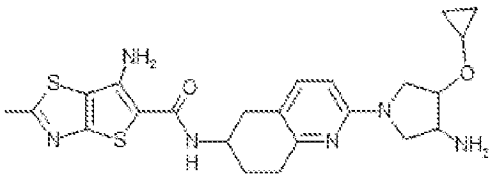
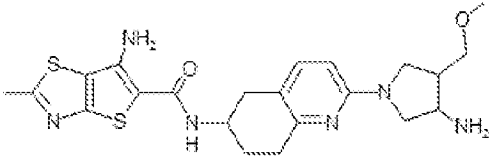
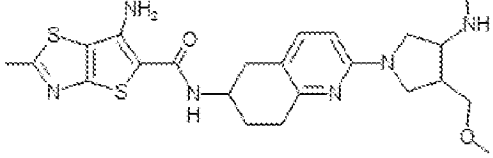
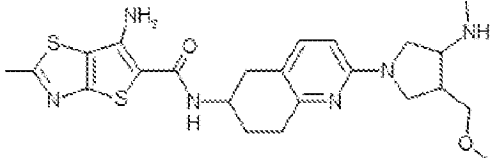
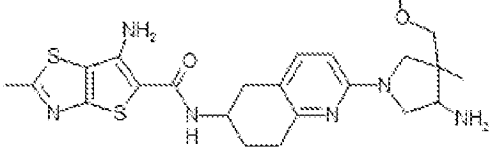
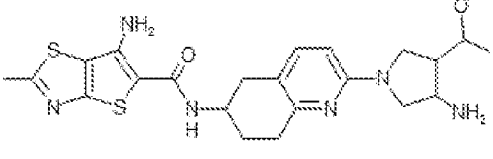
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>        |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>           |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                   |

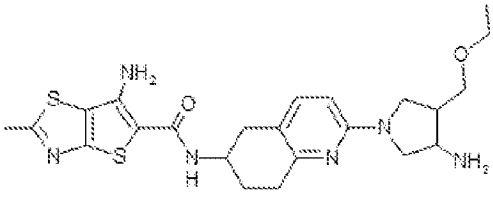
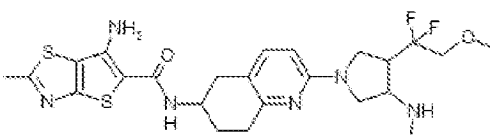
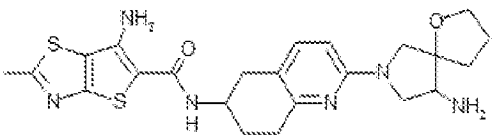
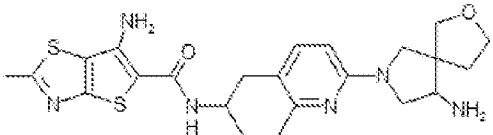
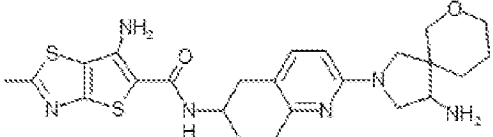
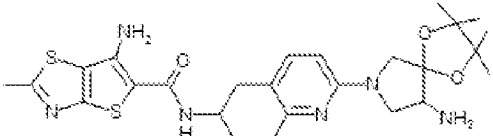
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                    |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>6-амино-2-метил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)тиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                                |
|  | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-в]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-амино-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                     |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                        |

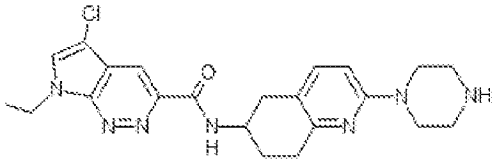
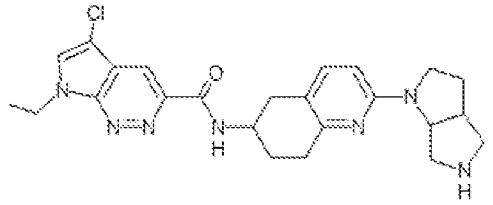
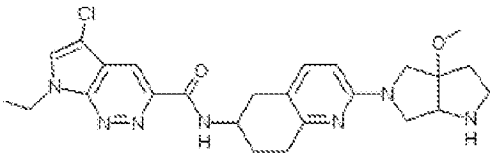
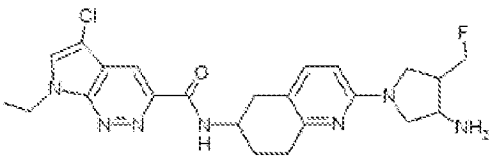
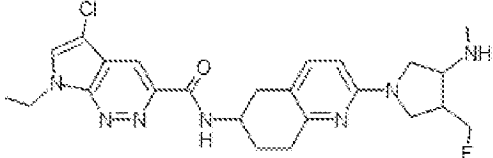
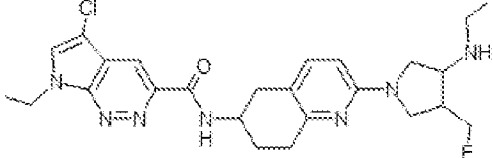
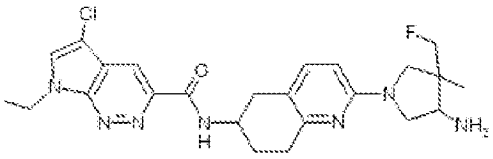
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>         |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>  |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>   |
|  | <p>6-амино-N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>        |

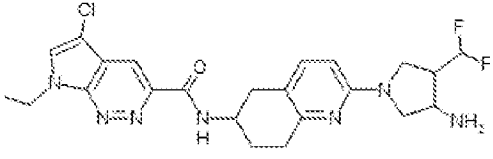
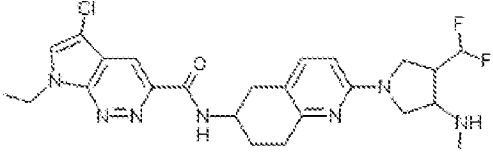
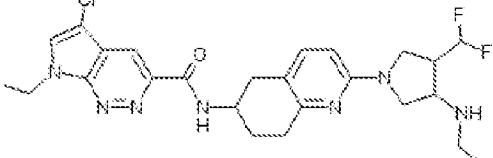
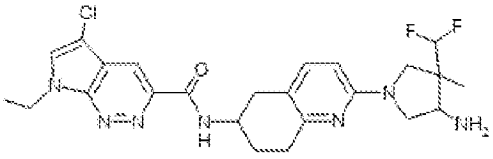
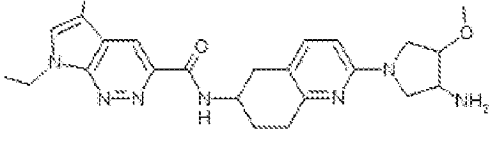
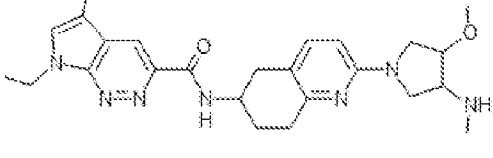
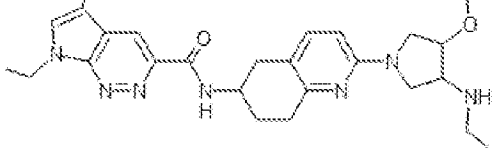
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>     |
|    | <p>6-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>   |
|    | <p>6-амино-N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>   |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>  |
|  | <p>6-амино-N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |

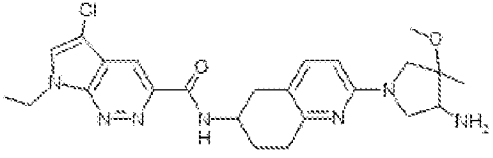
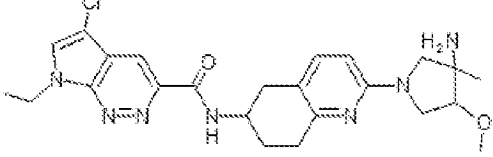
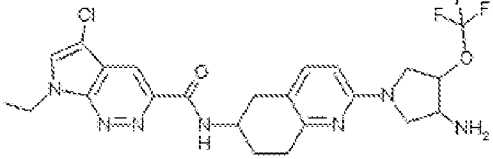
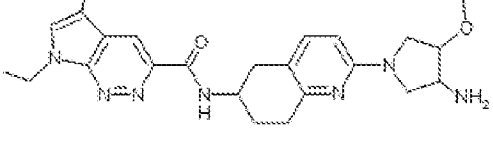
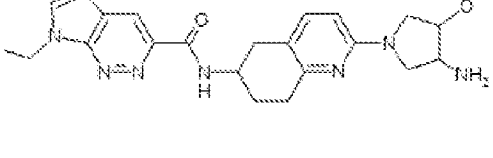
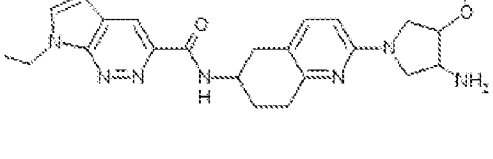


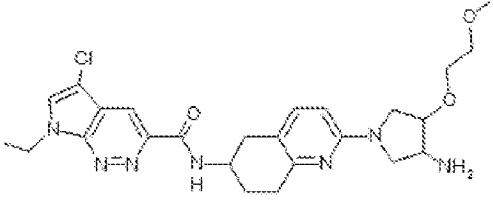
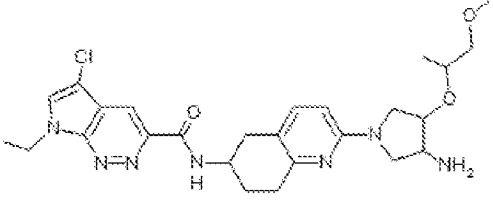
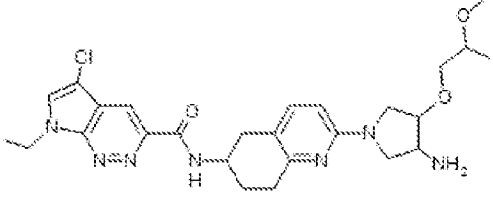
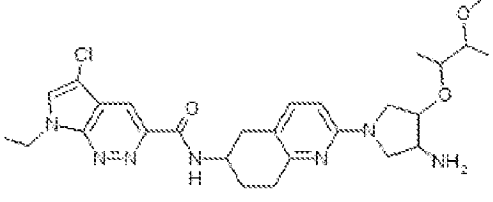
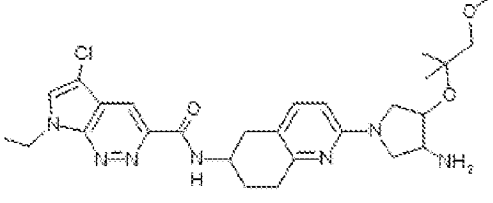
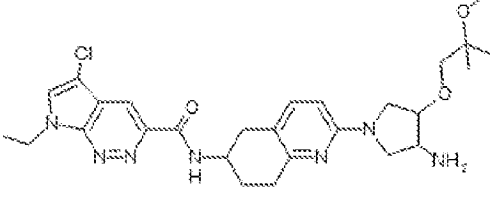
|   |  |
|---|--|
|    | <p>6-амино-N-[2-(3-амино-4-циклопропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>         |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>         |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>  |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>   |
|  | <p>6-амино-N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>        |

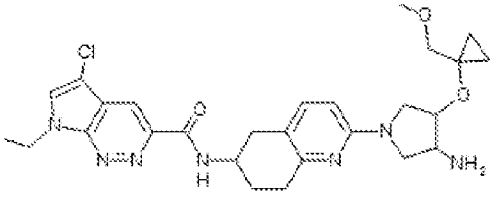
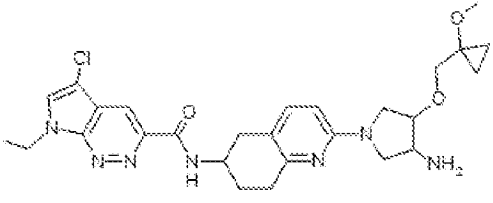
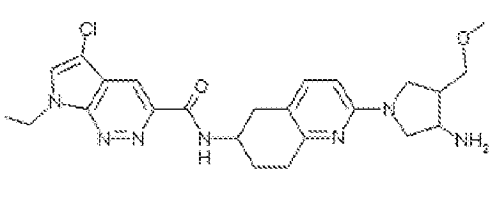
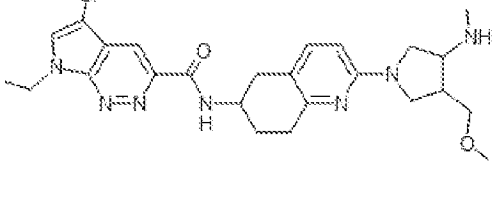
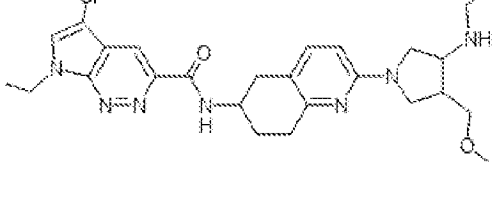
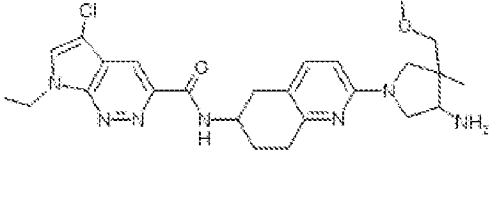
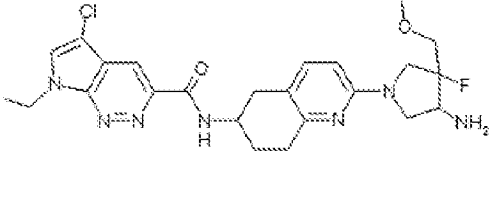
|   |  |
|---|--|
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                          |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>      |
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |

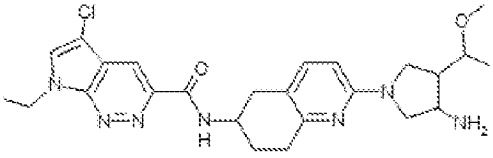
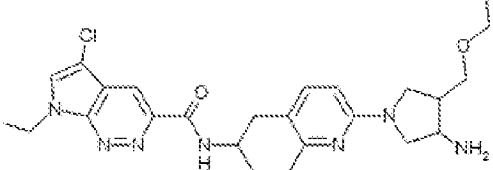
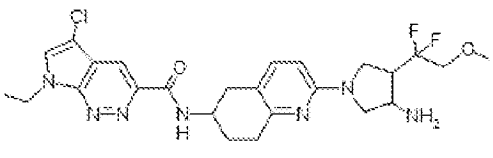
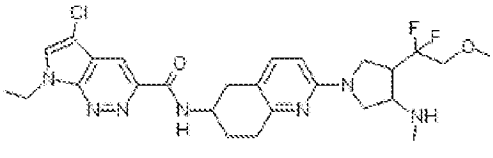
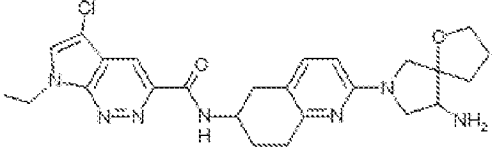
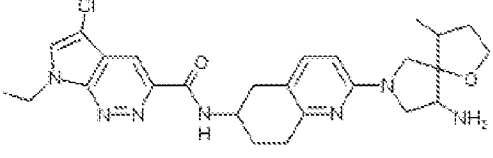
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-хлор-7-этил-N-[2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                                |
|    | <p>5-хлор-7-этил-N-(2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|    | <p>N-(2-{3а-метокси-октагидропирроло[3,4-в]пиррол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|   | <p>N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>   |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-(этиламино)-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>    |
|  | <p>N-{2-[4-амино-3-(фторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|    | <p>5-хлор-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  |
|    | <p>5-хлор-N-{2-[3-(дифторметил)-4-(этиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>   |
|   | <p>N-{2-[4-амино-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>               |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>        |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-(этиламино)-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |

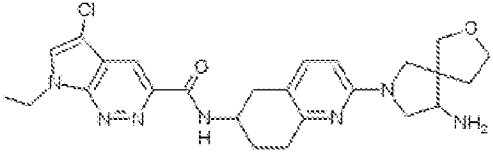
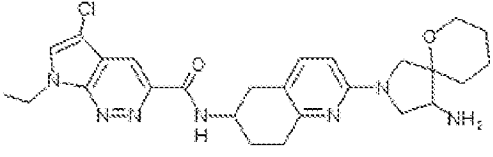
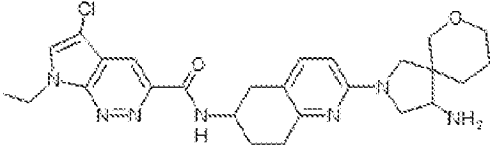
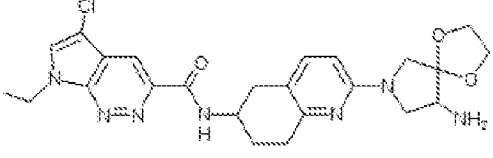
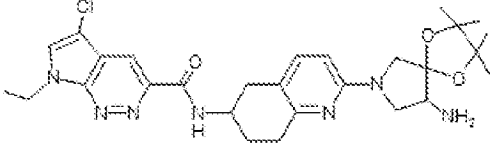
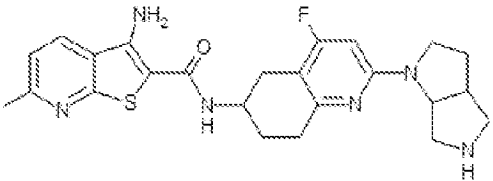
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>   |
|    | <p>N-[2-(3-амино-4-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>   |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  |
|  | <p>N-[2-(3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-[2-(3-амино-4-циклопропоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>     |

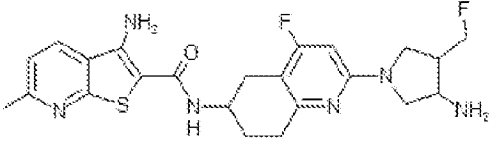
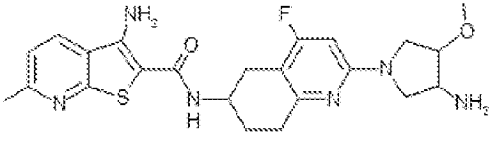
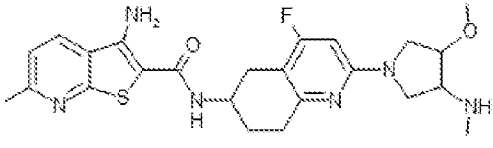
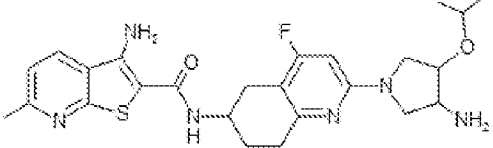
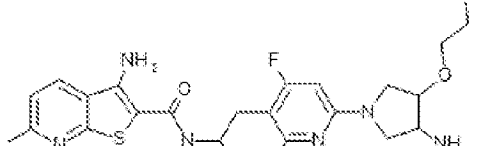
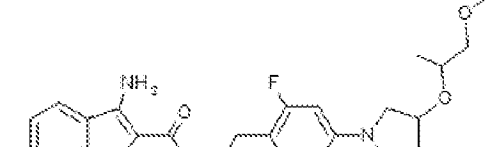
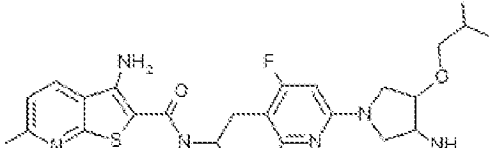
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                    |
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                  |
|  | <p>N-(2-{3-амино-4-[(3-метоксибутан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>          |
|  | <p>N-(2-{3-амино-4-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метокси-2-метилпропокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>          |

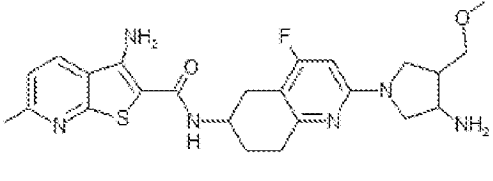
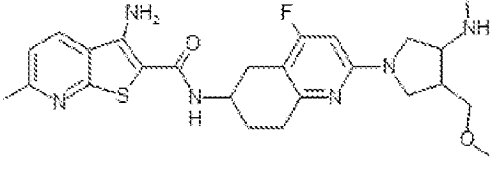
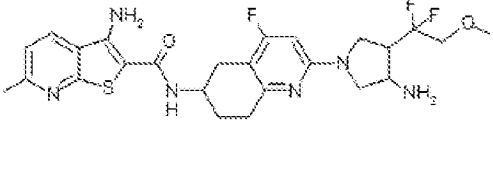
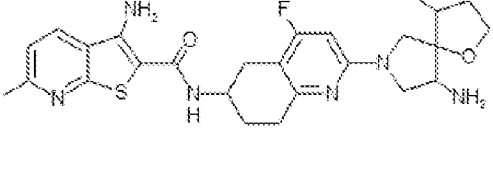
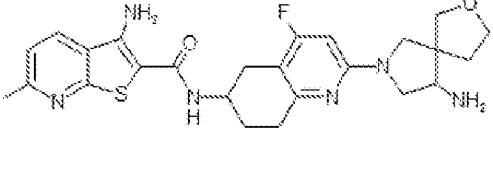
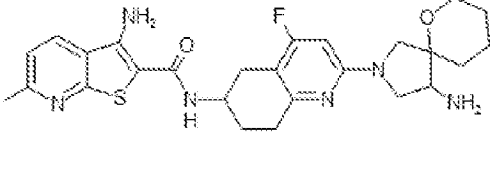
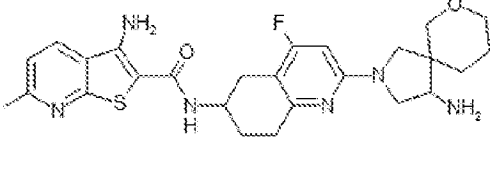
|   |  |
|---|--|
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-[1-(метоксиметил)циклопропокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксициклопропил)метокси]пирролидин-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                  |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{2-[3-(этиламино)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-{2-[4-амино-3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>          |
|  | <p>N-{2-[4-амино-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |

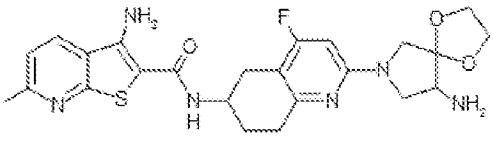
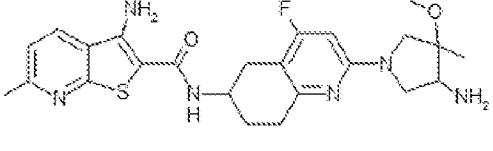
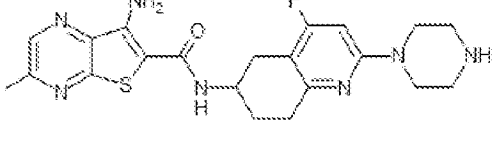
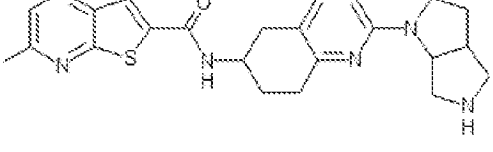
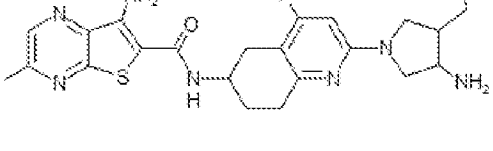
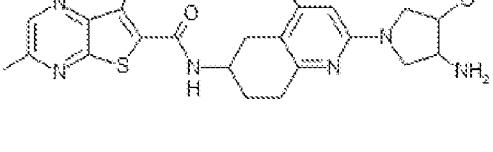
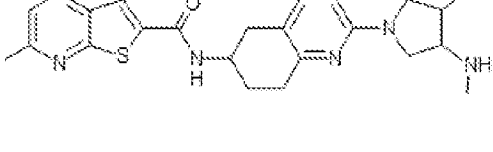
|   |  |
|---|--|
|    | <p>карбоксамид</p> <p>N-{2-[3-амино-4-(1-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(этоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                      |
|   | <p>N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>5-хлор-N-{2-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  |
|  | <p>N-(2-{9-амино-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                    |
|  | <p>N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |

