

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291160 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.12

(22) Дата подачи заявки  
2020.12.18

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

---

(31) 62/951,221; 63/064,502

(32) 2019.12.20; 2020.08.12

(33) US

(86) PCT/IB2020/062227

(87) WO 2021/124279 2021.06.24

(71) Заявитель:  
НУЭВОЛЮШН А/С (DK)

(72) Изобретатель:

Шрёдер Глад Санне, Сарвари Ян,  
Гуляев Алекс Хаар, Франч Томас,  
Нильсен Сёрен Дженсби, Стаси  
Луиджи Пьеро (DK), Эрра Сола  
Монтсеррат, Табоада Мартинез  
Лорена, Талтавулл Молл Джоан,  
Катурла Хавалойес Хуан Франсиско,  
Паджес Сантакана Луис Микель  
(ES)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,  
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) Раскрыты соединения, активные в отношении ядерных рецепторов, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и применение этих соединений в терапии.

A1

202291160

202291160

A1

## СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно § 119 (e) 35 U.S.C. относительно предварительной заявки на патент США № 62/951221, поданной 20 декабря 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 63/064502, поданной 12 августа 2020 г., раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### Область техники

Аспекты и варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к соединениям, активным в отношении ядерных рецепторов, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения воспалительных, метаболических, онкологических и аутоиммунных заболеваний или нарушений с применением этих соединений.

### Уровень техники

Ядерные рецепторы являются семейством транскрипционных факторов, задействованных в регуляции физиологических функций, таких как дифференцировка клеток, эмбриональное развитие и физиология органов. Ядерные рецепторы также были идентифицированы в качестве важных патологических регуляторов при заболеваниях, таких как рак, диабет и аутоиммунные нарушения.

Примеры ядерных рецепторов включают орфанные рецепторы, родственные ядерному рецептору ретиноевой кислоты (ROR). ROR содержат четыре основных домена: N-концевой домен A/B, ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и лиганд-связывающий домен. Считается, что связывание лигандов с лиганд-связывающим доменом вызывает конформационные изменения в домене, приводящие к последующим эффектам. Существуют различные изоформы, и такие изоформы отличаются только их N-концевым доменом A/B (Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling).

ROR предусматривают три представителя, а именно ROR-альфа (ROR $\alpha$  или RORa), ROR-бета (ROR $\beta$  или RORb) и ROR-гамма (ROR $\gamma$  или RORc).

ROR $\alpha$  экспрессируется во многих тканях, таких как клетки Пуркинье мозжечка, печень, тимус, скелетная мышца, кожа, легкое, жировая ткань и почка. ROR $\alpha$  регулирует развитие нервных клеток, метаболизм костей и атеросклероз (Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling). Кроме того, ROR $\alpha$  участвует в иммунных ответах, например, в регуляции экспрессии интерлейкина (IL) 17A в Т-хелперных (Th) клетках 17 и функционировании регуляторных Т-клеток (Treg) (Castro PLOS 2017; Malhotra 2018).

ROR $\beta$  проявляет ограниченный профиль экспрессии, ограниченный определенными участками головного мозга (кора головного мозга, таламус, гипоталамус и эпифиз), а также сетчаткой (Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling). ROR $\beta$  связан с эпилепсией и наряду с RORa также с биполярным заболеванием (Rudolf 2016; Lai 2015).

ROR $\gamma$  демонстрирует широкий профиль экспрессии и среди трех представителей был открыт позже всего. На сегодняшний день были задокументированы две разные изоформы белка: ROR $\gamma$ 1 и ROR $\gamma$ 2 (ROR $\gamma$ 2 также известен как ROR $\gamma$ t). В целом ROR $\gamma$  используют для описания ROR $\gamma$ 1 и/или ROR $\gamma$ t. ROR $\gamma$ 1 экспрессируется во многих тканях и преимущественно экспрессируется в почках, печени и скелетной мышце. Для сравнения, экспрессия ROR $\gamma$ t ограничена некоторыми типами клеток иммунной системы и лимфоидных органов, таких как тимус и вторичные лимфоидные ткани (Hirose 1994; Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling).