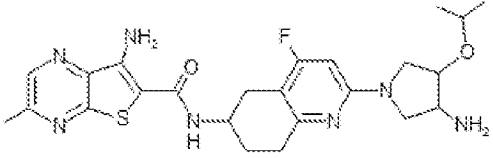
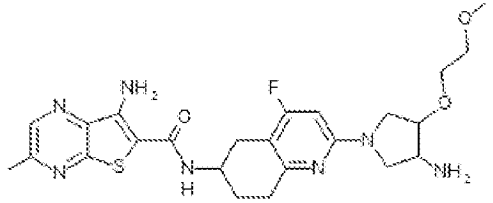
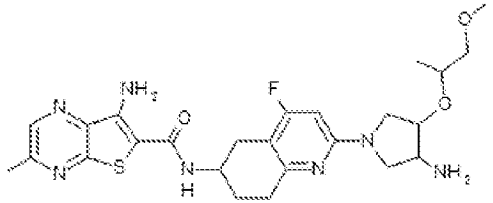
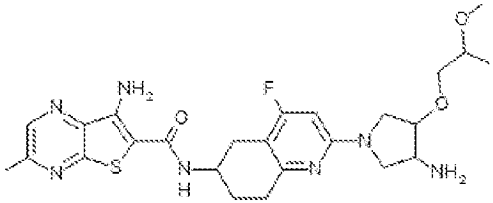
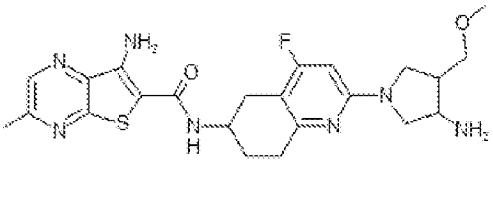
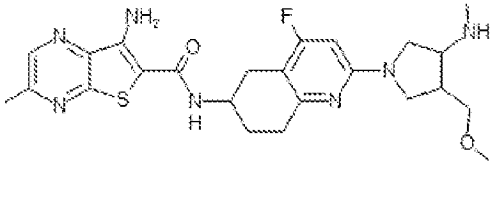
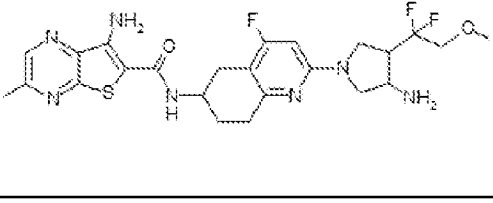


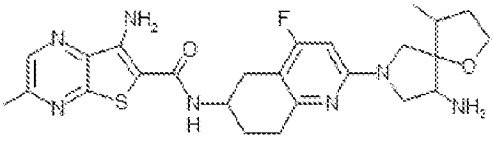
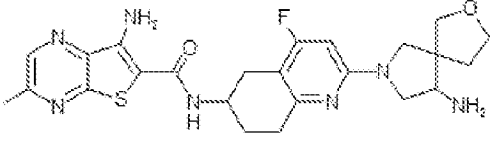
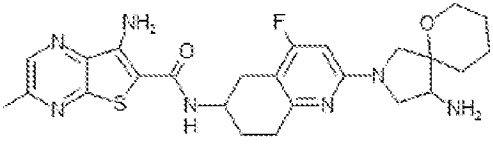
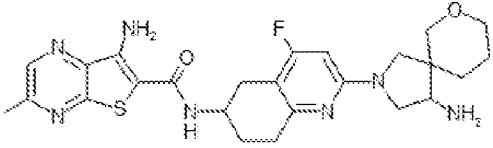
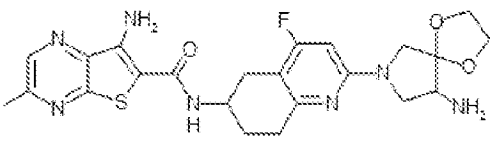
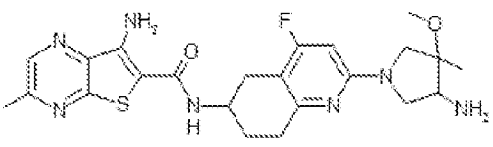
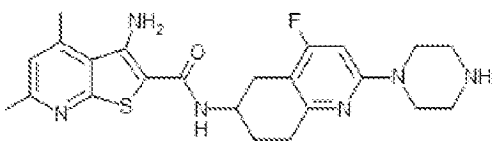
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                        |
|    | <p>N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                        |
|  | <p>N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                    |
|  | <p>N-(2-{9-амино-2,2,3,3-тетраметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                             |

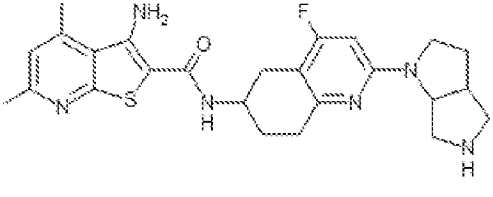
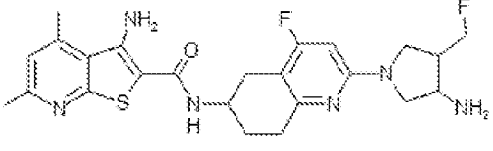
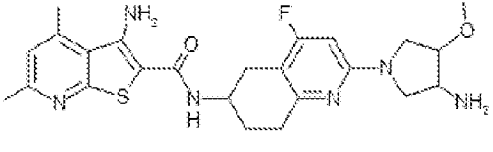
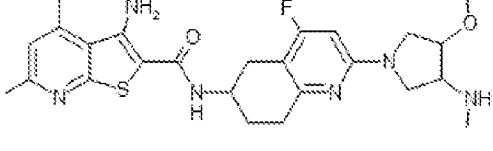
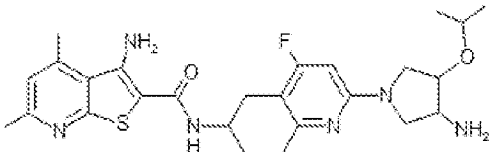
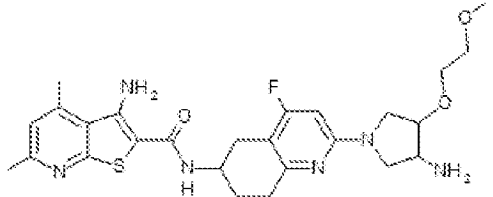
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                  |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                      |
|    | <p>3-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|   | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>          |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |
|    | <p>3-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|   | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>7-амино-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>                               |
|   | <p>7-амино-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>           |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>             |
|  | <p>7-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>      |

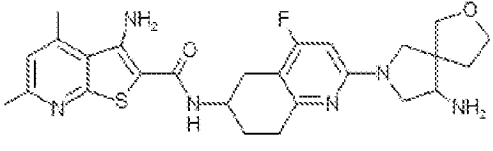
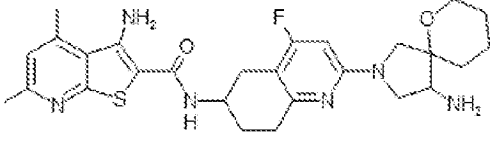
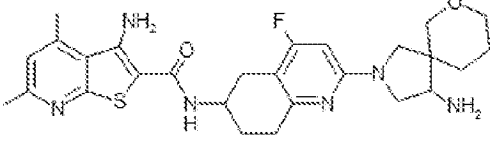
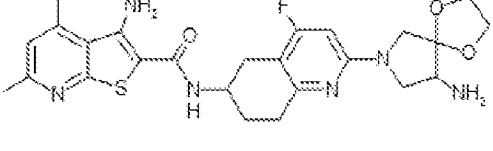
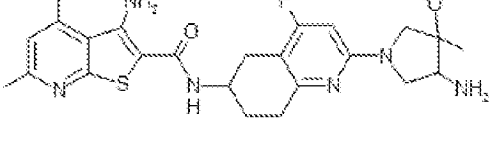
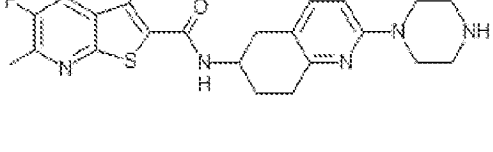
|   |   |
|---|---|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p> |
|   | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>               |
|  | <p>7-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>   |

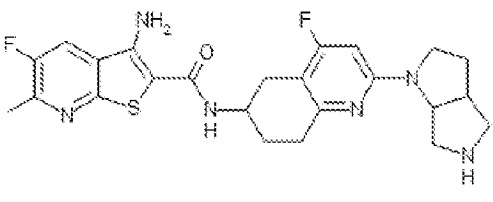
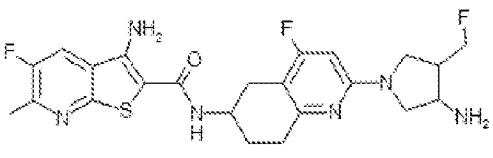
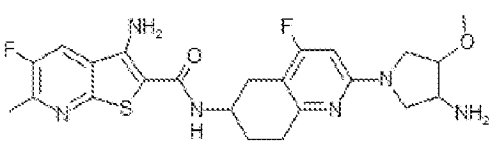
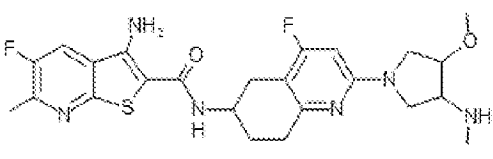
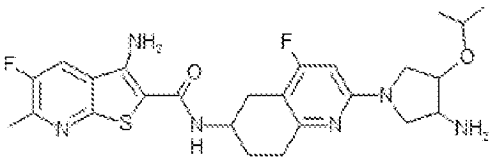
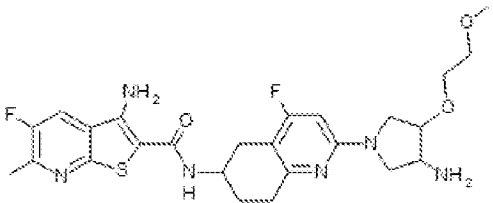
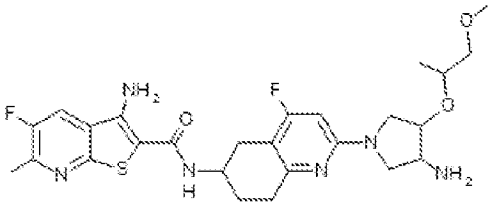
|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|    | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|   | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>     |
|  | <p>7-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                               |

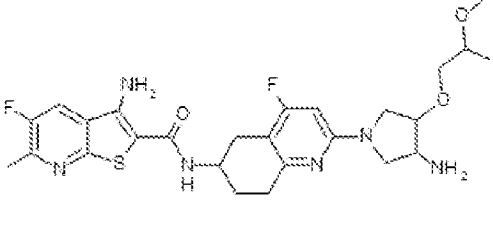
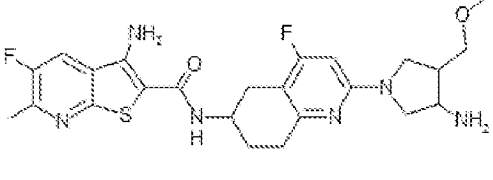
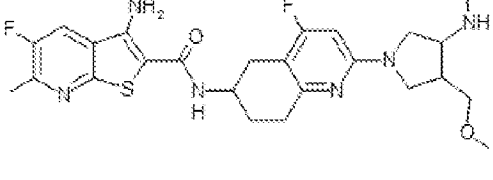
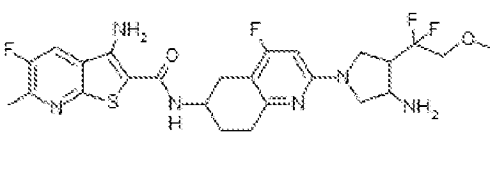
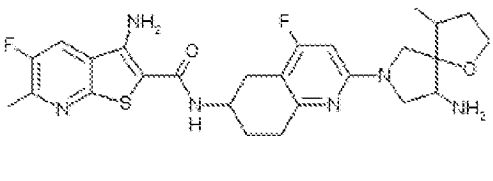
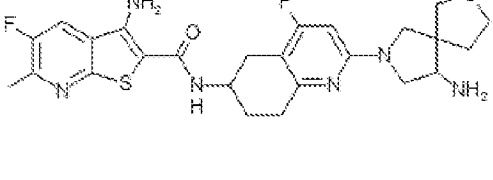
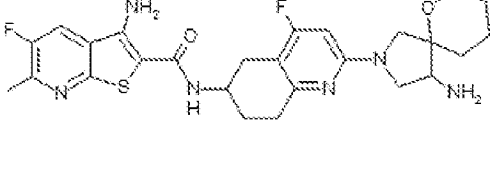
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(4-фтор-2-<br/>{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-<br/>(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>       |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-<br/>метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>           |
|  | <p>3-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-<br/>(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-<br/>метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |

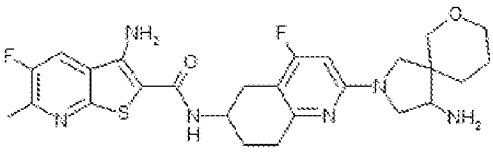
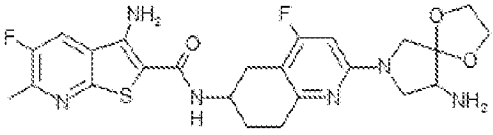
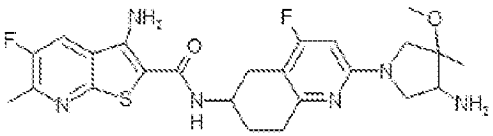
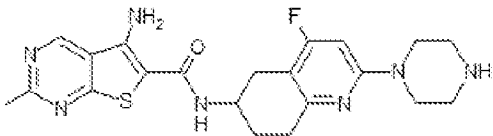
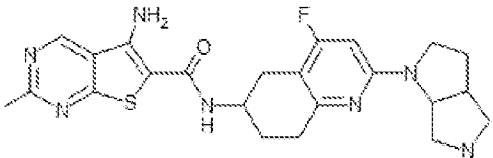
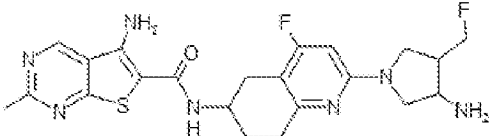
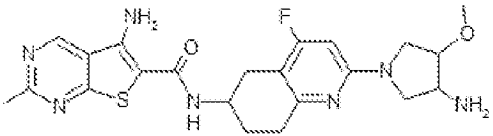
|  |   |
|--|---|
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>          |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>3-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>      |

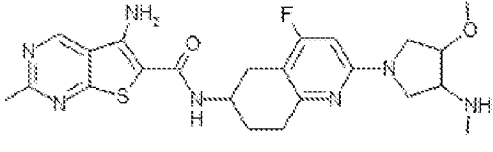
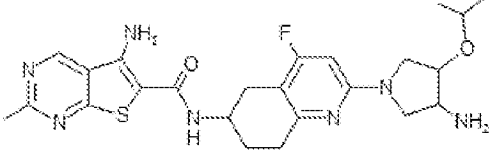
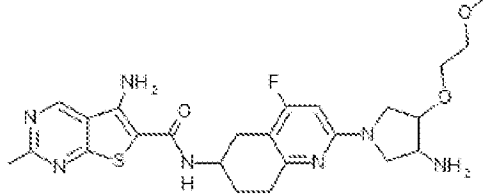
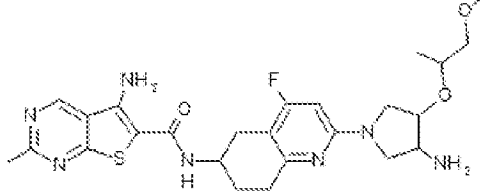
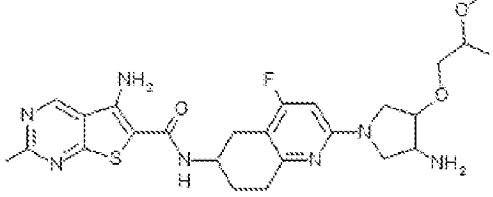
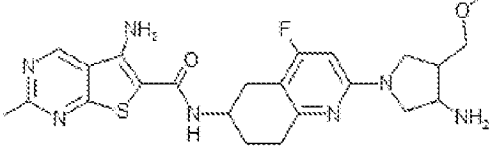


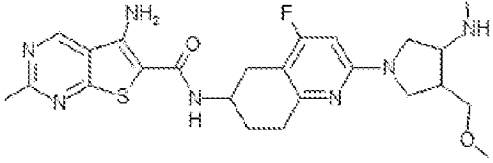
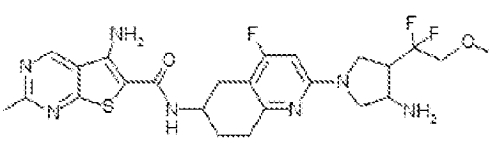
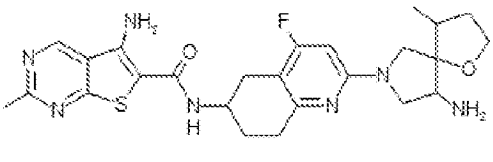
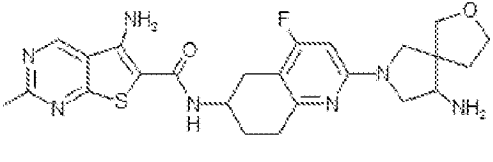
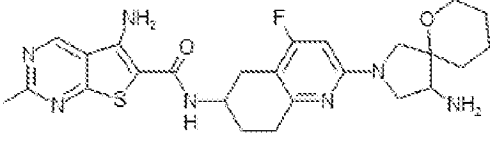
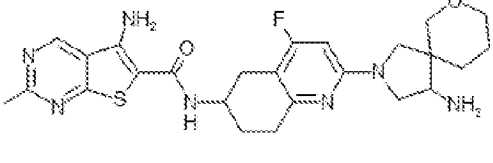
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-5-фтор-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                            |

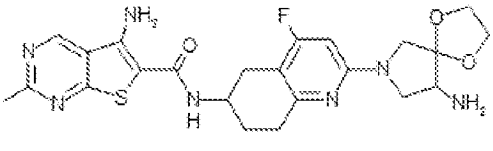
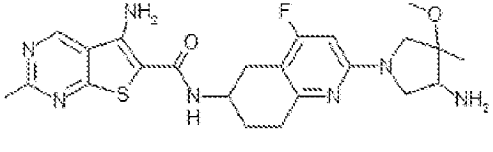
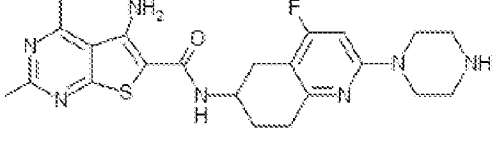
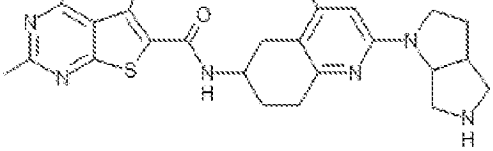
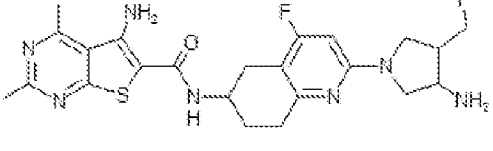
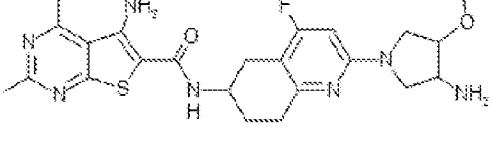
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-5-фтор-N-(4-фтор-2-<br/>{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-<br/>(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-<br/>6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>                  |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-<br/>метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                           |
|   | <p>3-амино-5-фтор-N-{4-фтор-2-[3-метокси-<br/>4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                 |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-<br/>метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-<br/>6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-<br/>метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-<br/>ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-<br/>ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |

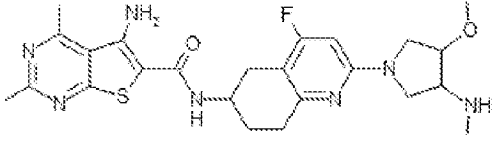
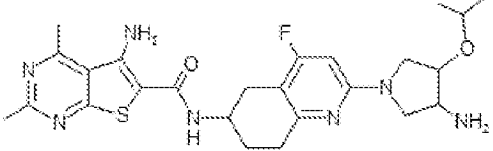
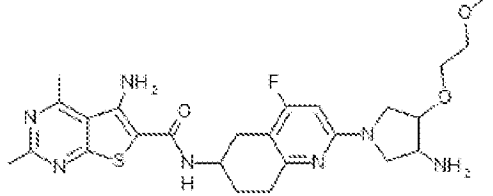
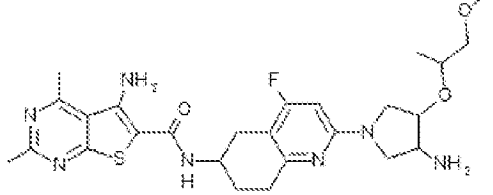
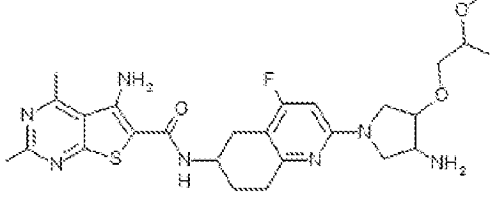
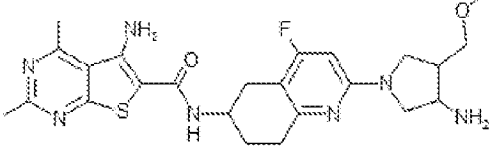
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |
|    | <p>3-амино-5-фтор-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|   | <p>5-амино-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                                    |
|  | <p>5-амино-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>              |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                  |

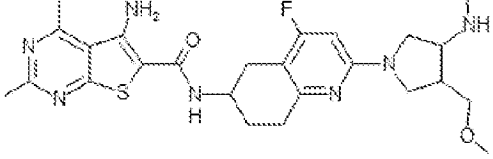
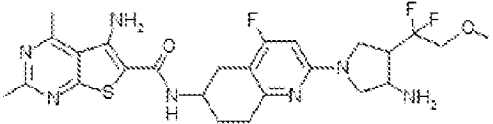
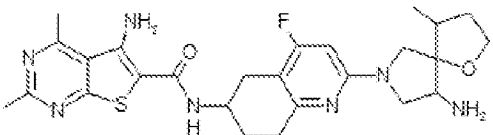
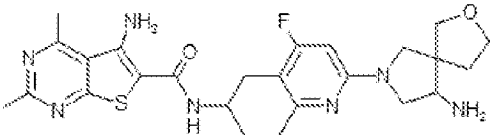
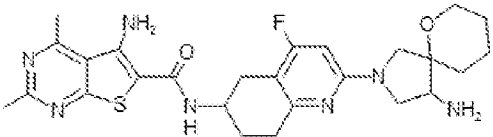
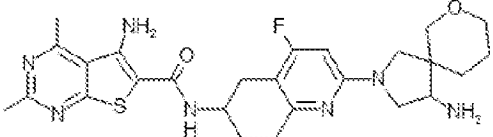
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |

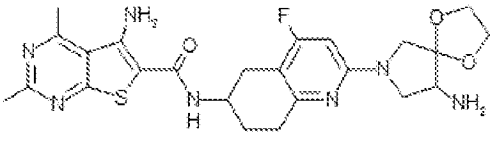
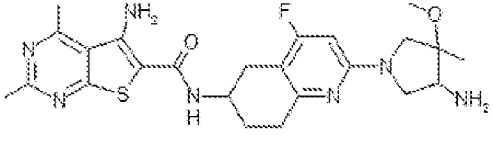
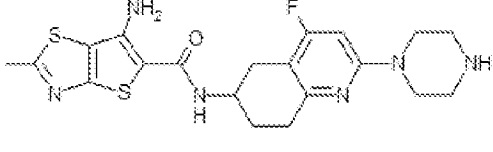
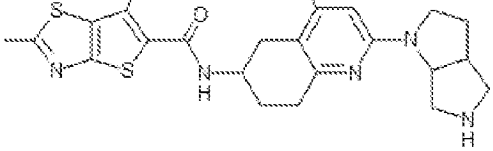
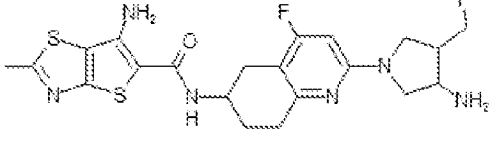
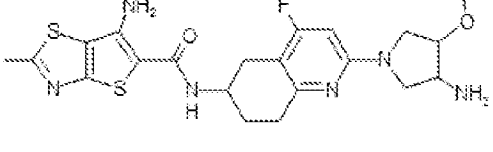
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |

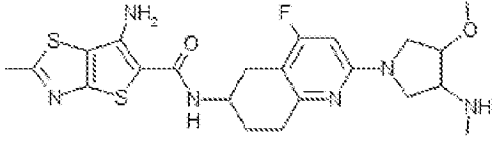
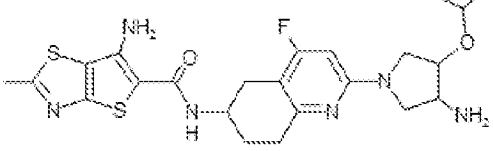
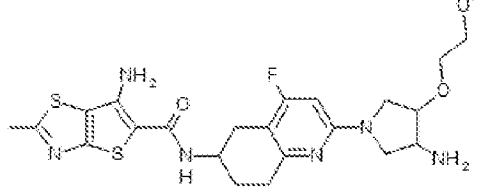
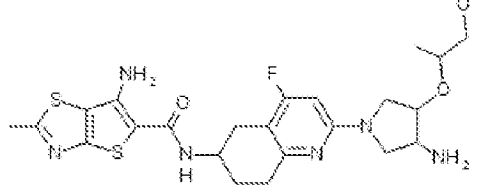
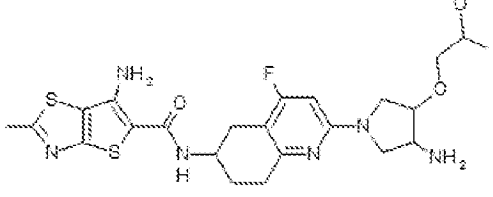
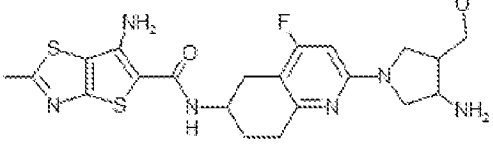
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-амино-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                           |
|  | <p>5-амино-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>       |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |

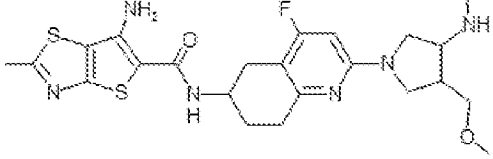
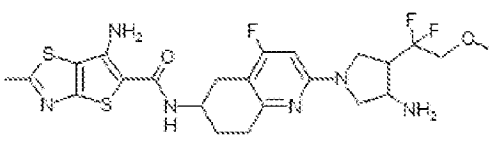
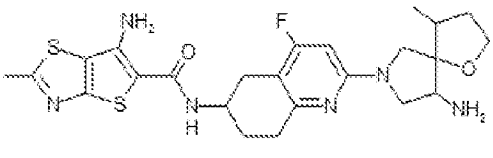
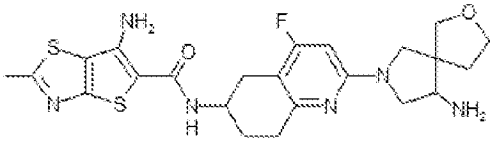
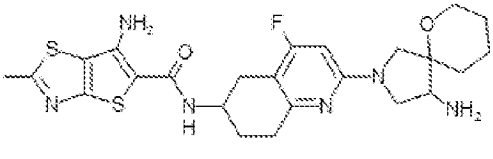
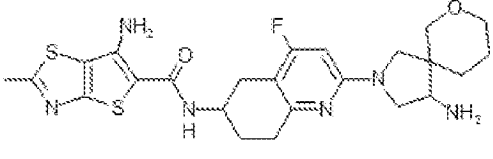
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |

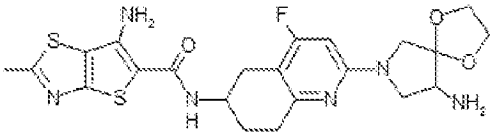
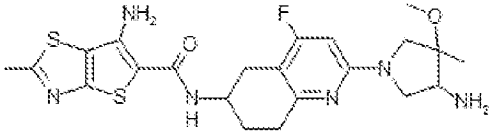
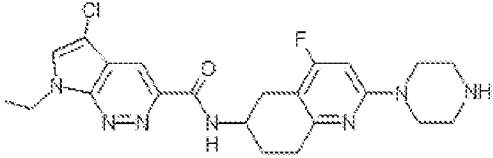
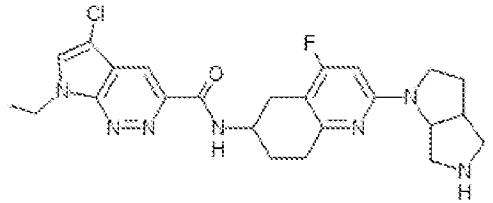
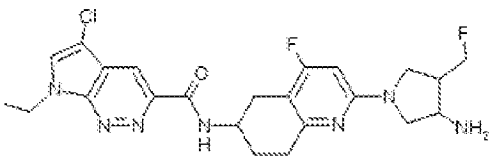
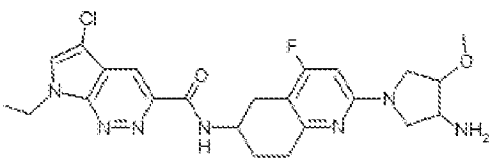
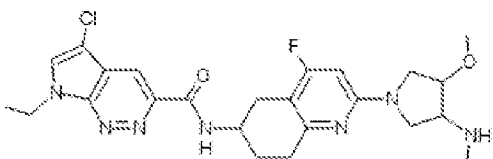


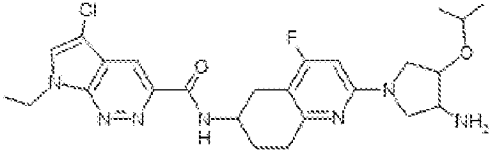
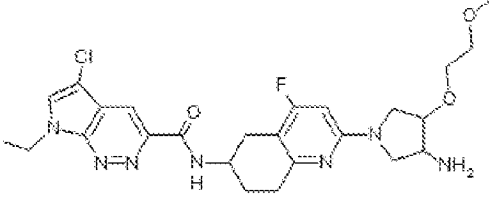
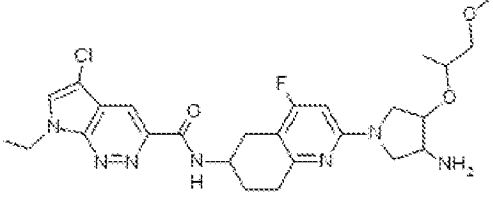
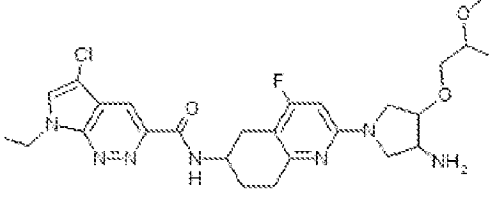
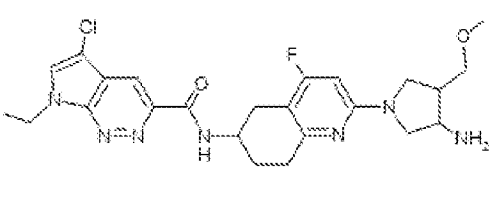
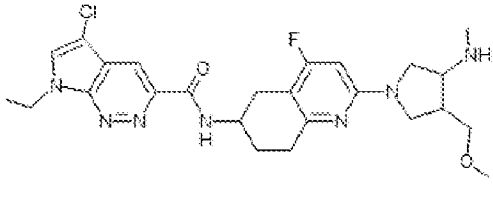
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |

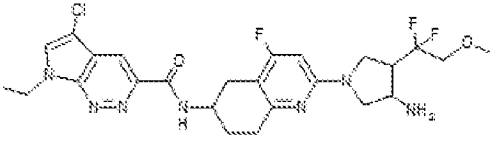
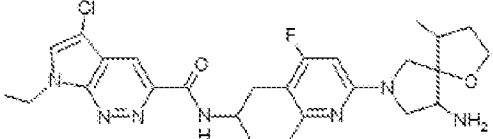
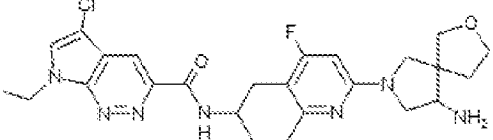
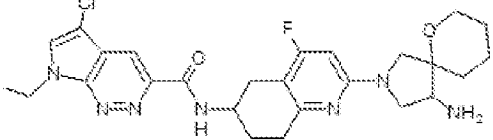
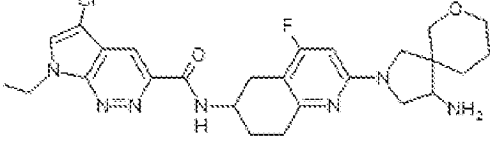
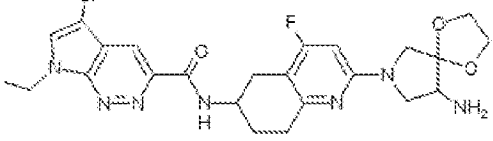
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-({9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>6-амино-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                                  |
|  | <p>6-амино-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>              |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                |

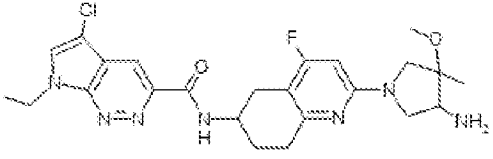
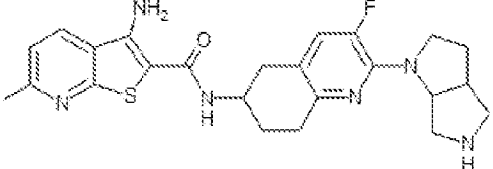
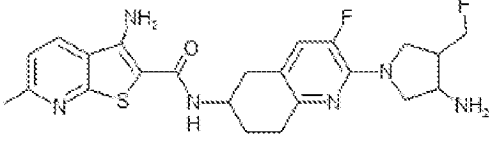
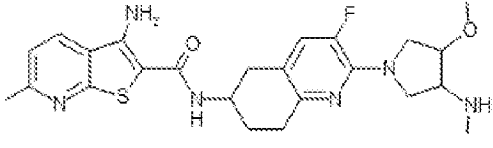
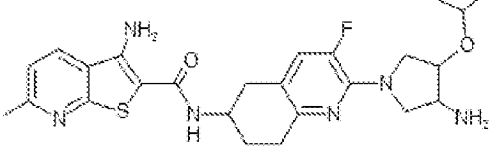
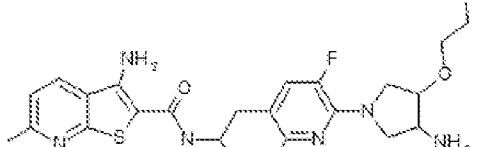
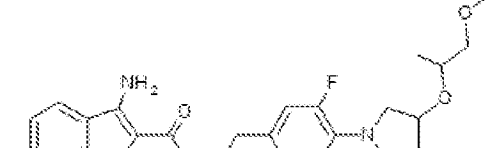
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>          |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>      |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |

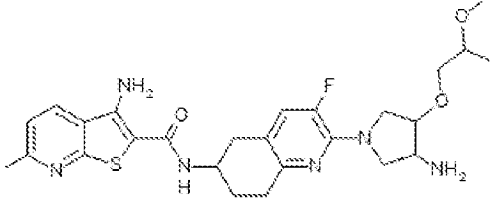
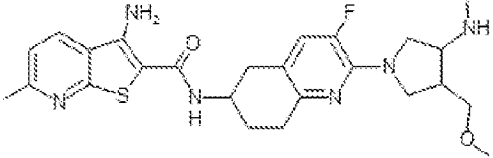
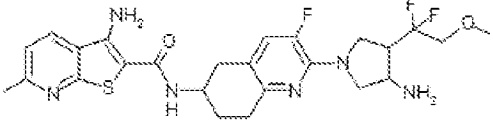
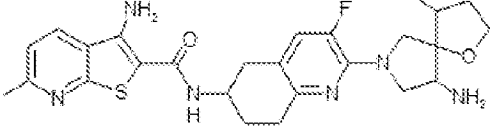
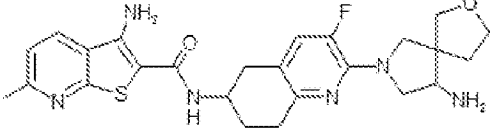
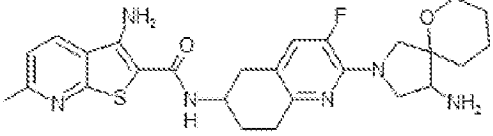
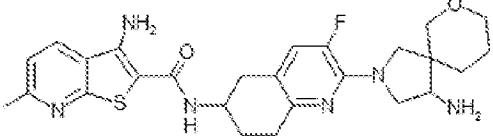
|   |  |
|---|--|
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>6-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-хлор-7-этил-N-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                             |
|   | <p>5-хлор-7-этил-N-(4-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>       |
|  | <p>N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{4-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>    |

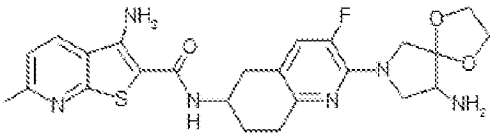
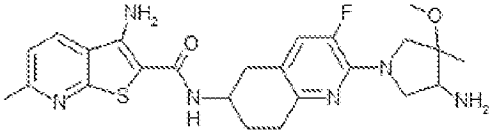
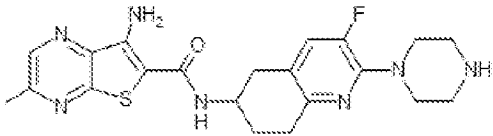
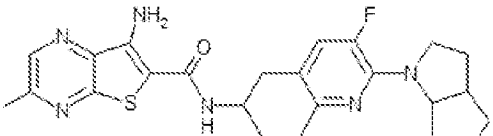
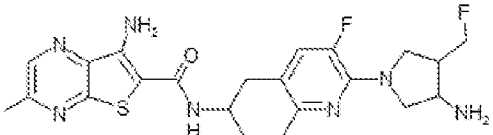
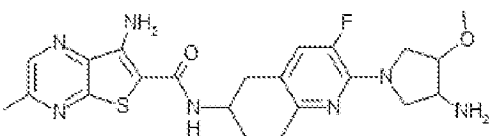
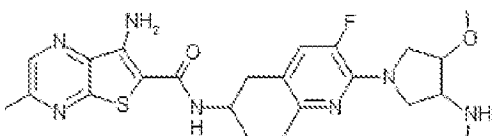
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>              |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{4-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>       |

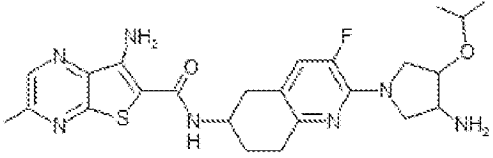
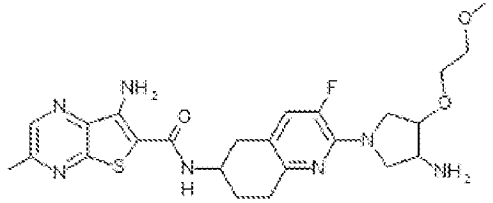
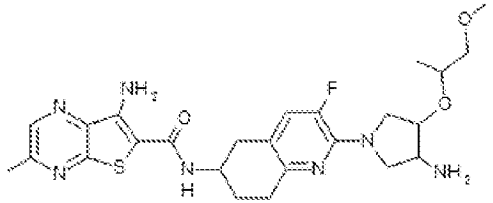
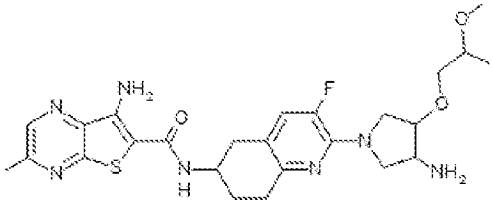
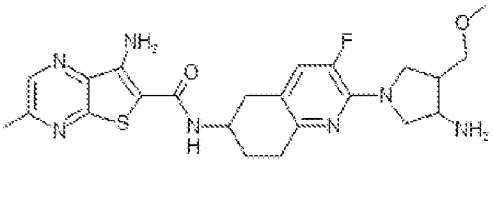
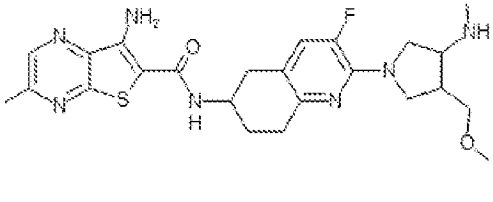
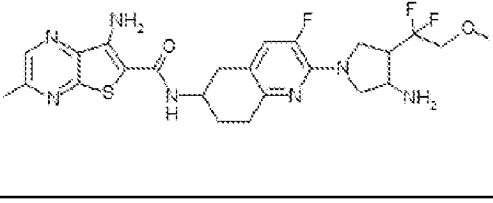
|   |  |
|---|--|
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|    | <p>N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>    |
|    | <p>N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>        |

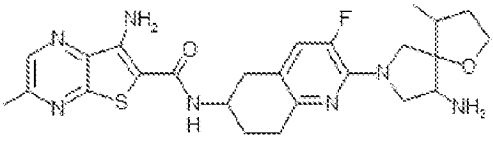
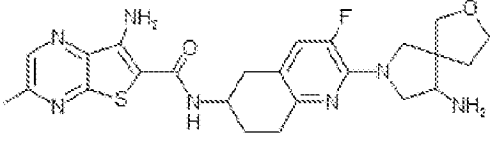
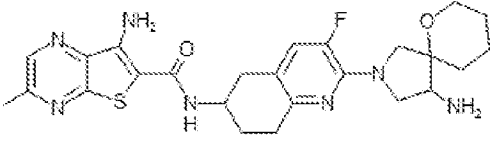
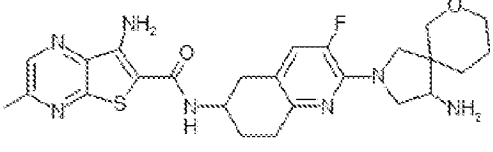
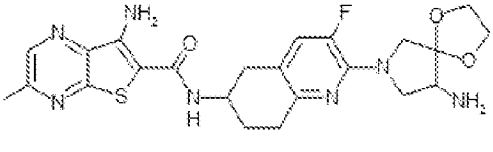
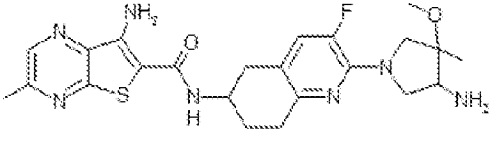
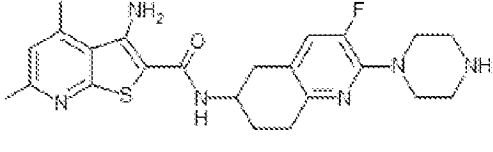
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                  |
|   | <p>3-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |

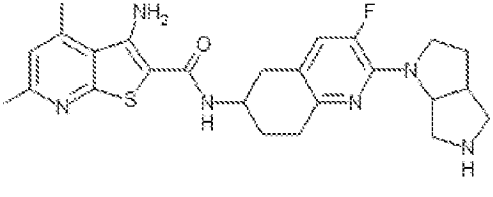
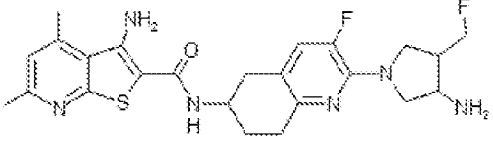
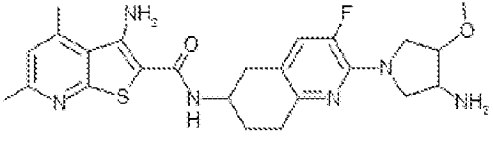
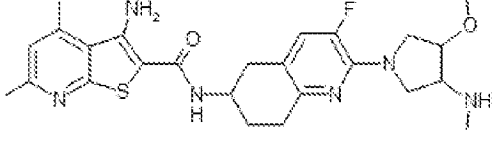
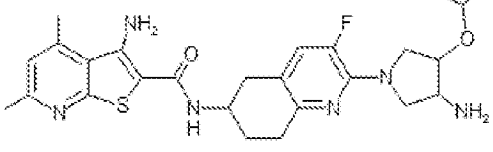
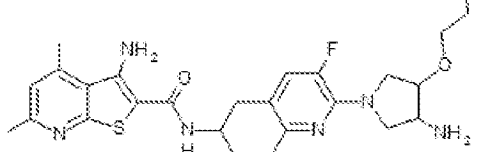


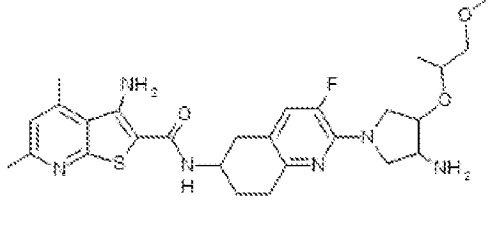
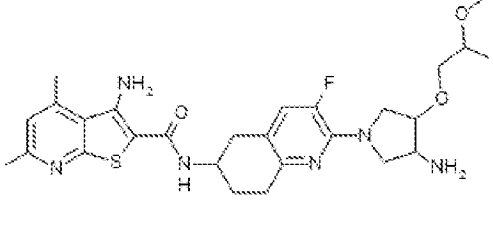
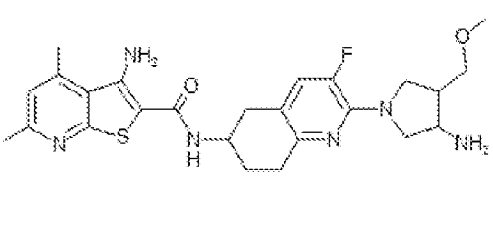
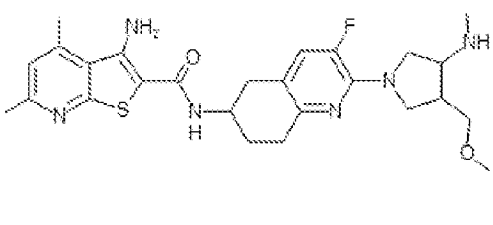
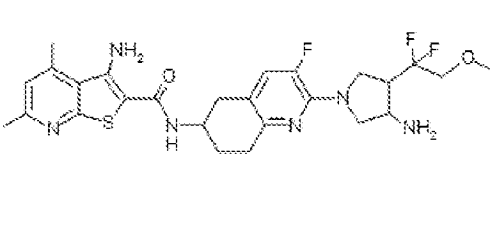
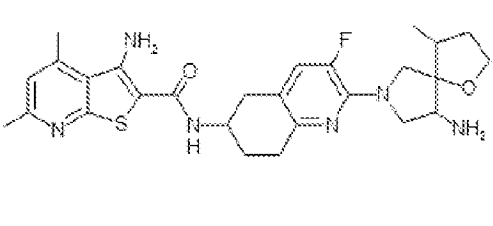
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|   | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

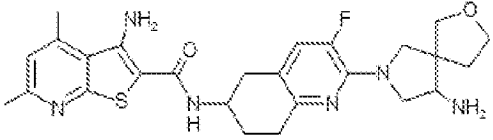
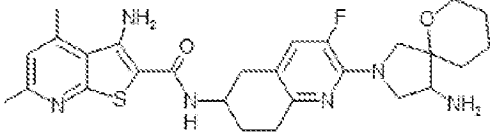
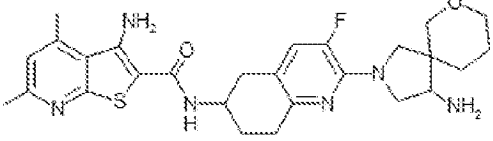
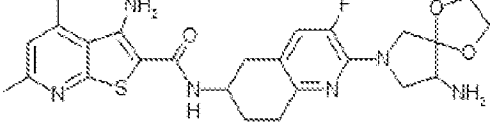
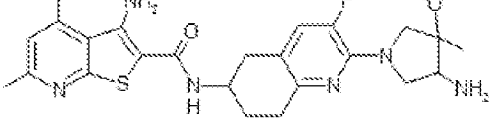
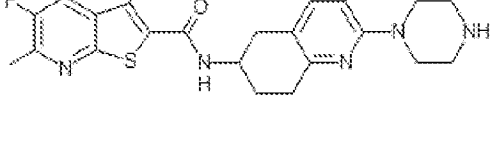
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>7-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                               |
|   | <p>7-амино-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>           |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>             |
|  | <p>7-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>      |