Было идентифицировано, что ROR $\gamma$ t является ключевым регулятором дифференцировки клеток Th17 и выработки IL-17  $\gamma\delta$ -Т-клетками, клетками Th17, цитотоксическими Т-клетками (Тс) 17 и клетками типа 3 врожденных лимфоидных клеток (ILC3) (Gaffen 2014). Клетки Th17 являются подгруппой Т-хелперных клеток, которые вырабатывают преимущественно цитокины IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 (Castro PLOS 2017). Т-клетки, лишённые ROR $\gamma$ t, не способны дифференцироваться в клетки Th17 даже в Th17-поляризирующих условиях культивирования, в то время как сверхэкспрессия ROR $\gamma$ t в наивных CD4+ Т-клетках была достаточной для ускорения экспрессии Th17-связанных цитокинов и хемокинов (Gaffen 2014, Nat Rev Immunol; Yang 2014, Trend Pharmacol Sci). IL-23 является важнейшей контрольной точкой в образовании, поддержке и активации патогенных клеток Th17. В ответ на сигналы IL-23 ROR $\gamma$ t взаимодействует с системой транскрипционных факторов (STAT3, IRF4 и BATF) для инициации программы полной дифференцировки клеток Th17 (Gaffen 2014, Nat Rev Immunol).

Было показано, что клетки Th17 и иммунный ответ с участием IL-17 ассоциированы с патологией многих воспалительных и аутоиммунных нарушений у человека. Разрабатываются терапевтические стратегии, которые обеспечивают целенаправленное воздействие на сигнальную ось IL-23–IL-17, для многих аутоиммунных заболеваний, и было продемонстрировано, что некоторые из них уже демонстрируют клиническую эффективность при некоторых заболеваниях (Patel 2015; Krueger 2018 Exp Dermatol).

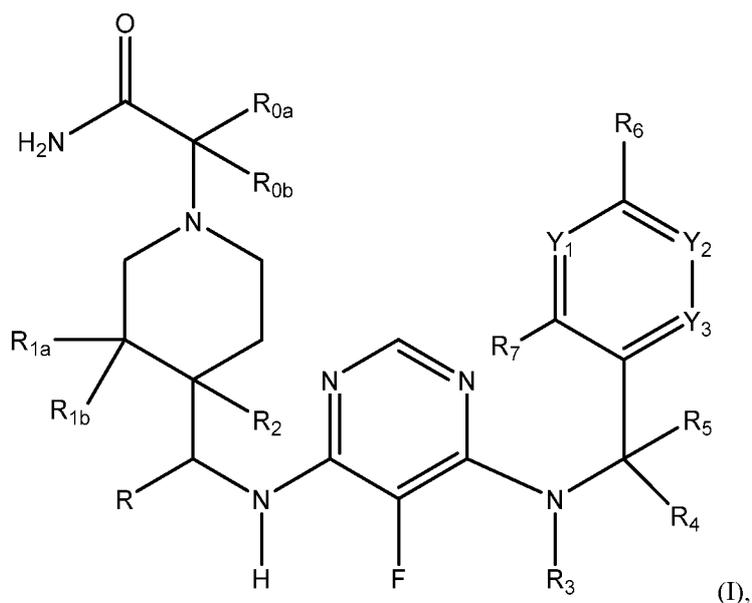
Таким образом, существуют доказательства, что ROR $\alpha$ , ROR $\beta$  и ROR $\gamma$  играют роль в патогенезе многих заболеваний.

Было бы желательно обеспечить соединения, которые модулируют активность ROR $\alpha$  и/или ROR $\gamma$ , для применения в лечении воспалительных, метаболических и аутоиммунных заболеваний.

В WO 2016020288 и WO 2016020295 описаны соединения, которые модулируют активность или рецепторы ROR-гамма. Однако все еще существует потребность в эффективных модуляторах ROR-гамма, характеризующихся улучшенными физико-химическими свойствами.

### Сущность изобретения

В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, где:

$Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо представляют собой N или CR<sub>8</sub>;

R выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила;

$R_{0a}$  и  $R_{0b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила, CN, замещенного или незамещенного гетероалициклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, amino,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила;

$R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, amino, циано, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)NH_2$ ,  $C(=O)O-C_{1-4}$ алкила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ алкилен- $C_{1-4}$ алкокси, замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила и замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ циклоалкенила;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил, или  $R_4$  и  $R_5$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-4}$ циклоалкила;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый  $R_8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

при замещении гетероалициклил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси и галогена, и

при замещении гетероарил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, циано, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, и

при замещении циклоалкил или циклоалкенил замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила и галогена.