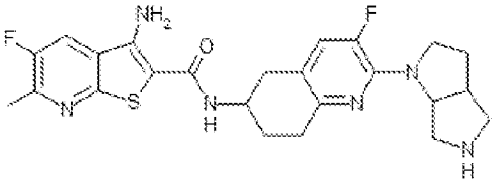
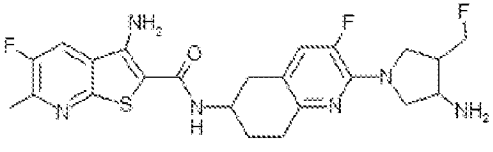
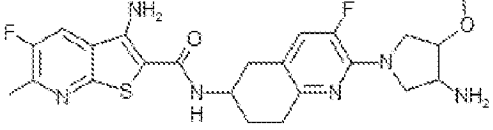
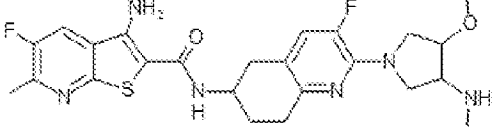
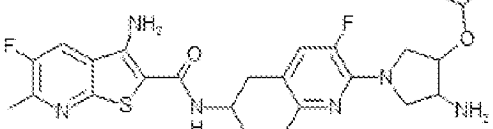

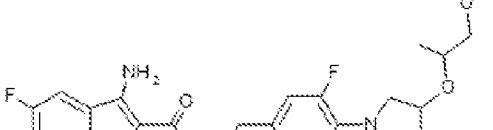
|   |   |
|---|---|
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>7-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p> |
|   | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>               |
|  | <p>7-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>7-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-3-метилтиено[2,3-b]пиазин-6-карбоксамид</p>   |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|    | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|   | <p>7-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>     |
|  | <p>7-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>         |
|  | <p>3-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                               |

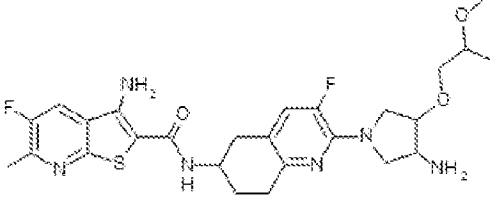
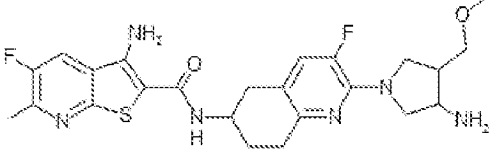
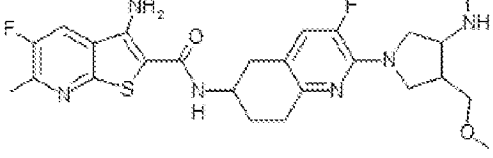
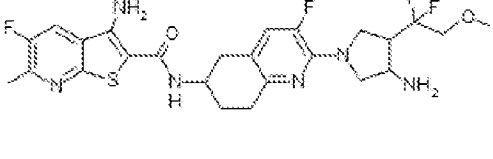
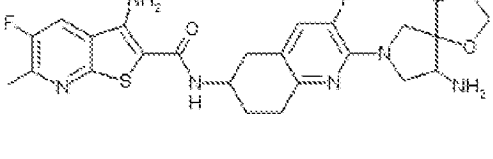
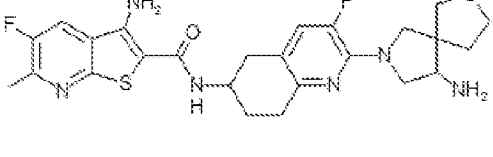
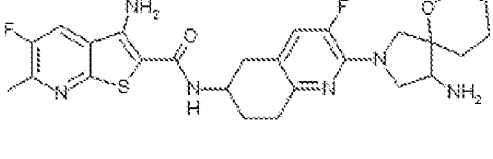
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-(3-фтор-2-<br/>{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-<br/>(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>       |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-<br/>метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>           |
|  | <p>3-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-<br/>(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-<br/>метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-<br/>диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |

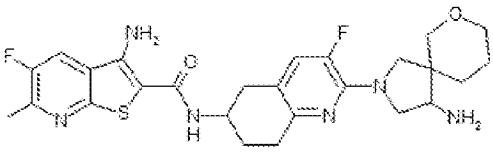
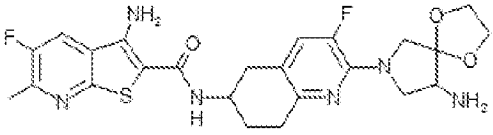
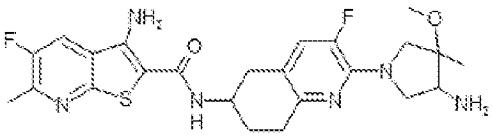
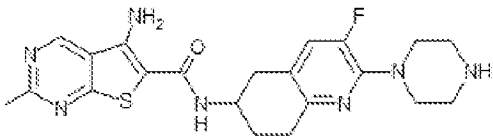
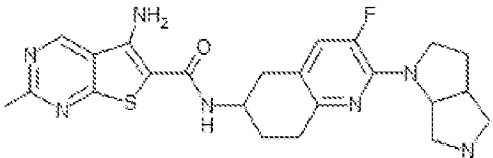
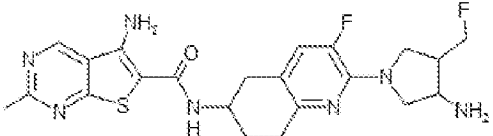
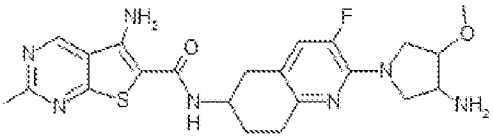
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>          |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>               |
|  | <p>3-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>   |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |

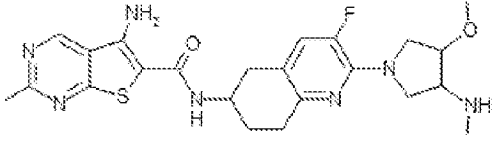
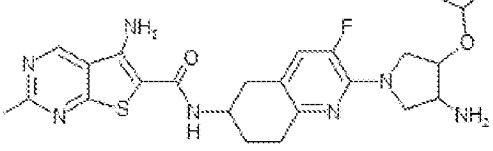
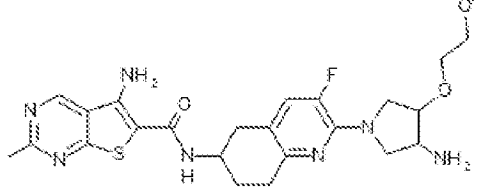
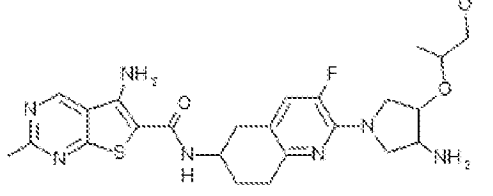
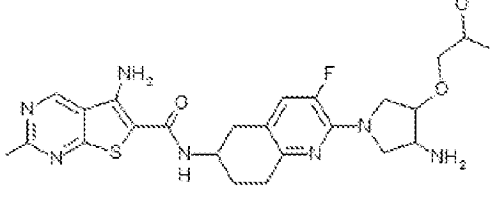
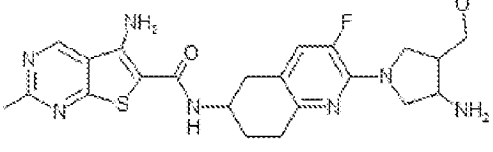
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|  | <p>3-амино-5-фтор-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                            |

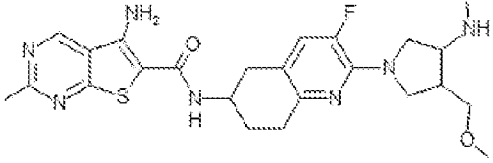
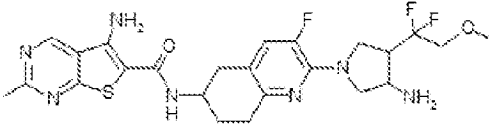
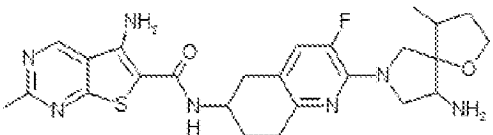
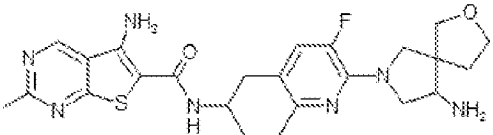
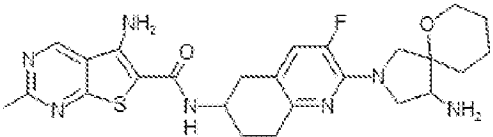
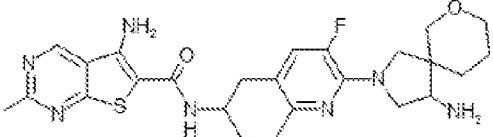
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-5-фтор-N-(3-фтор-2-<br/>{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                         |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-<br/>(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-<br/>6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>                  |
|    | <p>3-амино-N-[2-(3-амино-4-<br/>метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                           |
|   | <p>3-амино-5-фтор-N-{3-фтор-2-[3-метокси-<br/>4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                    |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-<br/>илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-<br/>тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-<br/>метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>                 |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-<br/>метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-<br/>5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-<br/>6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-<br/>метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-<br/>ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-<br/>ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-<br/>карбоксамид</p> |

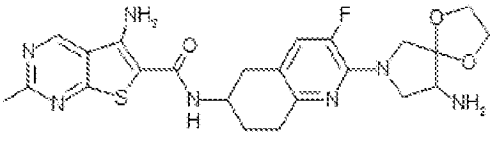
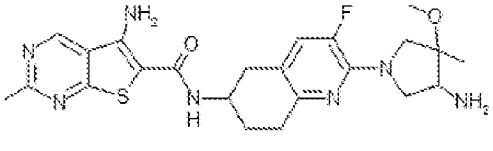
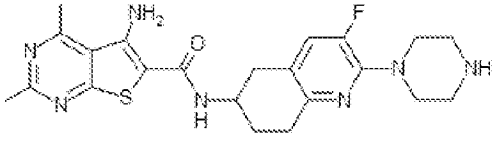
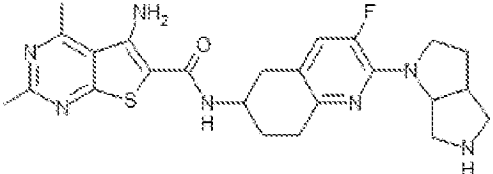
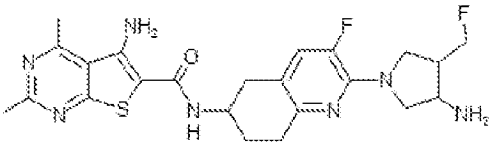
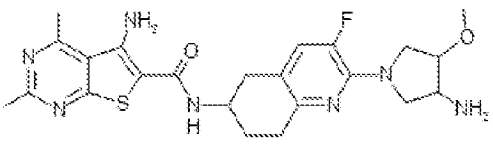


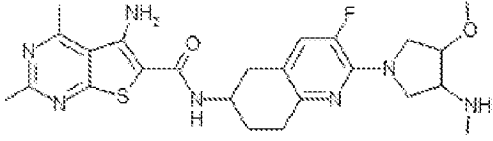
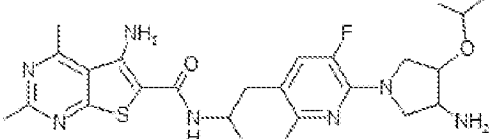
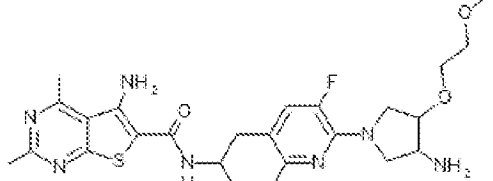
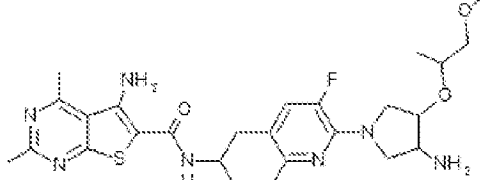
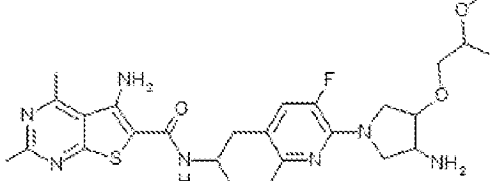
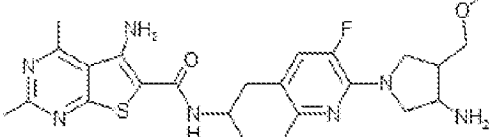
|   |   |
|---|---|
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>             |
|    | <p>3-амино-5-фтор-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>      |
|  | <p>3-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |
|  | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>            |

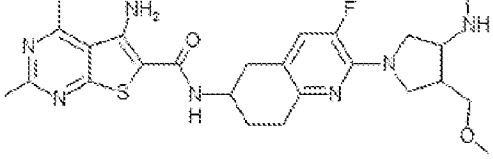
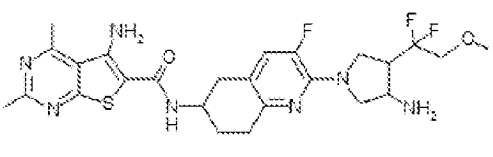
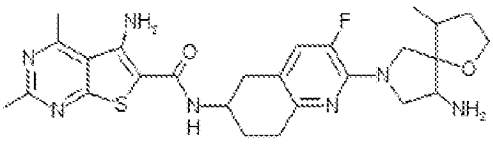
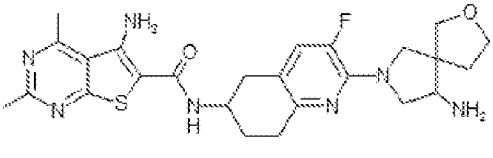
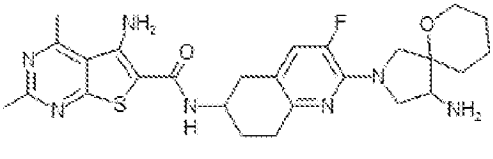
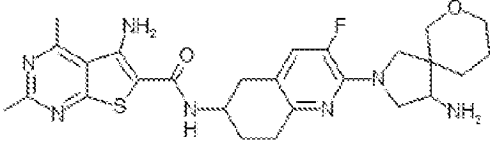
|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|    | <p>3-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>     |
|   | <p>5-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                                    |
|  | <p>5-амино-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>              |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                  |

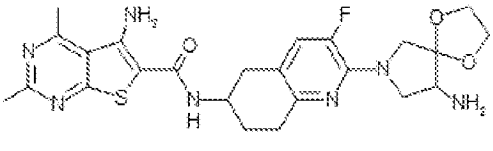
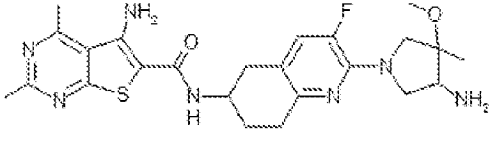
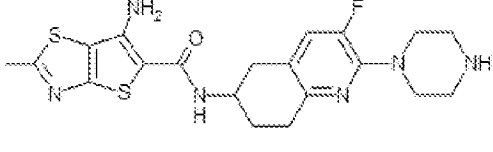
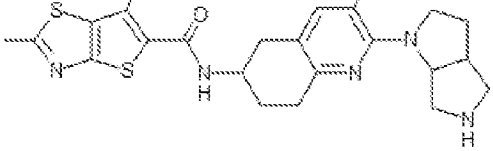
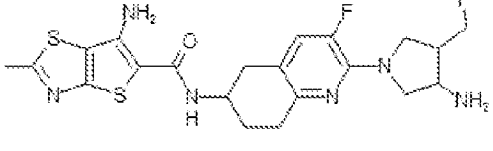
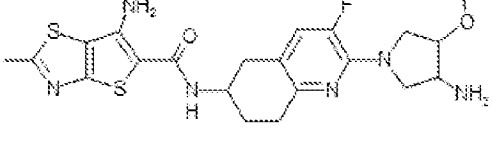
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |

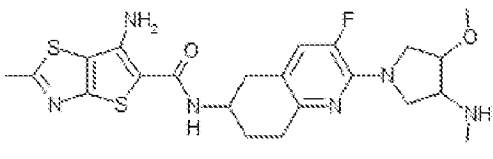
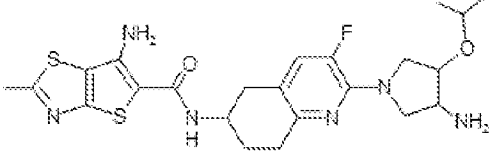
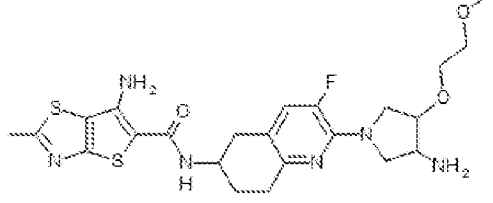
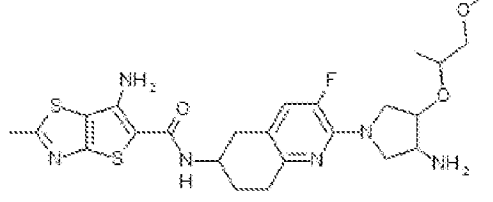
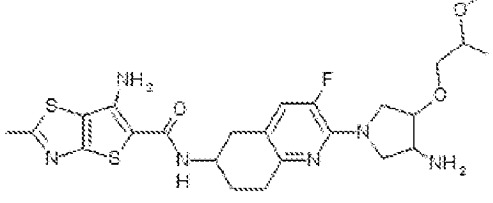
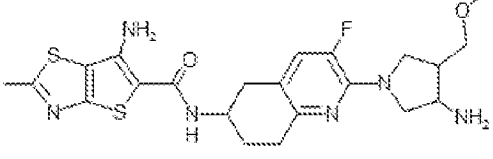
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>                           |
|  | <p>5-амино-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>       |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|  | <p>5-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>         |

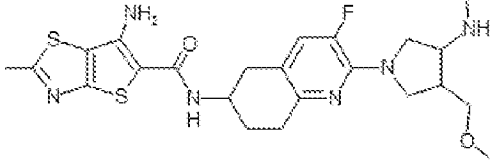
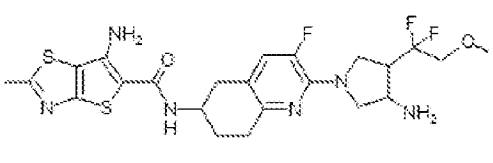
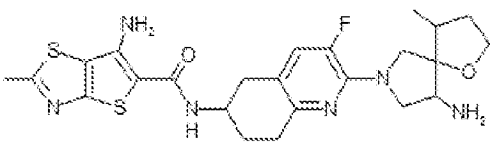
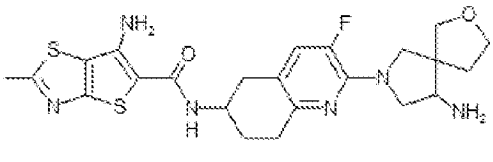
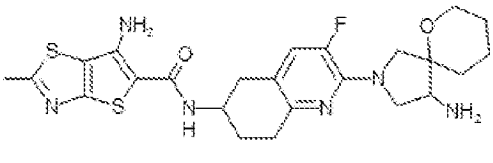
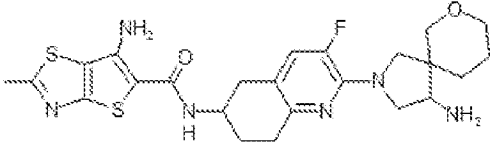
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>          |
|  | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>               |

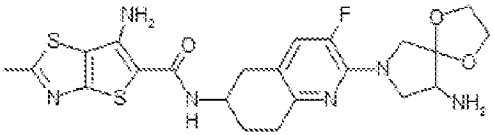
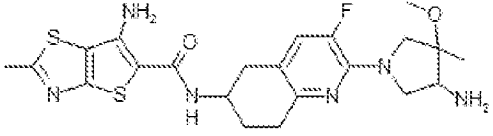
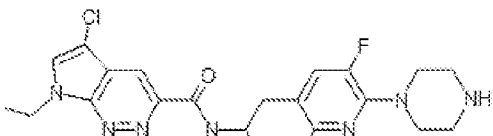
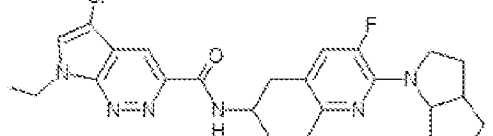
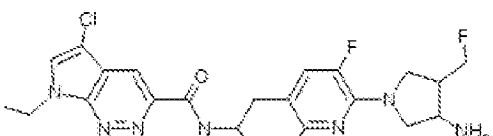
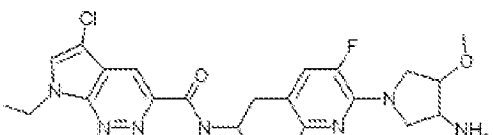
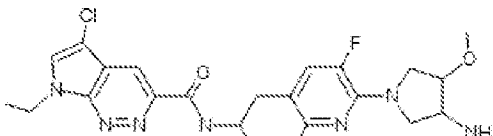
|   |  |
|---|--|
|    | <p>5-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>      |
|    | <p>5-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>    |
|  | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |
|  | <p>5-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>            |

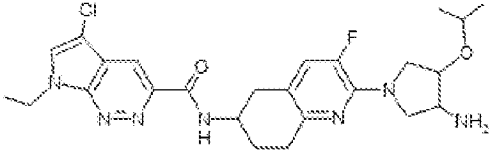
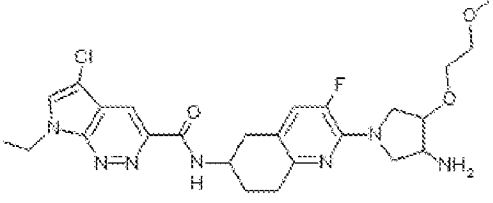
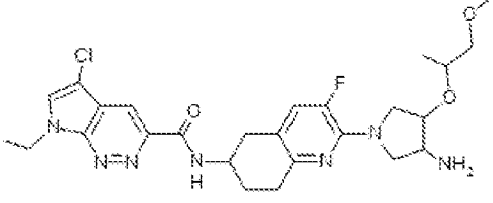
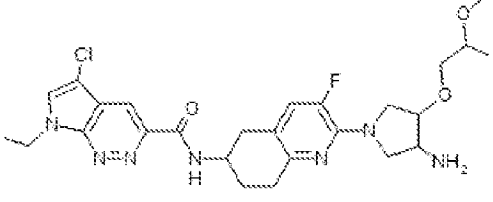
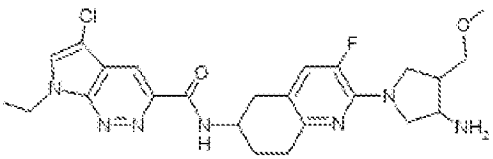
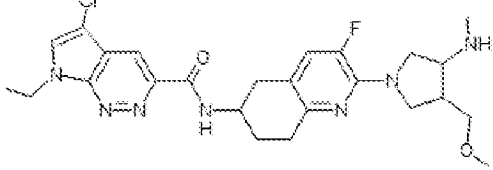
|   |   |
|---|---|
|    | <p>5-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p> |
|    | <p>5-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2,4-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид</p>     |
|    | <p>6-амино-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                                 |
|  | <p>6-амино-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>             |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>           |
|  | <p>6-амино-N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |



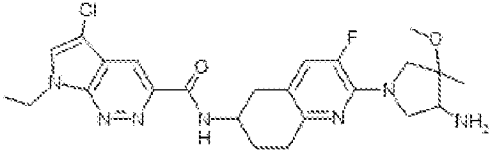
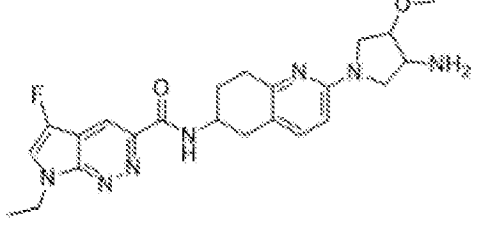
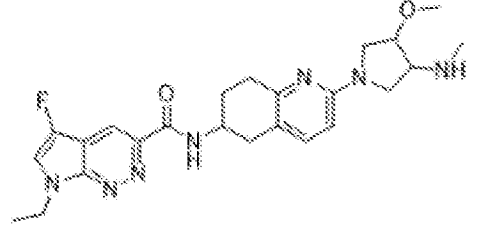
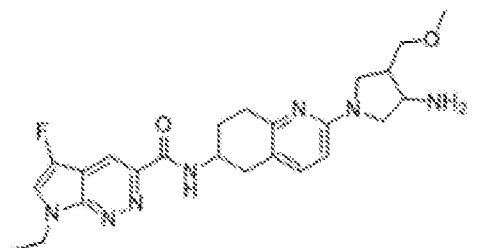
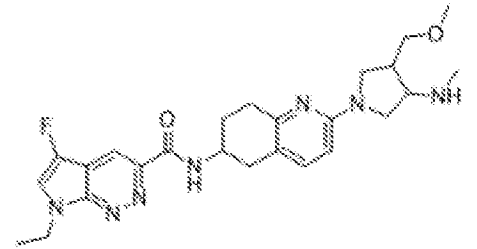
|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>          |
|  | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>               |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>      |
|    | <p>6-амино-N-{2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|  | <p>6-амино-N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |

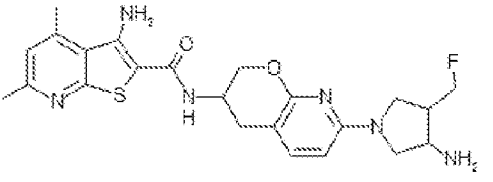
|   |  |
|---|--|
|    | <p>6-амино-N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>6-амино-N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>     |
|    | <p>5-хлор-7-этил-N-[3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                             |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-(3-фтор-2-{октагидропирроло[2,3-с]пиррол-1-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>       |
|  | <p>N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{3-фтор-2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил}-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>    |

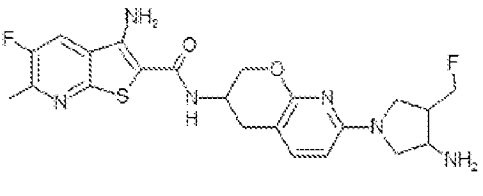
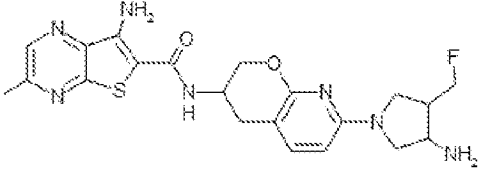
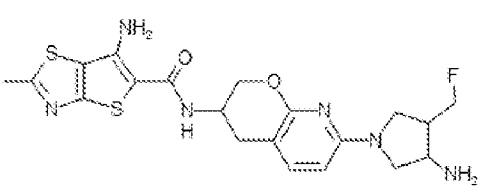
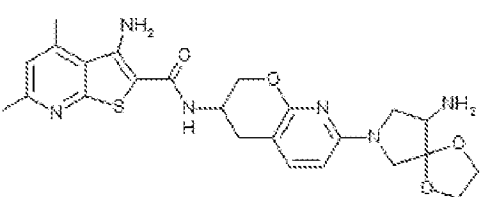
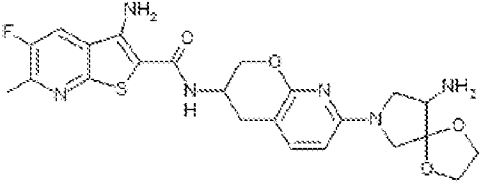
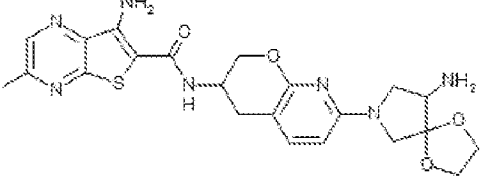
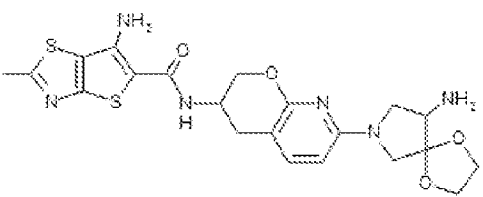
|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|    | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>           |
|    | <p>N-(2-{3-амино-4-[(1-метоксипропан-2-илокси]пирролидин-1-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(2-метоксипропокси)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>              |
|  | <p>5-хлор-7-этил-N-{3-фтор-2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>       |

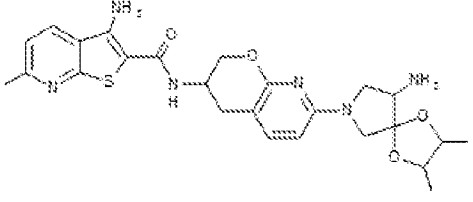
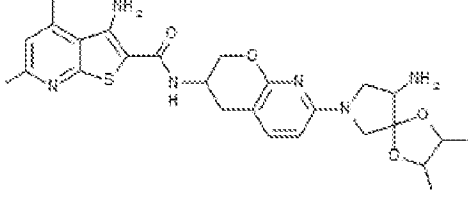
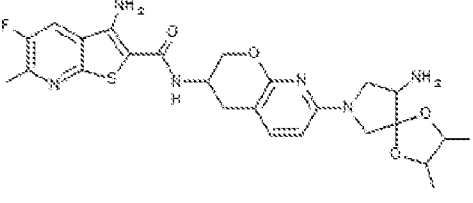
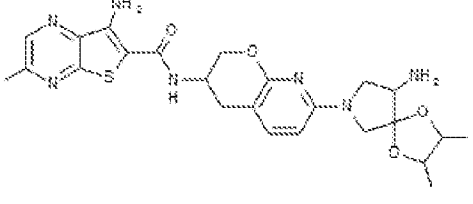
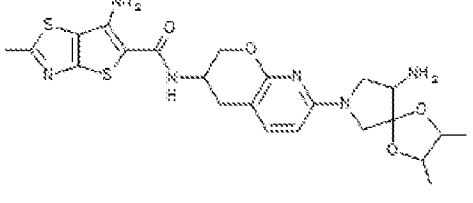
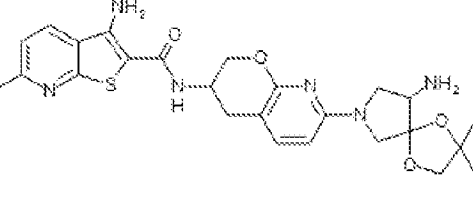
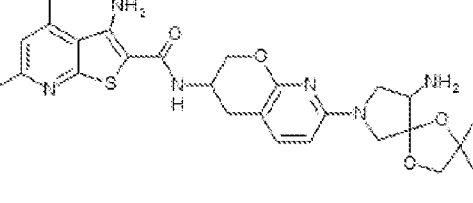
|  |   |
|--|---|
|  | <p>N-(2-[3-амино-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|  | <p>N-(2-{9-амино-4-метил-1-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>    |
|  | <p>N-(2-{9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{4-амино-6-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{4-амино-7-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>            |
|  | <p>N-(2-{9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил)-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>        |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>N-[2-(4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p> |
|    | <p>N-[2-(3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-7-этил-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>                |
|    | <p>7-этил-5-фтор-N-{2-[3-метокси-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|   | <p>N-{2-[3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7-этил-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>         |
|  | <p>7-этил-5-фтор-N-{2-[3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил}-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид</p>  |

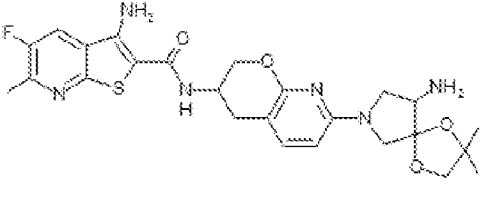
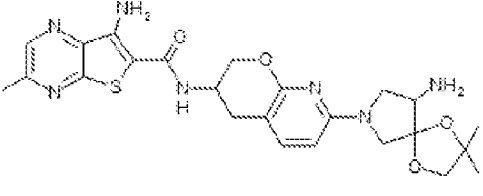
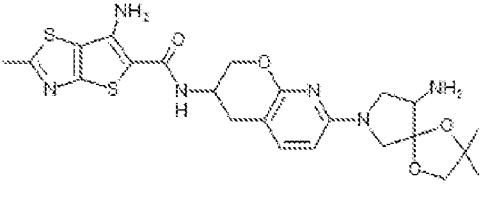
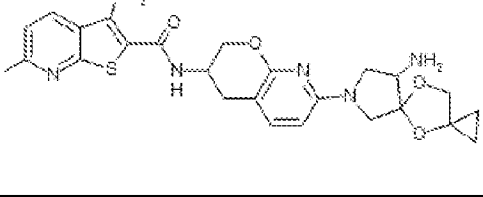
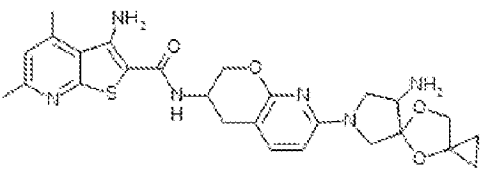
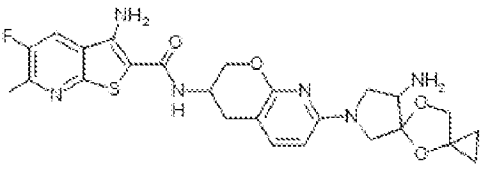
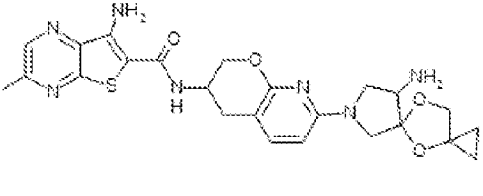
**ТАБЛИЦА 28:**

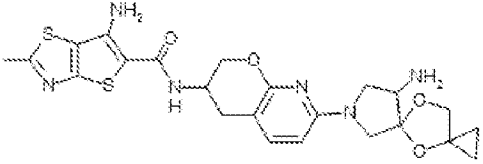
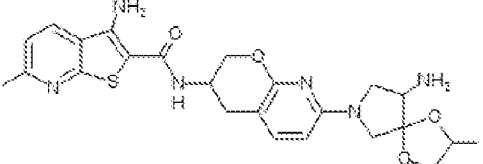
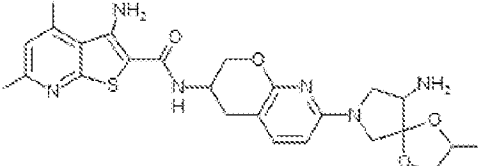
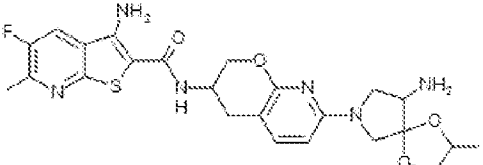
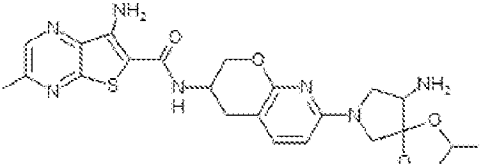
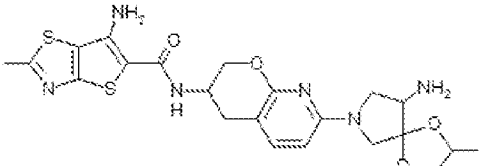
| Структура   | Химическое название   |
|---|---|
|  | <p>3-амино-N-{7-[3-амино-4-(формметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-в]пиридин-3-ил}-4,6-диметилтиено[2,3-в]пиридин-2-карбоксамид</p> |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(7-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>         |
|    | <p>7-амино-N-(7-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>                |
|    | <p>6-амино-N-(7-[3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>            |
|   | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-(7-(9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-<i>b</i>]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(7-(9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-<i>d</i>][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|    | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|    | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|   | <p>7-амино-N-(7-(9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-б]пиразин-6-карбоксамид</p>        |
|  | <p>6-амино-N-(7-(9-амино-2,3-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-д][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-(7-(9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид</p>    |



|   |  |
|---|--|
|    | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                      |
|    | <p>7-амино-N-(7-({9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>                             |
|    | <p>6-амино-N-(7-({9-амино-2,2-диметил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                         |
|  | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>        |
|  | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>    |
|  | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p> |
|  | <p>7-амино-N-(7-({9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид</p>        |

|   |   |
|---|---|
|    | <p>6-амино-N-(7-({9-амино-4,10-диокса-7-азадиспиро[2.1.4<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ундекан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p> |
|    | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                              |
|    | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                          |
|  | <p>3-амино-N-(7-({9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид</p>                       |
|  | <p>7-амино-N-(7-({9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилтиено[2,3-b]пирозин-6-карбоксамид</p>                              |
|  | <p>6-амино-N-(7-({9-амино-2-метил-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид</p>                          |

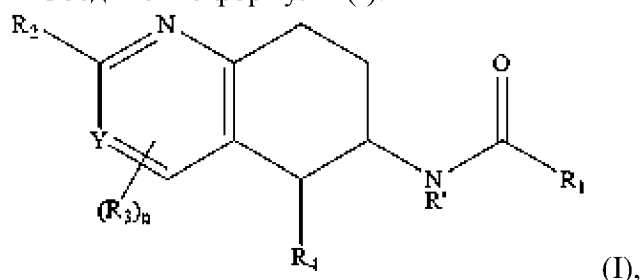
[00684] Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, что соединения Таблицы 24, Таблицы 25, Таблицы 26, Таблицы 27 и Таблицы 28 могут быть получены с использованием синтетических схем, раскрытых в данном документе, или их комбинации.

#### Эквиваленты

[00685] Специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные методы эксперимента, множество эквивалентов конкретных вариантов реализации изобретения, специально описанных в данном документе. Такие эквиваленты должны охватываться объемом следующей формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая форма, где

Y выбран из C(R<sub>3</sub>) и N;

R' выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из 6-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов и C-связанных 4-12-членных гетероциклилов, причем гетероциклилы необязательно замещены одним или более R<sub>5</sub>, и дополнительно при этом любая группа R<sub>2</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый R<sub>3</sub> независимо выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогена, -OH, -CN, причем каждая из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной и гетероарильной групп необязательно замещены одним или более R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> выбран из H, дейтерия, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, галогена, -OH, -CN, и дополнительно при этом любая группа R<sub>4</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием;

каждый R<sub>5</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH, и причем любая группа R<sub>5</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных дейтерием

каждый R<sub>6</sub> (если присутствует) выбран из -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероариллов, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильных групп и -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-гетероциклильных групп, причем каждая из групп R<sub>6</sub> необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из -OH, -NH, галогеновых, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильных, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильных групп, и дополнительно при этом любая группа R<sub>6</sub>, содержащая водород, может иметь один или более атомов водорода, замещенных

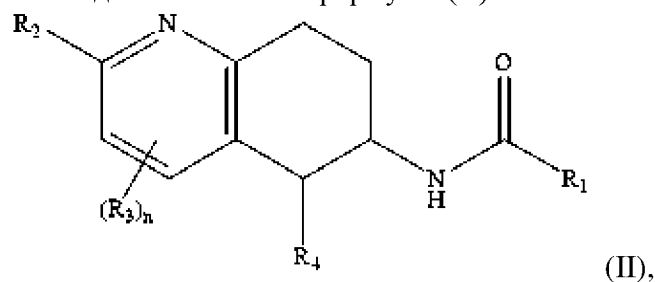
дейтерием;

каждый  $R_7$  независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной,  $-C(O)$ -циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогена, циклоалкила,  $-C(O)$ -циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси и  $-OH$ ; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

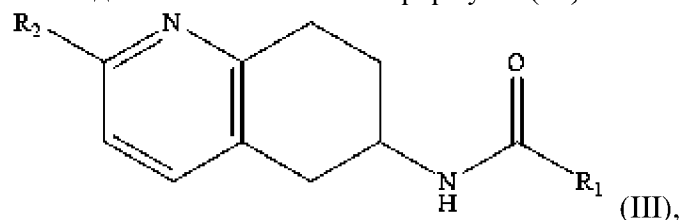
при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

2. Соединение по п. 1 формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая форма, где все  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$  имеют значения, указанные в формуле (I).

3. Соединение по п. 1 или 2 формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая форма, где

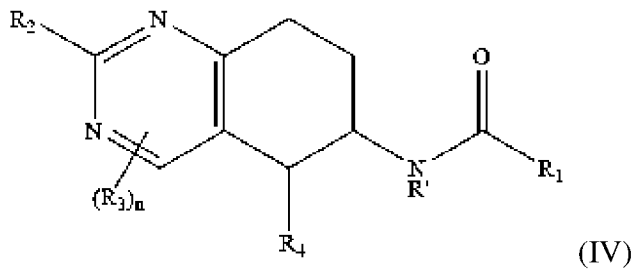
$R_1$  выбран из 8-11-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклилов и C-связанных 4-12-членных гетероциклилов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкильной,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкильной,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и  $-C(O)$ -гетероциклоалкильной групп, причем каждый из  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  галогеналкила,  $(C_1-C_6)$  галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и  $-C(O)$ -гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $-NH_2$  и  $-OH$ ; и

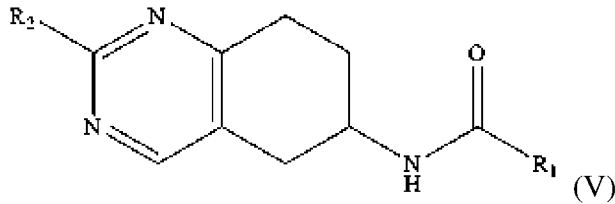
$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1 формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемые формы, где все  $R'$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$  имеют значения, указанные в формуле (I).

5. Соединение по п. 1 или 4 формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая форма, где

$R_1$  выбран из 8-9-членных гетероариллов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

$R_2$  выбран из N-связанных 4-12-членных гетероциклов, необязательно замещенных одним или более  $R_5$ ;

каждый  $R_5$  (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

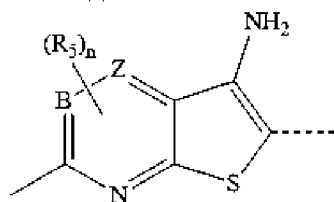
$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где  $R_1$ , необязательно замещенный  $R_5$  и/или  $R_6$ , выбран из Таблицы А.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где  $R_2$ , необязательно замещенный  $R_5$ , выбран из Таблицы В.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где  $R_1$ , необязательно замещенный  $R_5$  и/или  $R_6$ , выбран из Таблицы А, и  $R_2$ , необязательно замещенный  $R_5$ , выбран из Таблицы В.

9. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где  $R_1$  выбран из



причем В выбран из связи или С;

Z выбран из N, S, C(Rii);

Rii выбран из H, CH<sub>3</sub> и R<sub>5</sub>;

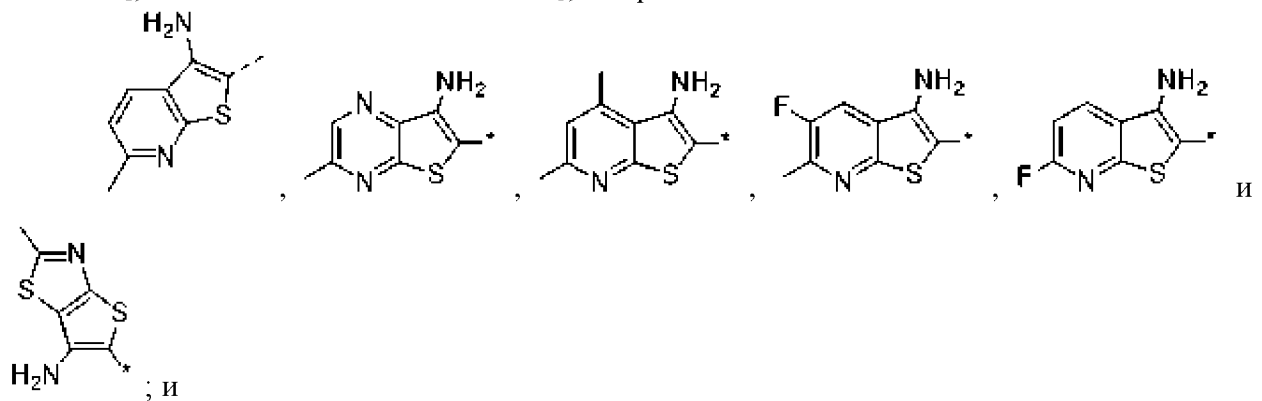
R<sub>2</sub> выбран из N-связанных 5-8-членных гетероциклов, замещенных от одного до трех R<sub>5</sub>;

каждый R<sub>5</sub> (если присутствует) независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкильной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, галогеновой, циклоалкильной, гетероциклоалкильной и -C(O)-гетероциклоалкильной групп, причем каждый из -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила и -C(O)-гетероциклоалкила необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси, -NH<sub>2</sub> и -OH; и

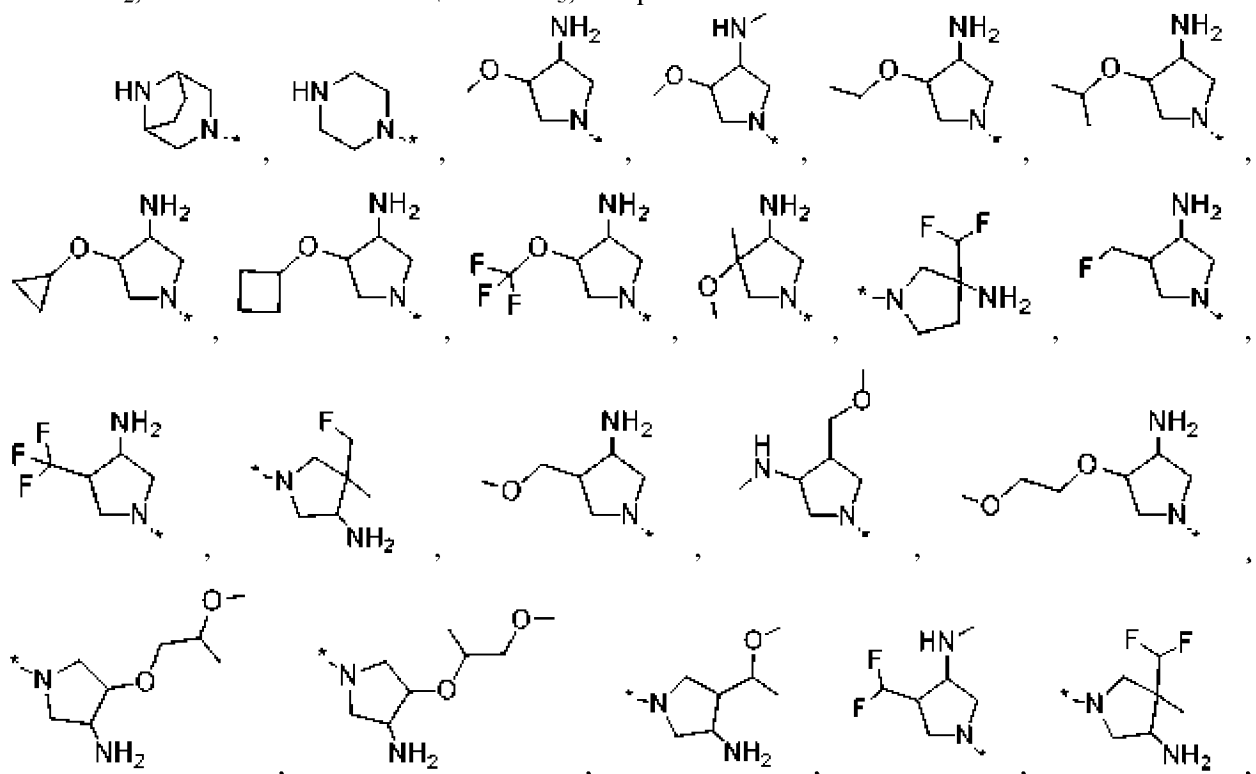
n равно 0, 1, 2 или 3.

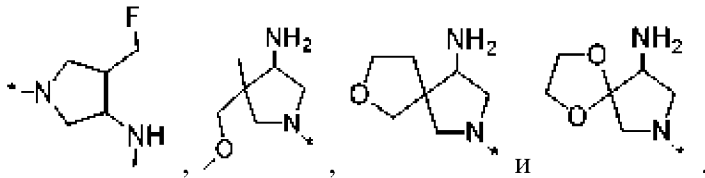
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

R<sub>1</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из



R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из





11. Соединение по любому одному из пп. 1-10, отличающееся тем, что соединение представляет собой

соединение ингибитора USP28, имеющее  $IC_{50}$ , равное 0,001-2 мкМ в анализе убиквитин-родамин 110 для USP28, как описано в Примере А-1 (а) в данном документе; и/или

соединение ингибитора USP25, имеющее  $IC_{50}$ , равное 0,001-2 мкМ в анализе убиквитин-родамин 110 для USP25, как описано в Примере А-3 в данном документе.

12. Соединение по п. 1, выбранное из соединений любой одной из Таблиц 21 и 25, или их фармацевтически приемлемой формы, при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

13. Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:

23-1: 7-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид

23-2: 7-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид

23-3: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-4: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-5: 3-амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-6: 7-амино-3-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид

23-7: 3-амино-6-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид

23-8: 3-амино-6-метил-N-[(6R)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид

23-9: 6-амино-2-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-d][1,3]гиазол-5-карбоксамид

23-12: 3-амино-N-[(6S)-2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-13: 7-амино-N-[(6S)-2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид

23-14: 3-амино-4,6-диметил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-17: 3-амино-N-[(6S)-4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-



ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

23-18: 3-амино-N-[(6S)-2-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

24-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

24-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

25: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(диформетил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

26-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

26-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

27-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

27-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

28-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

28-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

29-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

29-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

30-1: 3-амино-N-[(6S)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

30-2: 3-амино-N-[(6R)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

31-3: 3-амино-6-метил-N-[(6'S)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хиолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

31-4: 3-амино-6-метил-N-[(6'R)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хиолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

142: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-этоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

203: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-5-фтор-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

204: 3-амино-5-фтор-6-метил-N-[(6S)-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

205: 3-амино-6-метил-N-[(6S,8S)-8-метил-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-





- 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 364: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 376: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 377: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(дифторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 384: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 385: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 427: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 428: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-4-амино-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 430: 3-амино-N-[(6S)-2-[(5S,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 431: 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R,9S)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 437: 3-амино-N-[(6S)-2-[(5R,9R)-9-амино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 441: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид  
 442: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-(фторметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
14. Композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-13 и биологически приемлемый носитель.
15. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где R<sub>1</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub> и/или R<sub>6</sub>, выбран из Таблицы А, причем данное соединение отсутствует в Таблице С.
16. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где R<sub>2</sub>, необязательно замещенный R<sub>5</sub>, выбран из Таблицы В, причем данное соединение отсутствует в Таблице С.
17. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтическая соль, выбранное из группы, состоящей из:
- 2-38: 3-амино-N-((R)-7-((3S,4S)-3-амино-4-(метокси-d3)пирролидин-1-ил)хроман-3-ил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 3-17: 3-амино-N-[(3R)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 3-18: 3-амино-N-[(3S)-6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 10-15: 3-амино-N-[(3R)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-

ил]-N,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

10-16: 3-амино-N-[(3S)-5-фтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-N,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-15: 3-амино-N-[(2S)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-16: 3-амино-N-[(2R)-5-циано-8-фтор-6-{9-окса-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-17: 3-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-18: 3-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-19: 7-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид;

14-20: 7-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-3-метилтиено[2,3-b]пиразин-6-карбоксамид;

14-21: 6-амино-N-[(2S)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид;

14-22: 6-амино-N-[(2R)-5-циано-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-2-метилтиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид;

14-23: 3-амино-N-[(2S)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

14-24: 3-амино-N-[(2R)-6-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

22-5: 3-амино-N-[(2S)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

22-6: 3-амино-N-[(2R)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

23-1: 7-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-диметилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

23-2: 7-Амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-3-диметилтиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

24-1: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

24-2: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

25: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

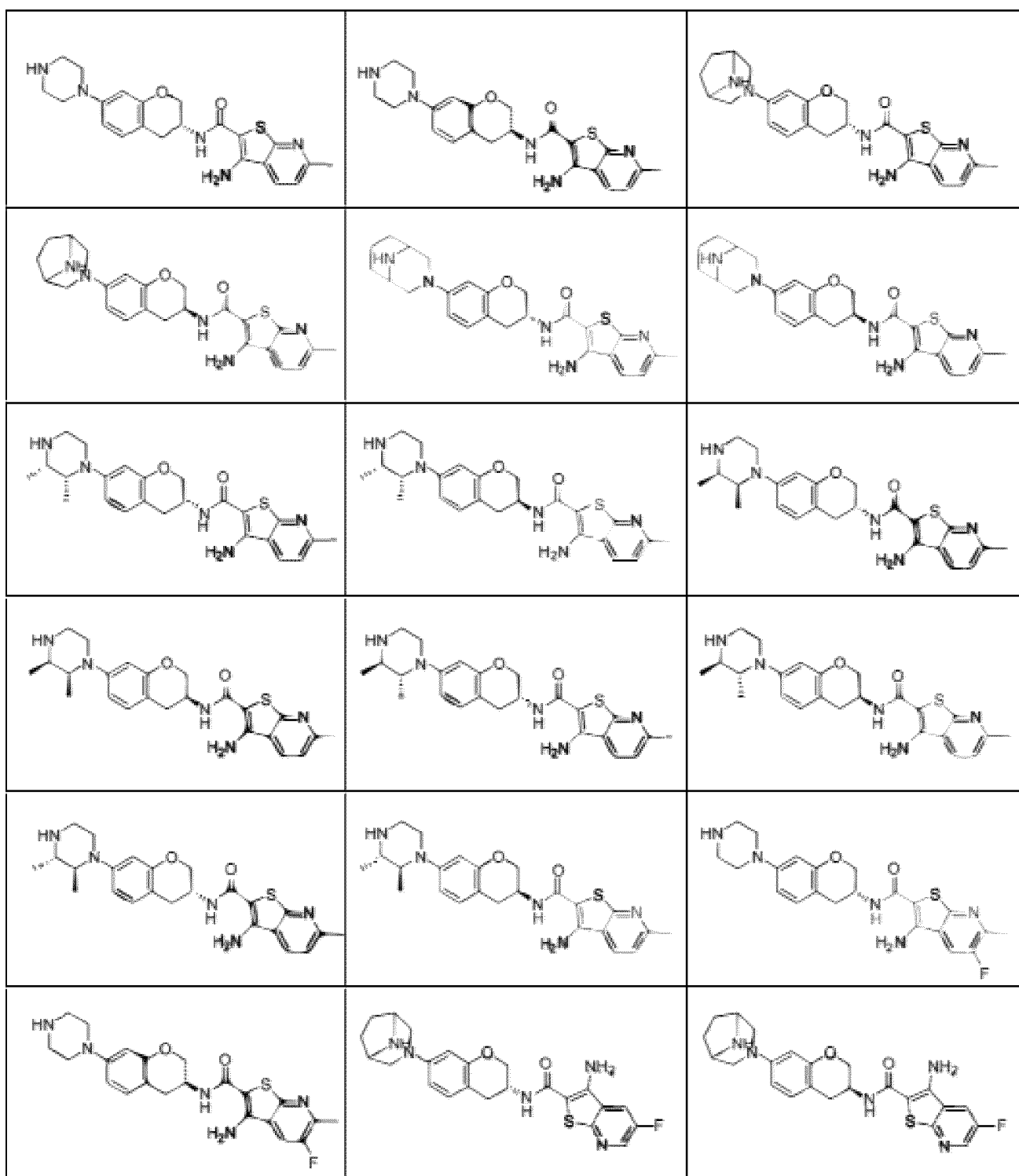
26-1: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4R)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

26-2: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-(метиламино)пирролидин-1-

- ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 27-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 27-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 28-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
- 28-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(3R,4R)-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
- 29-1: 3-амино-N-[(6S)-2-[(9S)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
- 29-2: 3-амино-N-[(6S)-2-[(9R)-9-амино-1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
- 30-1: 3-амино-N-[(6S)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
- 30-2: 3-амино-N-[(6R)-3-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 31-1: 3-Амино-N-[(6S)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 31-2: 3-Амино-N-[(6R)-2-[(3S,4S)-3-амино-4-(пропан-2-илокси)пирролидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 31-3: 3-амино-6-метил-N-[(6'S)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хиолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 31-4: 3-амино-6-метил-N-[(6'R)-2'-(пиперазин-1-ил)-6',7'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,8'-хиолин]-6'-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 32-1: 3-Амино-6-метил-N-[(7S)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 32-2: 3-Амино-6-метил-N-[(7R)-3-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-7-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 33-3: 3-амино-N-[(3R)-7-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 33-4: 3-амино-N-[(3R)-7-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-8-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 34: 3-Амино-N-[(3R)-7-(4-циано-1,1-диоксо-1λ6-тиан-4-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]-6-метилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 35: 3-Амино-6-метил-N-[(3R)-5,6,8-трифтор-7-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;
- соединение Таблицы 21; а также  
соединение Таблицы 25,  
при условии, что соединение отсутствует в Таблице С.

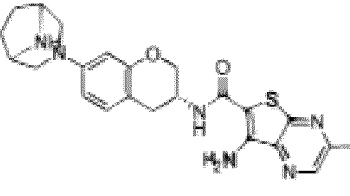
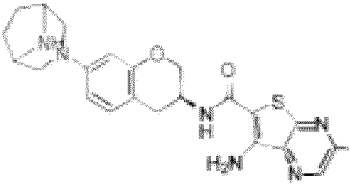
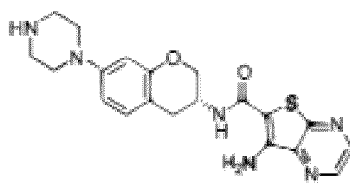
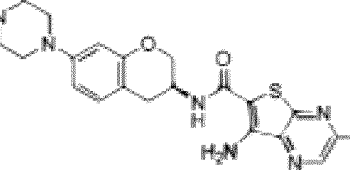
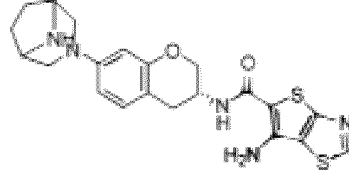
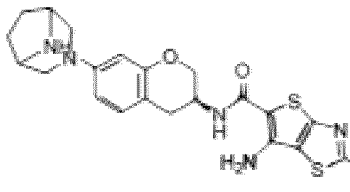
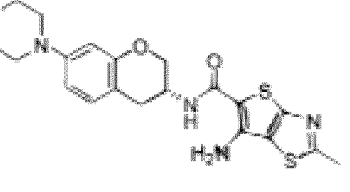
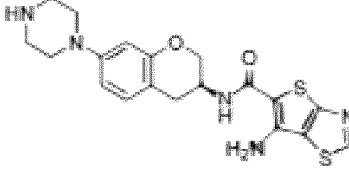
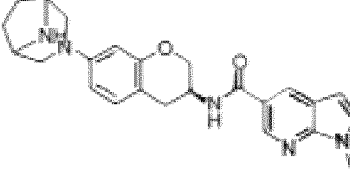
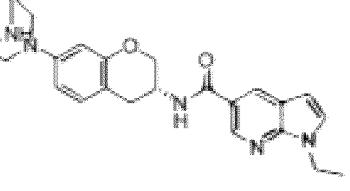
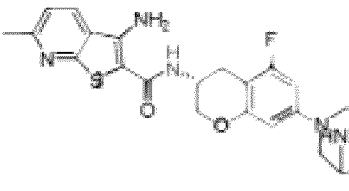
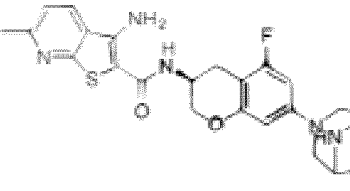
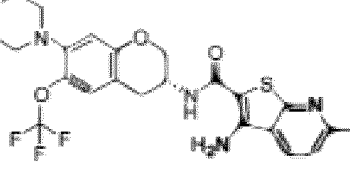
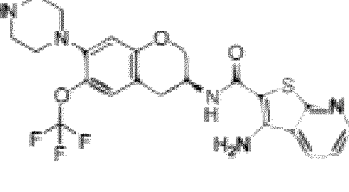
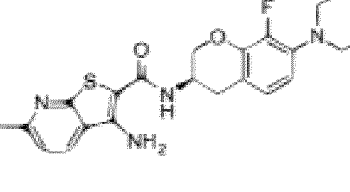
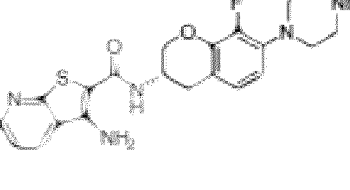
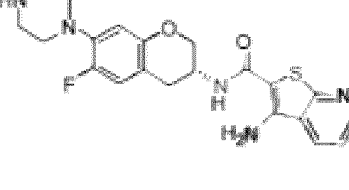
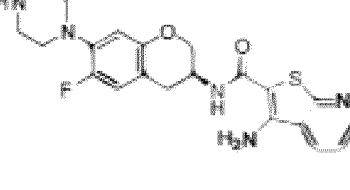


1/18

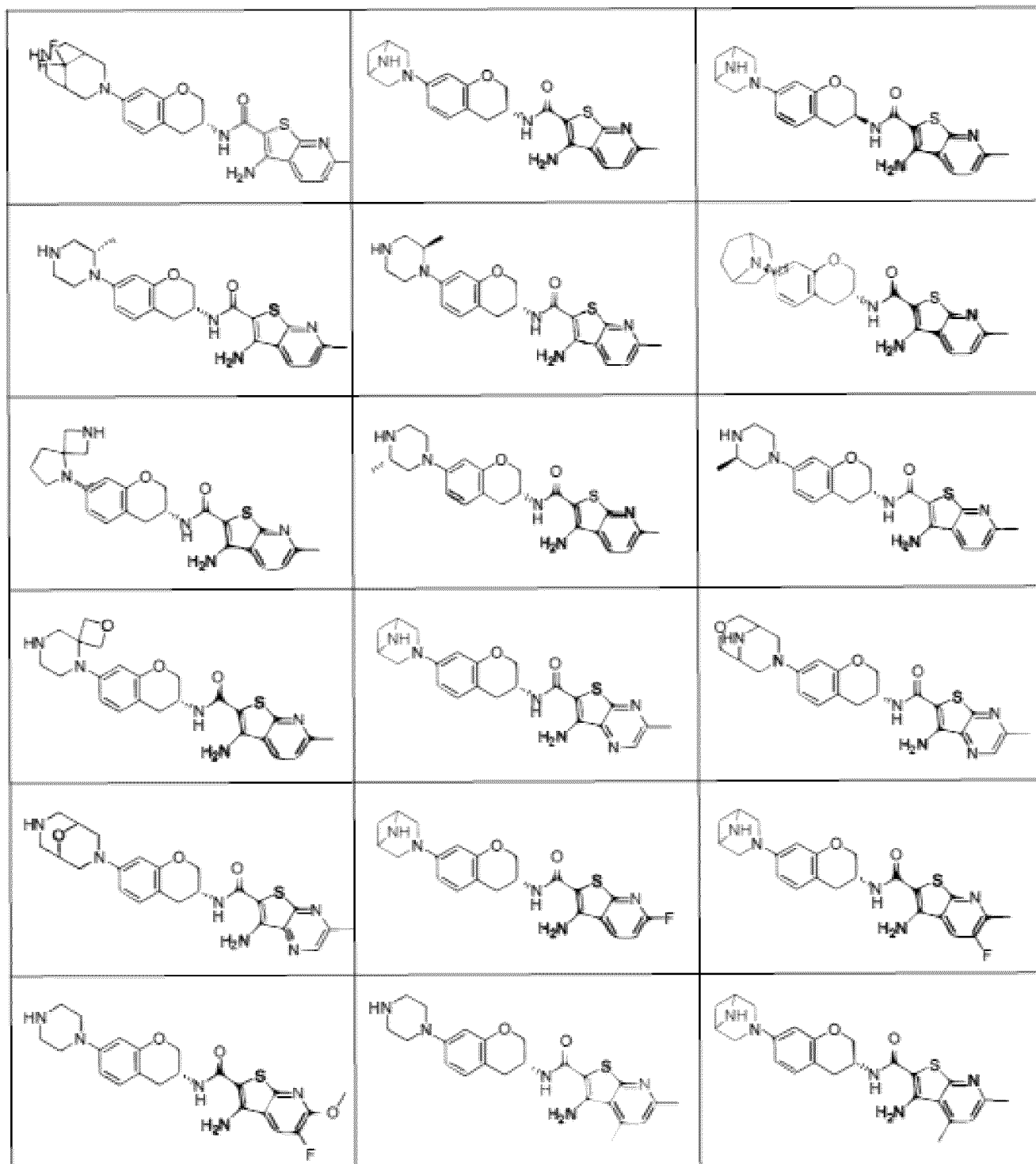
Фиг. 1  
Таблица С



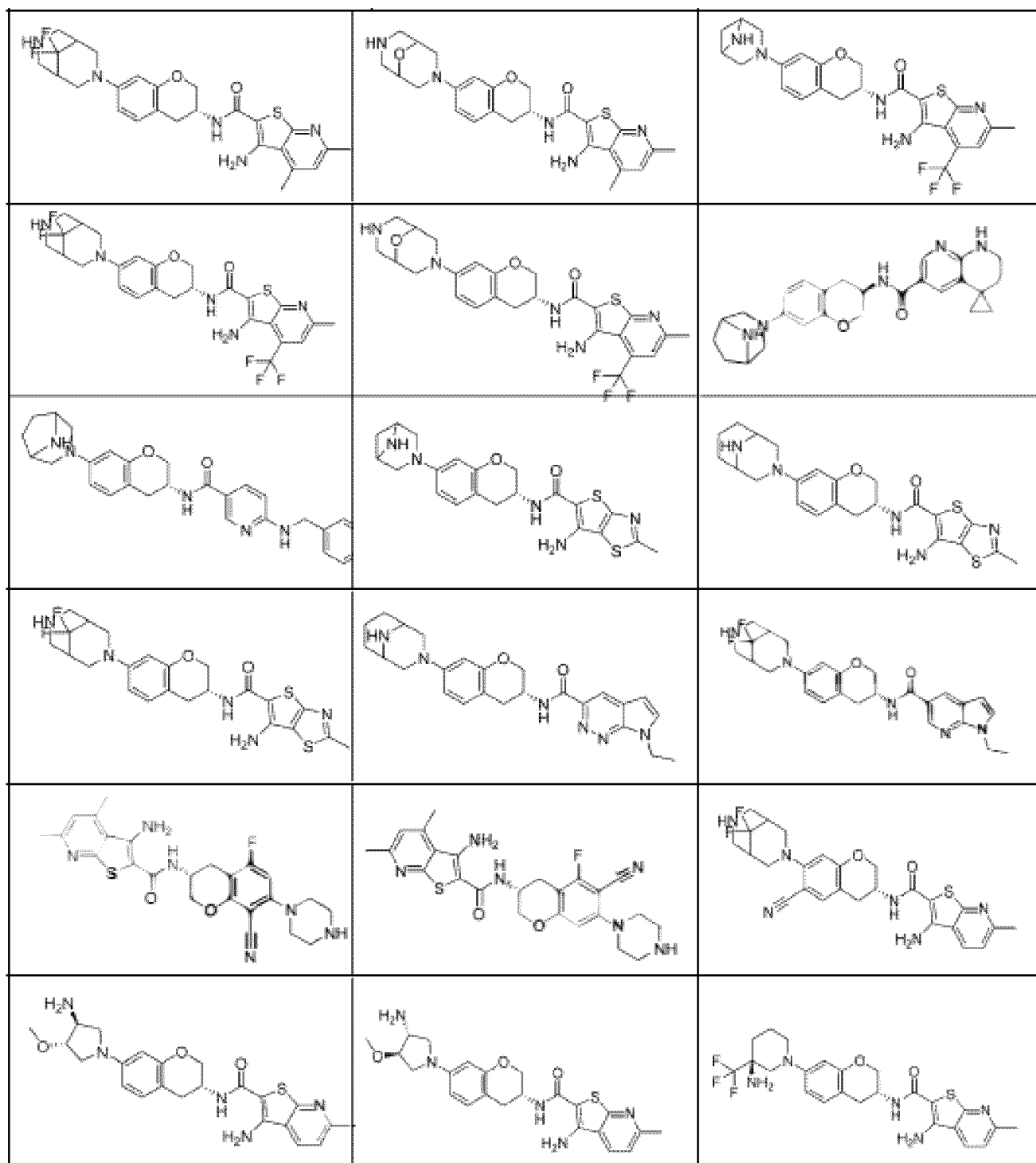
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |   |   |
|---|---|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

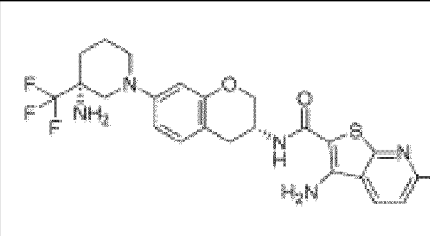
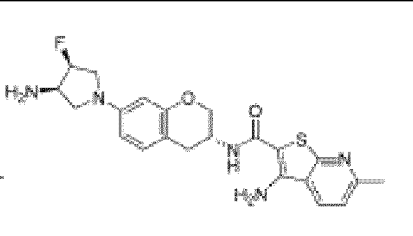
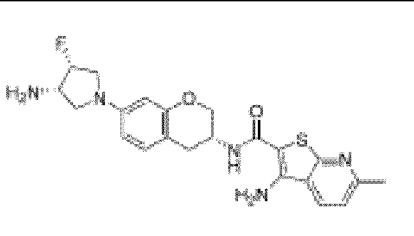
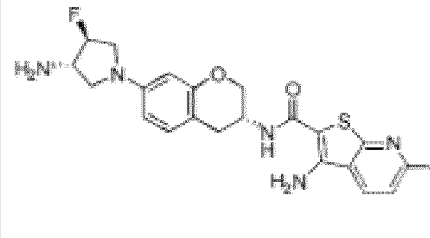
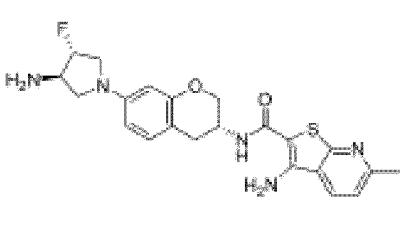
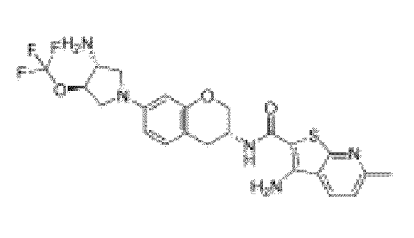
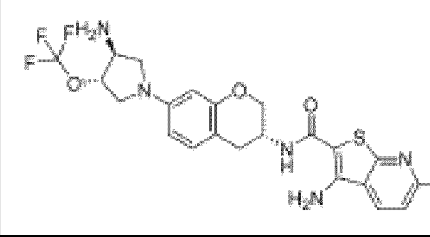
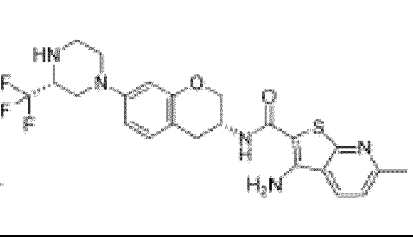
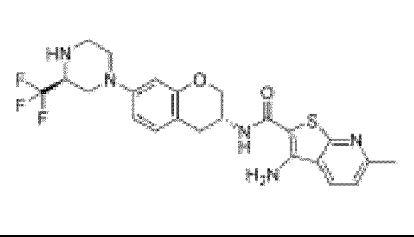
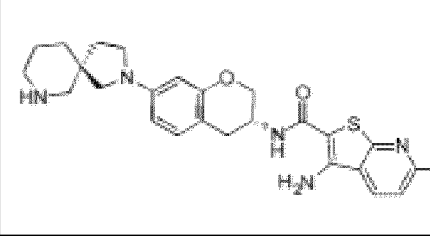
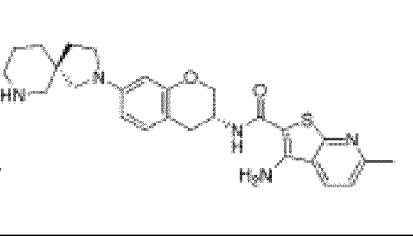
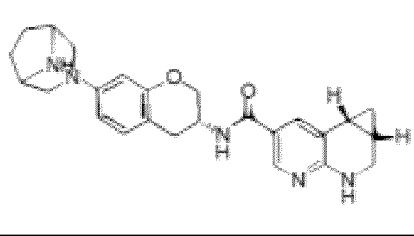
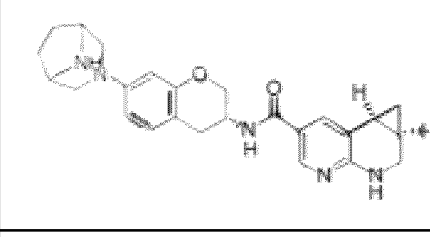
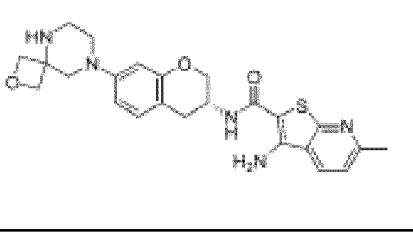
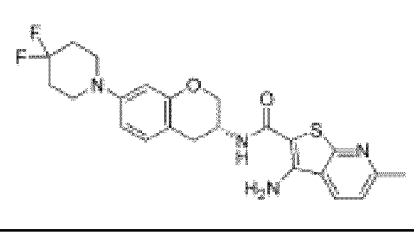
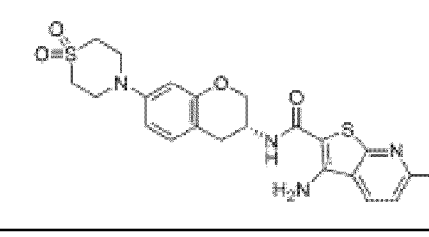
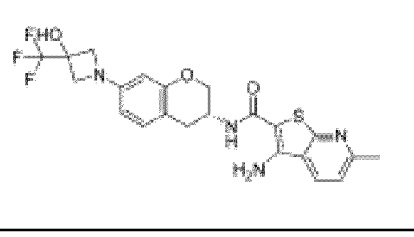
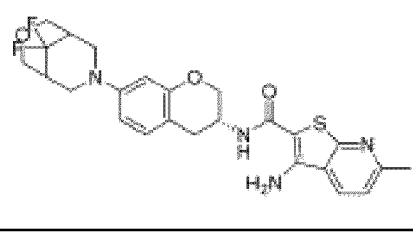
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)



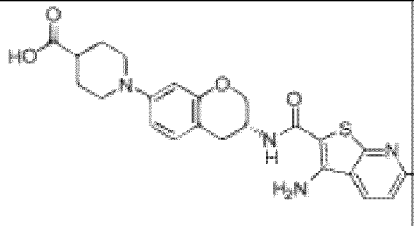
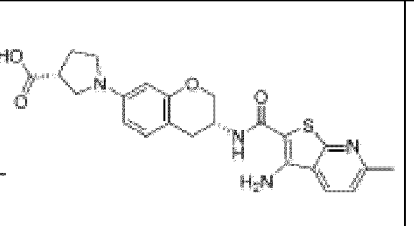
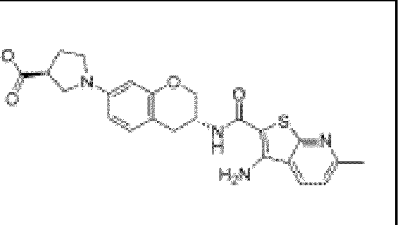
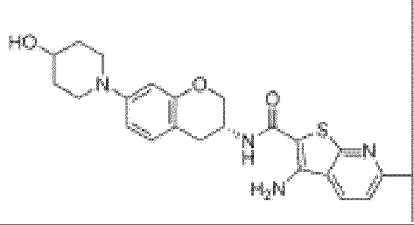
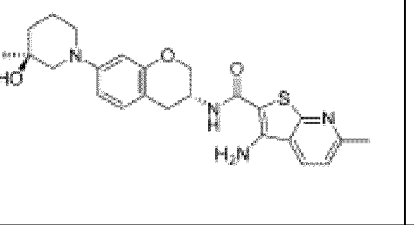
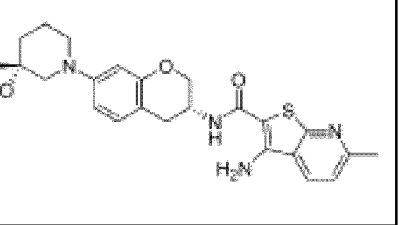
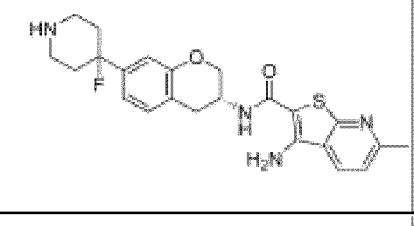
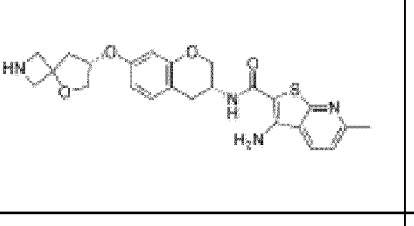
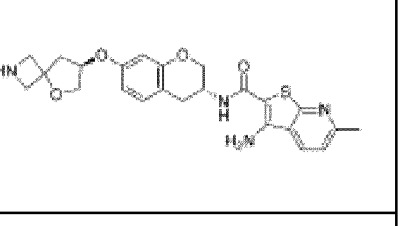
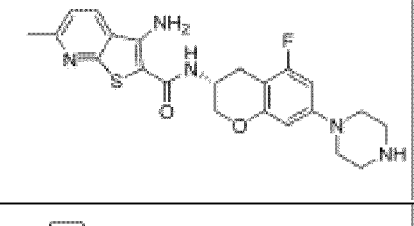
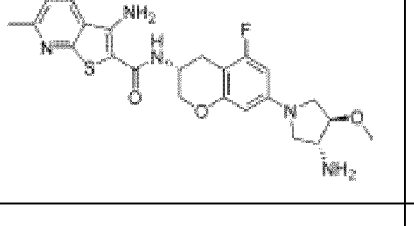
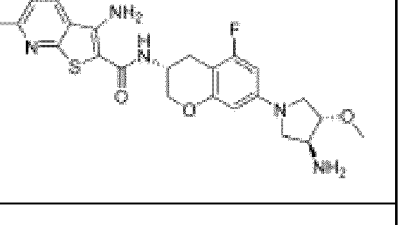
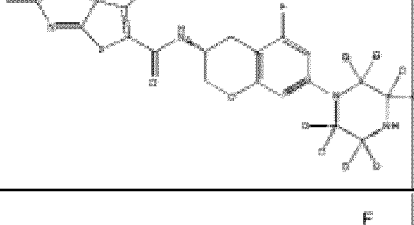
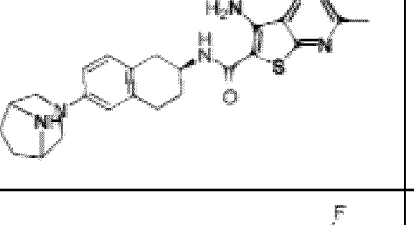
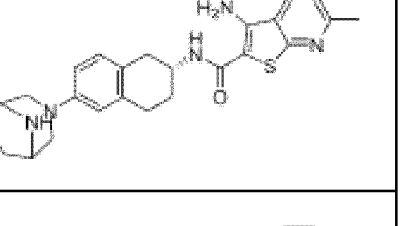
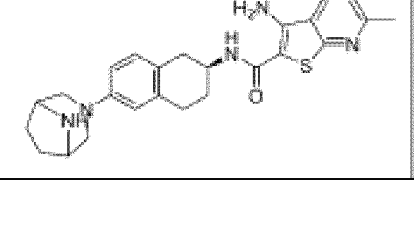
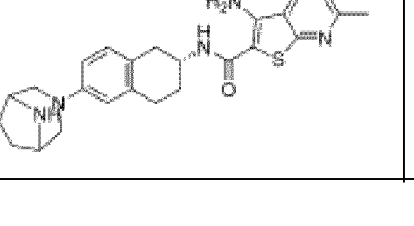
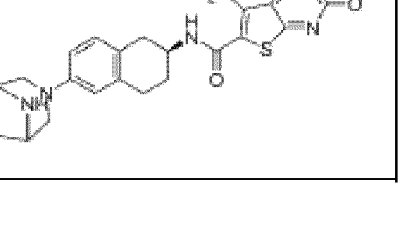
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)



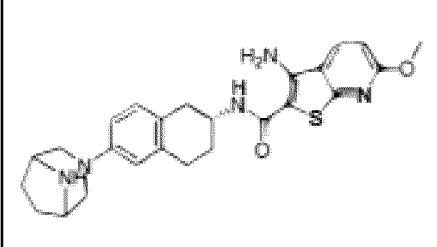
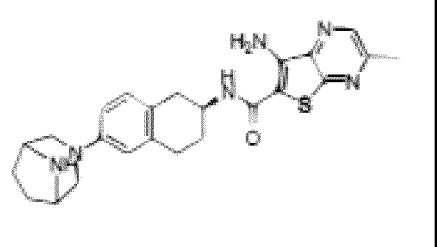
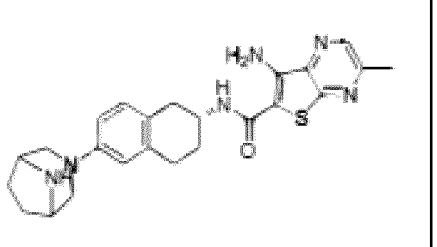
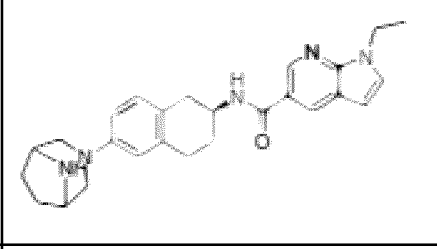
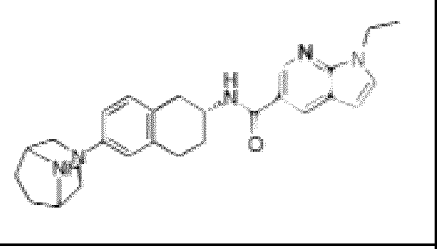
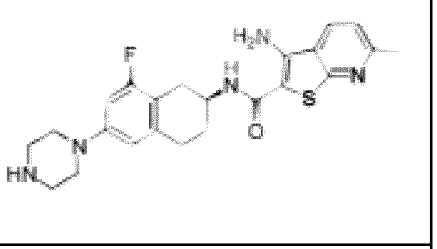
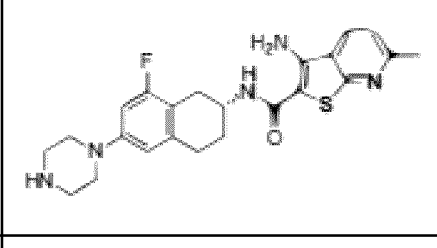
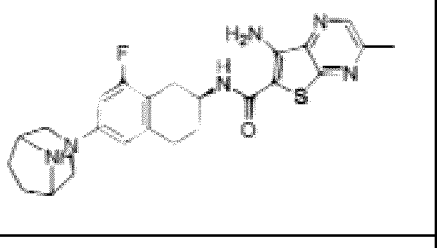
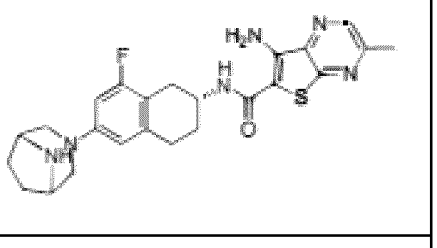
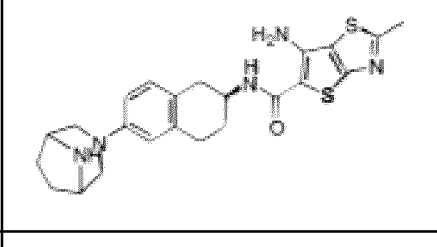
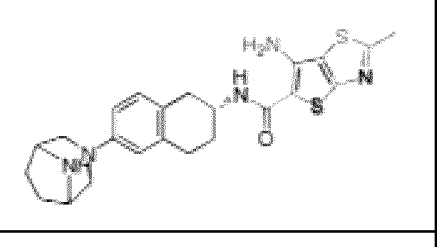
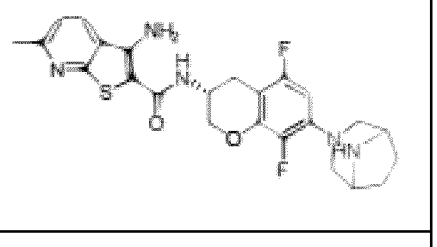
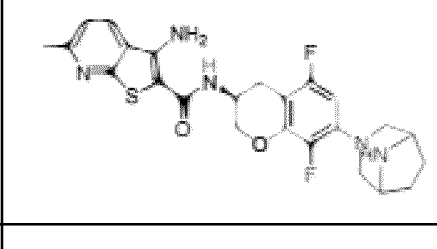
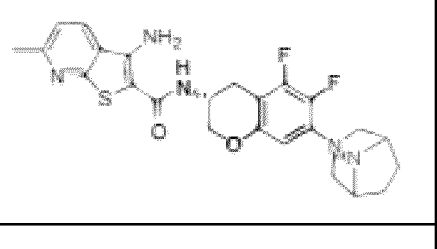
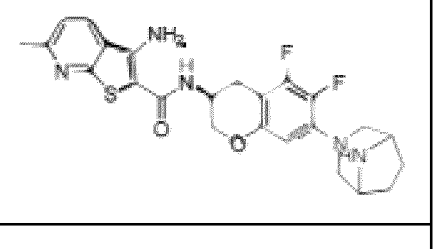
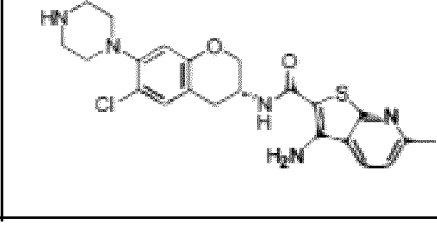
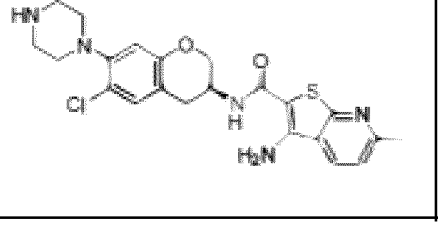
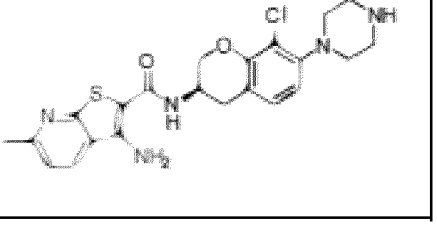
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

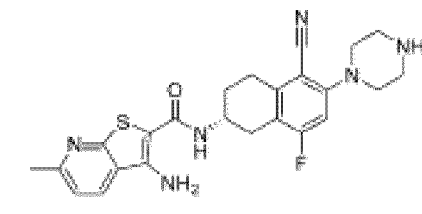
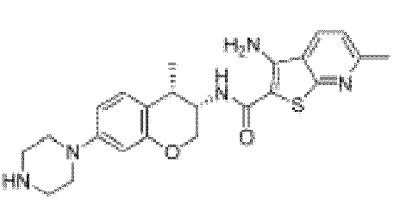
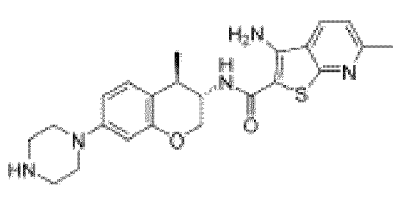
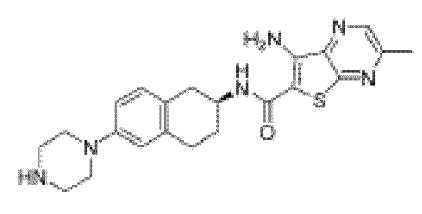
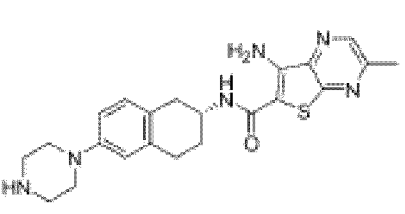
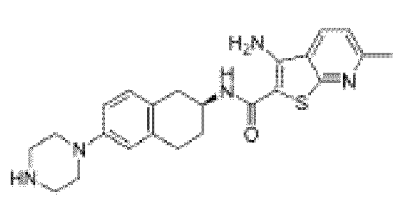
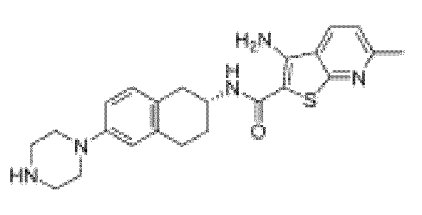
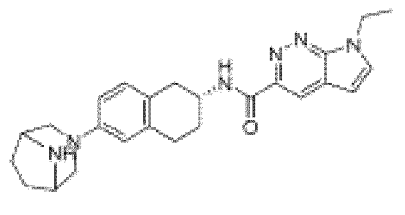
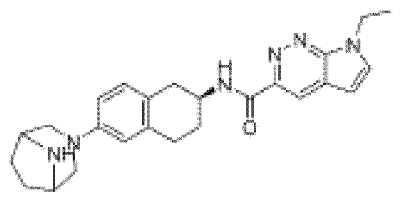
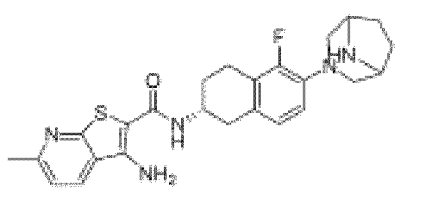
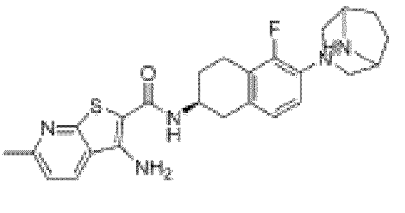
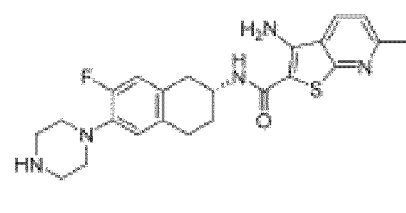
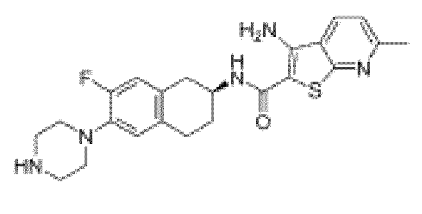
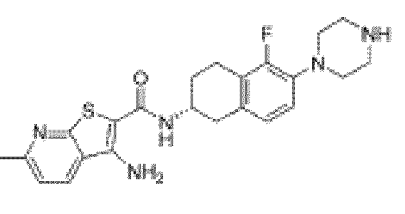
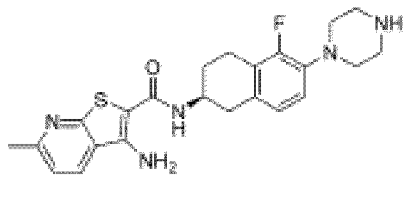
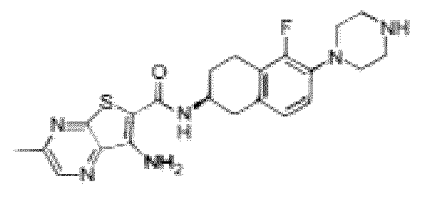
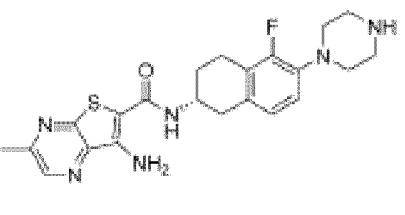
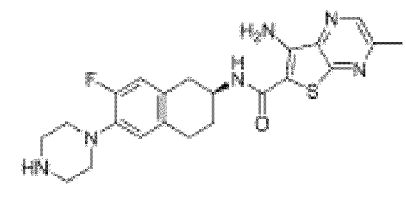
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

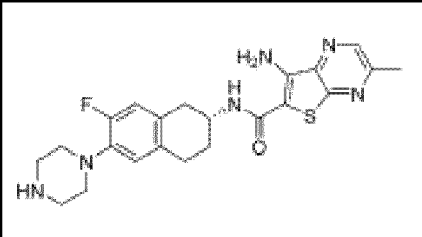
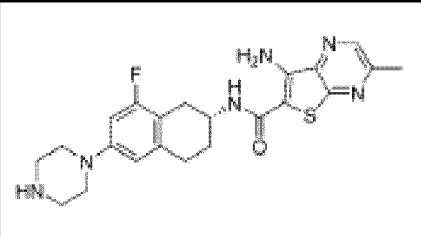
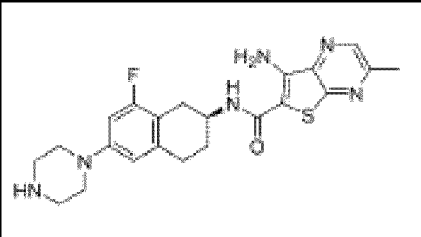
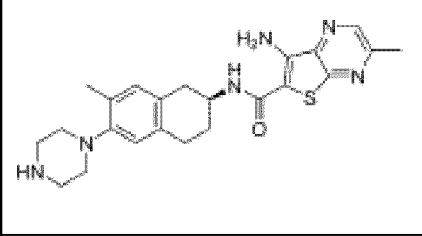
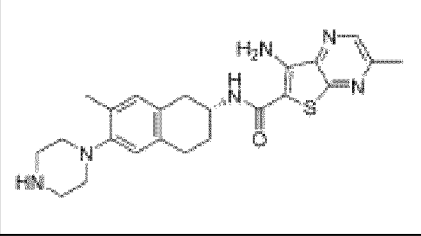
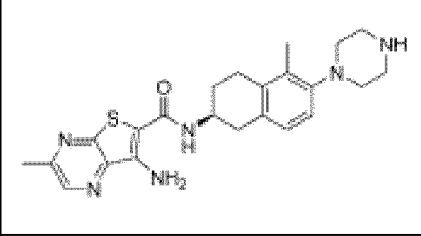
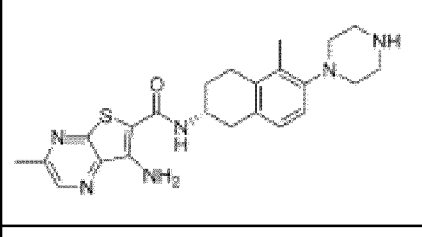
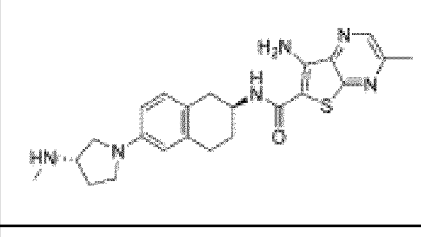
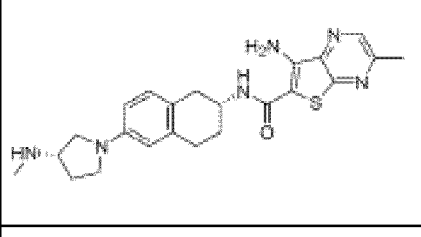
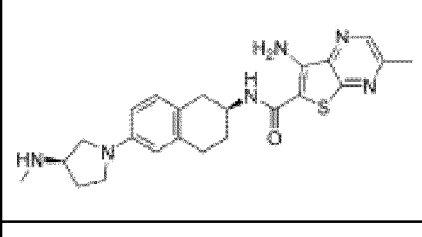
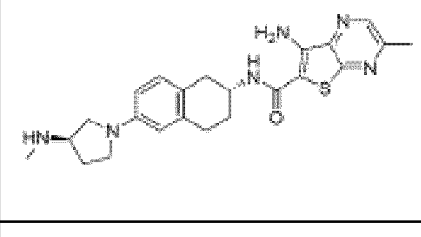
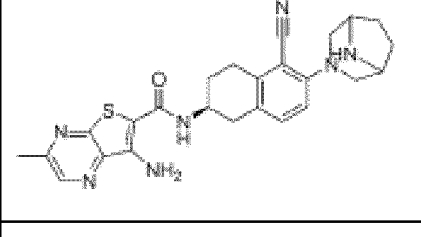
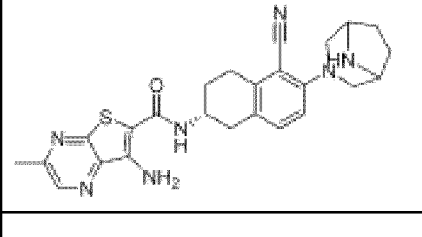
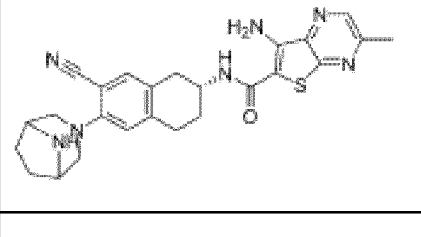
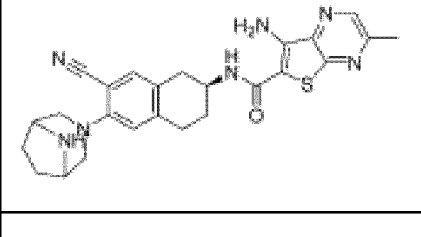
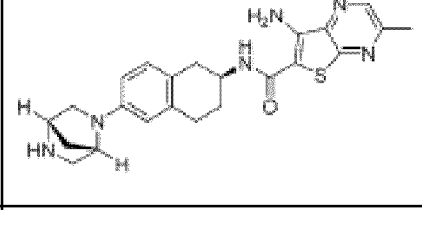
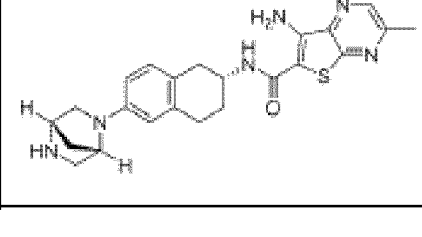
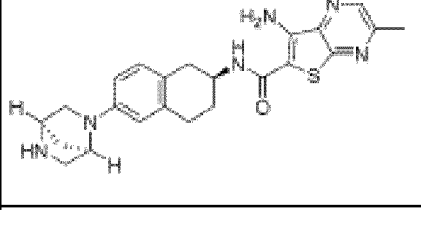
Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

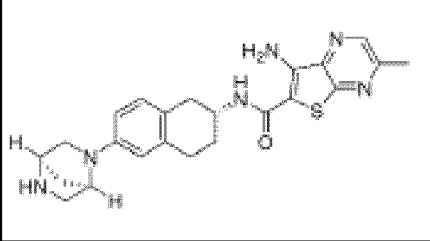
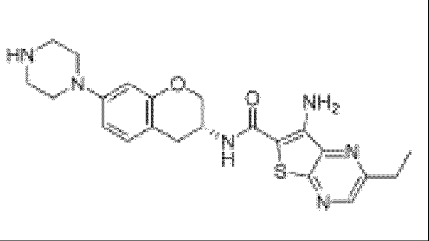
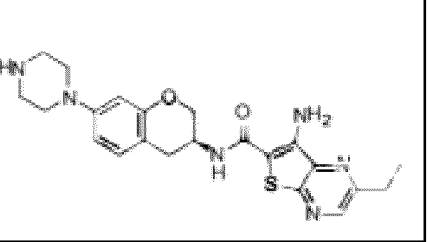
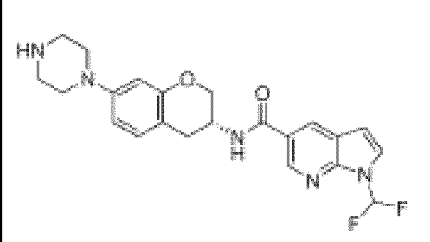
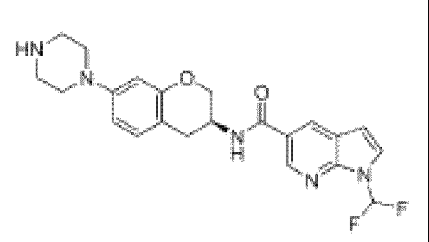
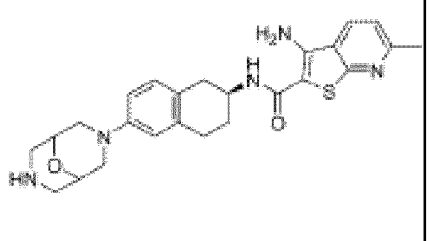
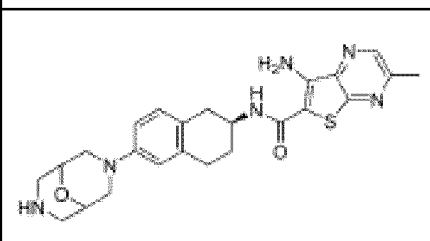
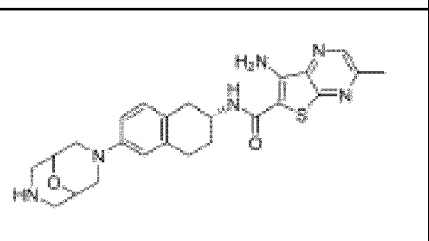
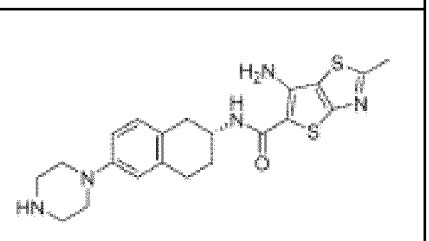
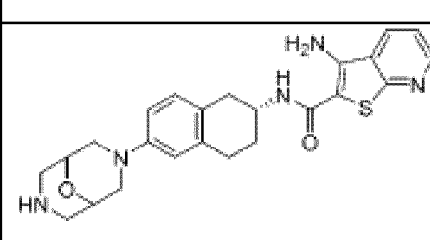
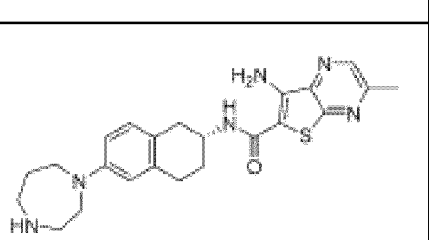
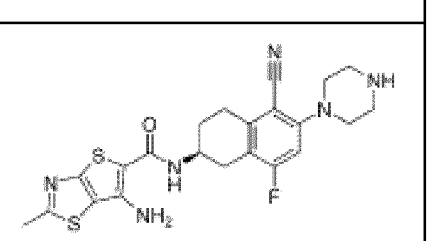
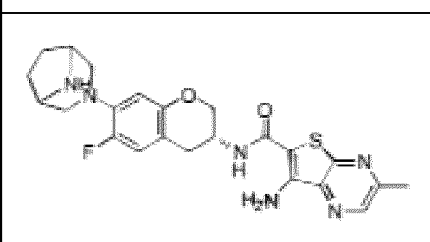
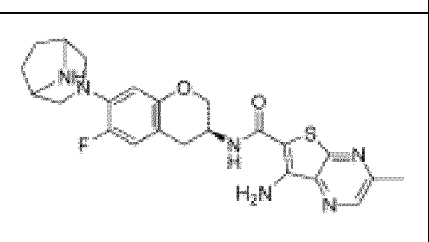
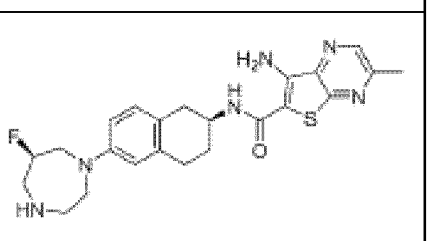


Фиг. 1 (продолжение)

Таблица С (продолжение)

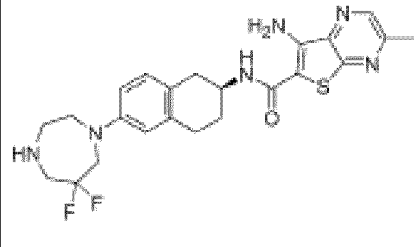
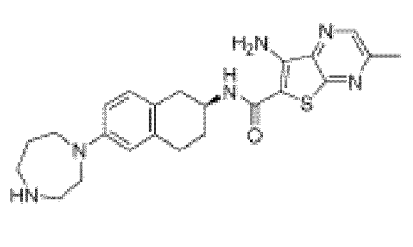
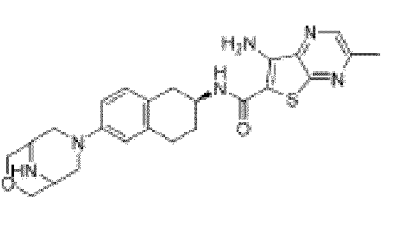
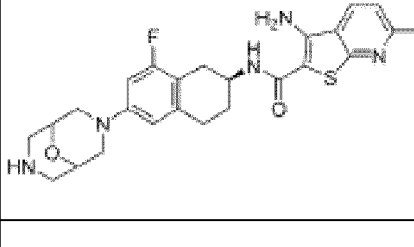
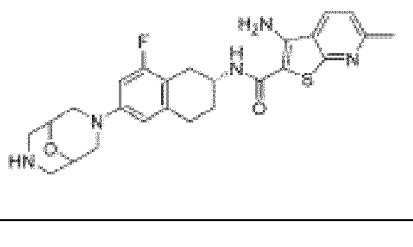
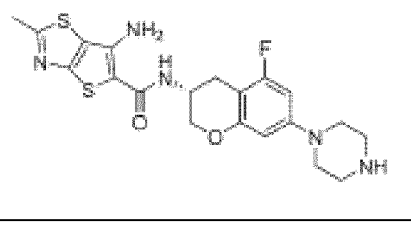
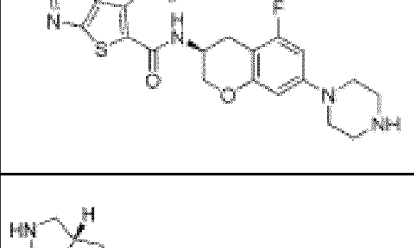
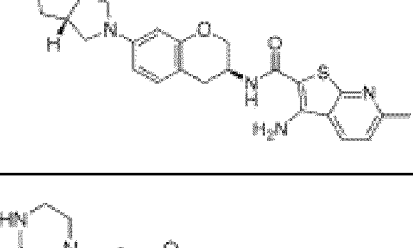
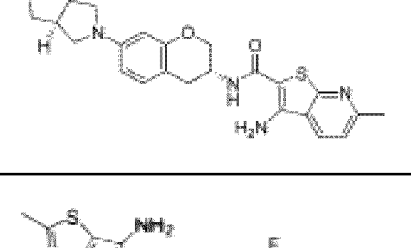
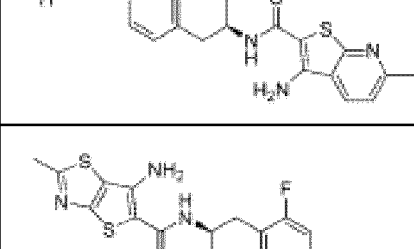
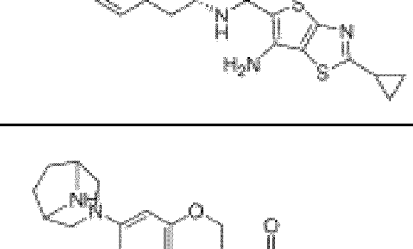
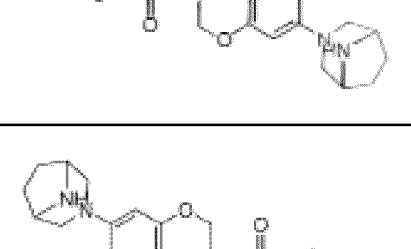
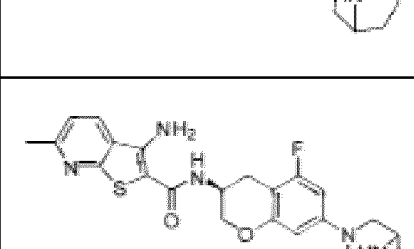
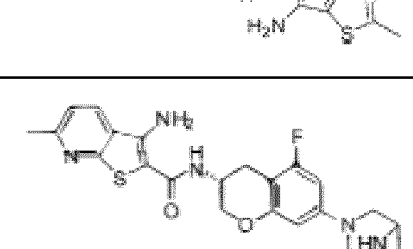
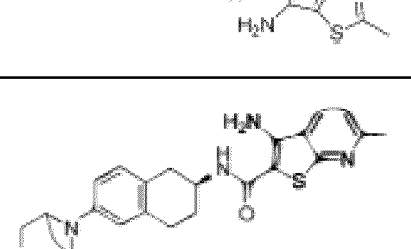
|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

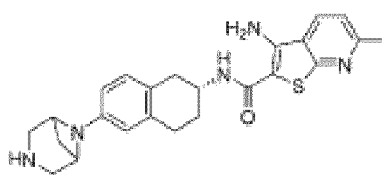
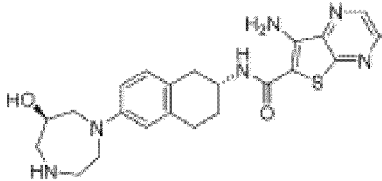
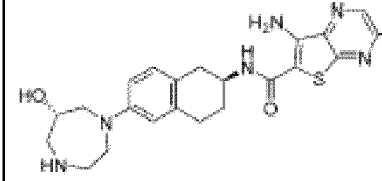
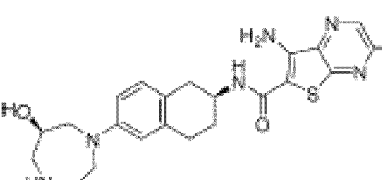
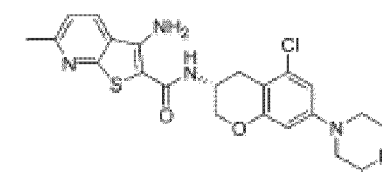
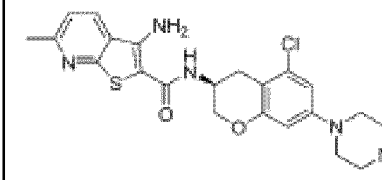
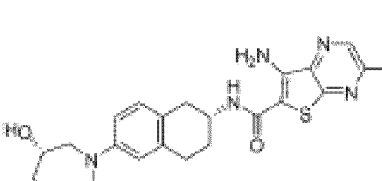
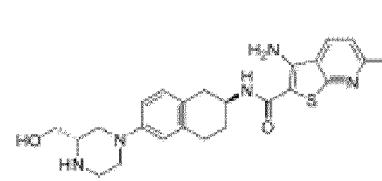
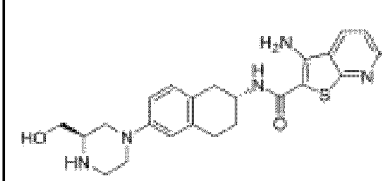
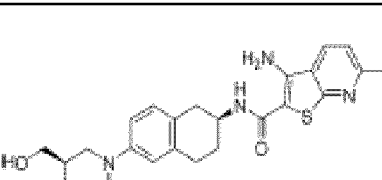
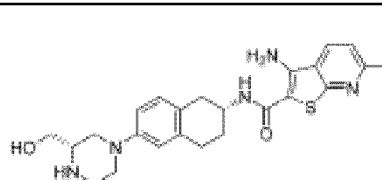
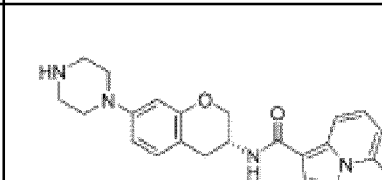
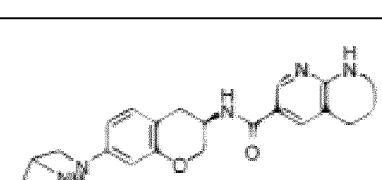
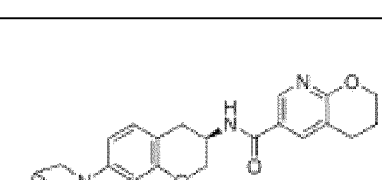
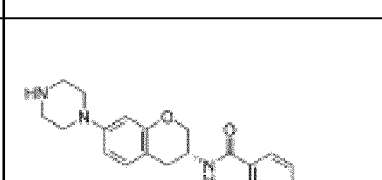
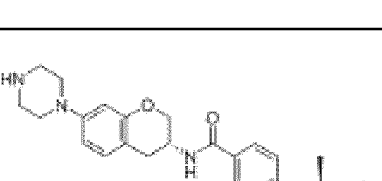
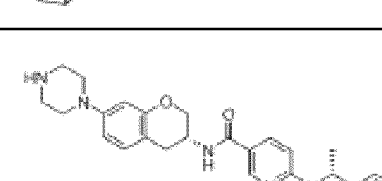
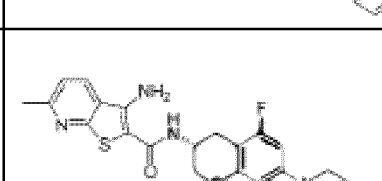
|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)

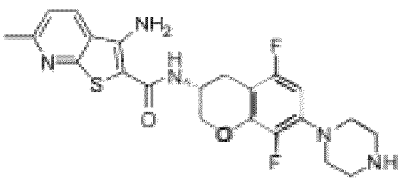
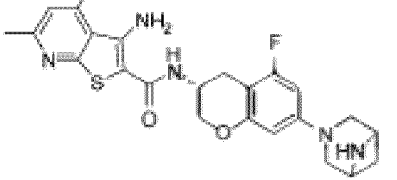
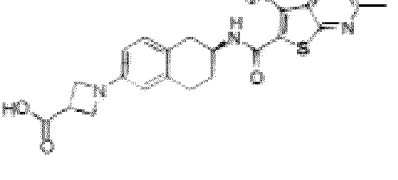
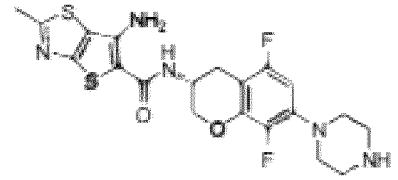
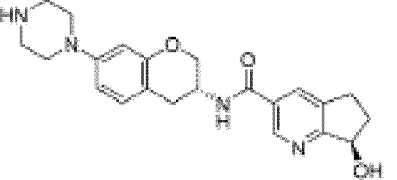
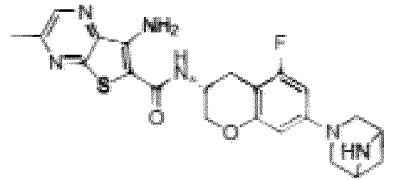
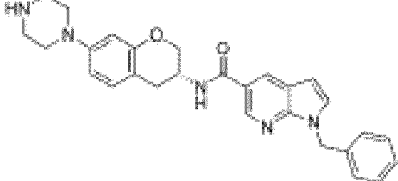
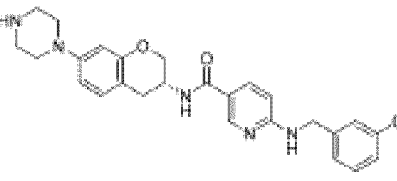
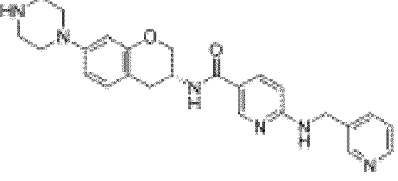
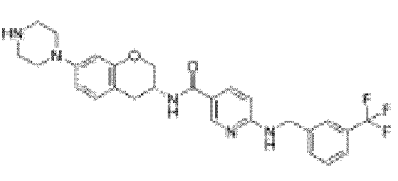
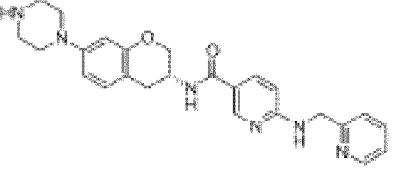
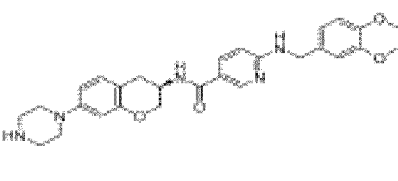
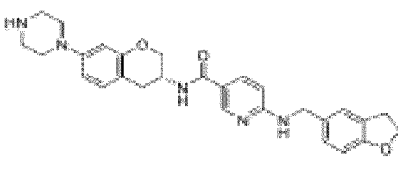
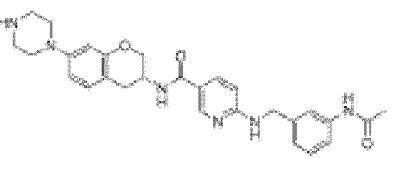
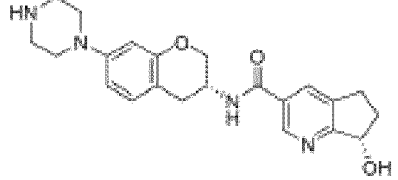
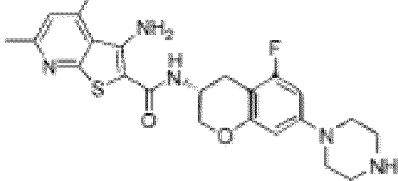
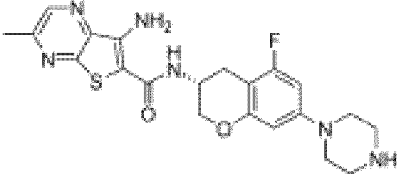
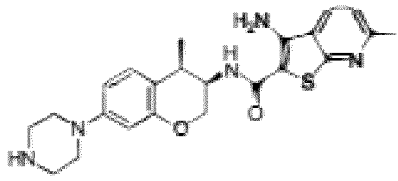
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

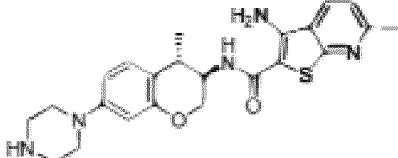
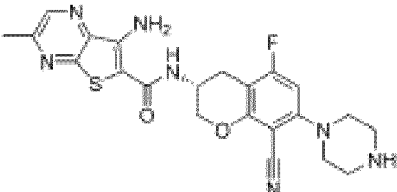
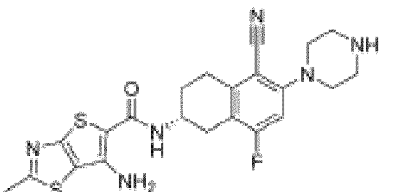
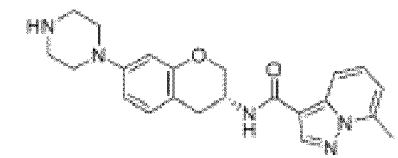
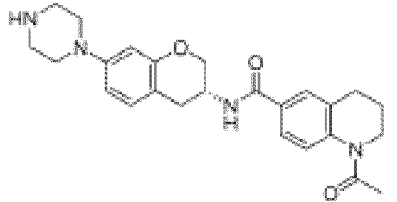
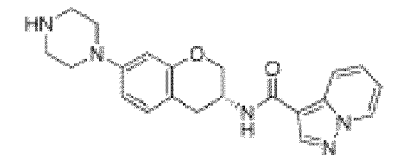
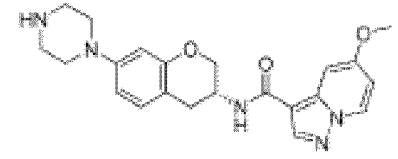
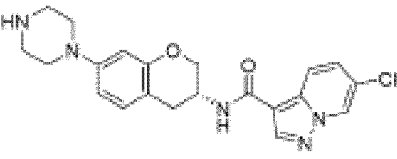
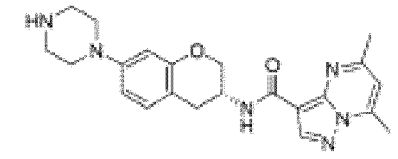
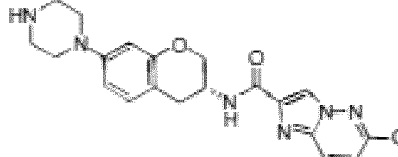
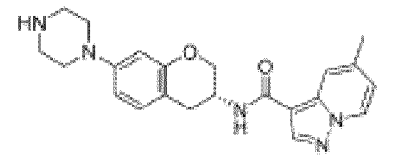
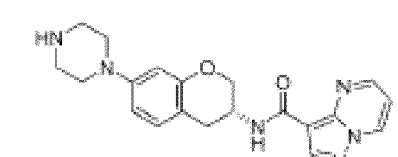
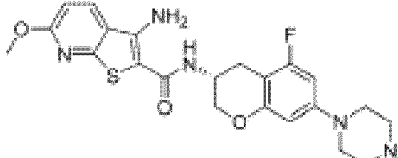
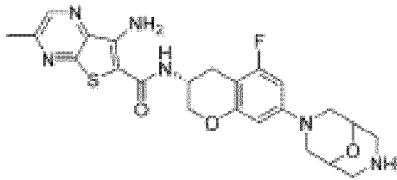
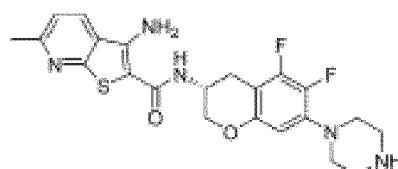
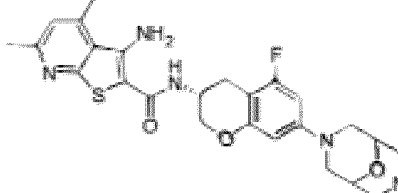
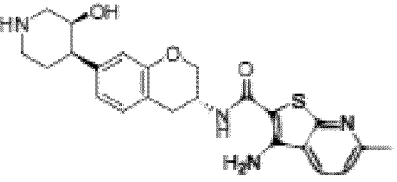
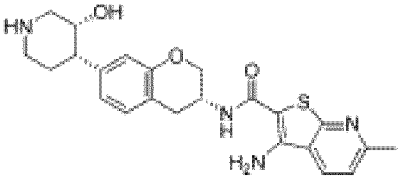
|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)

Таблица С (продолжение)

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Фиг. 1 (продолжение)  
Таблица С (продолжение)

|  |  |          |
|--|--|----------|
|  |  |          |
|  |  |          |
|  |  |          |
|  |  |          |
|  |  | (Пустой) |



Фиг. 2