В одном аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или стереоизомера формулы (I) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера формулы (I), или фармацевтические

композиции на их основе для применения в лечении и/или предупреждении заболевания или нарушения или их симптома, выбранных из группы, состоящей из астмы, акне, хронической обструктивной болезни легких (COPD), бронхита, атеросклероза, инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и увеит, спру и пищевую аллергию, атопического дерматита, красного плоского лишая, муковисцидоза, отторжения аллотрансплантата легкого, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, видов ихтиоза, буллезных заболеваний, гнойного гидраденита, стеатоза, стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), красной волчанки, болезни Хашимото, панкреатита, аутоиммунного диабета, аутоиммунного заболевания глаз, язвенного колита, колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника (IBD), воспалительного синдрома кишечника (IBS), синдрома Шегрена, неврита зрительного нерва, диабета I типа, оптиконевромиелимита, тяжелой миастении, синдрома Гийена-Барре, болезни Грейвса, склерита, ожирения, резистентности к инсулину, вызываемой ожирением, диабета II типа и рака.

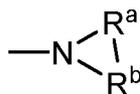
Кроме того, преимущественные признаки различных вариантов осуществления определены в зависимых пунктах формулы изобретения и в нижеследующем подробном описании.

#### **Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления**

##### *Определения*

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки на патенты, опубликованные заявки на патенты и другие публикации, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае, если существует несколько определений термина в данном документе, преимуществом обладают термины, приведенные в данном разделе, если не указано иное.

Как используется в данном документе, любая(-ые) группа(-ы) "R", такая(-ие) как без ограничения R, R<sub>0a</sub>, R<sub>0b</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</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>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, представляет(-ют) собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Примеры групп R включают без ограничения водород, гидроксид, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил и гетероалициклил. Если две группы "R" являются ковалентно связанными с одним и тем же атомом или со смежными атомами, то они могут быть "взяты вместе" или "объединены", как определено в данном документе, с образованием циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группы. Например, без ограничения, если указано, что R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> из группы NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> "взяты вместе" или "объединены", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом по их концевым атомам с образованием кольца, которое содержит азот:



Специалист в данной области техники легко поймет, что любая указанная группа, раскрытая в данном документе, может содержать, помимо предусмотренного(-ых) в R-группе, дополнительный(-е) атом(-ы) водорода, который(-е) представляет(-ют) собой водород, присоединенный к группе.

Во всех случаях, если группа описана как "незамещенная или замещенная", при замещении заместитель(-и) (который(-е) может(могут) присутствовать один или несколько раз, например, 1, 2, 3 или 4

раза) независимо выбран(-ы) из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкоксид, арилоксид, ацил, сложного эфира, O-карбоксид, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонил, галогеналкил, гидроксилалкил, галогеналкоксид, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо и амин, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. Если заместитель при группе считается "замещенным", то сам заместитель замещен одним или несколькими из указанных заместителей. Если упомянутый заместитель является замещенным, это означает, что один или несколько атомов водорода при упомянутом заместителе могут быть заменены на группу(-ы), отдельно и независимо выбранную(-ые) из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкоксид, арилоксид, ацил, сложного эфира, O-карбоксид, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонил, галогеналкил, гидроксилалкил, галогеналкоксид, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо и амин, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеупомянутых заместителей, известны специалисту в данной области техники, и их можно найти в источнике Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, который настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемые в данном документе выражения "от C<sub>m</sub> до C<sub>n</sub>", "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>" или "C<sub>m-n</sub>", в которых "m" и "n" представляют собой целые числа, относятся к количеству атомов углерода в соответствующей группе. То есть группа может содержать атомы углерода в количестве от "m" до "n" включительно. Таким образом, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, то есть CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- и (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Если "m" и "n" не обозначены применительно к группе, то следует предполагать наиболее широкий диапазон, описанный в этих определениях.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, которая полностью насыщена (без двойных или тройных связей). Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (во всех случаях, когда он встречается в данном документе, численный диапазон, такой как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. д., не более 20 атомов углерода включительно, хотя данное определение также охватывает случай применения термина "алкил", когда численный диапазон не обозначен). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, такой как "C<sub>1-6</sub>". Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил", "C<sub>1-4</sub>алкил" или сходными обозначениями. Только в качестве примера "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил" или "C<sub>1-4</sub>алкил" указывает на то, что в алкильной цепи присутствуют от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил и т. п. При замещении замещающая(-ие) группа(-ы) представляет(-ют) собой одну или несколько групп, отдельно и независимо выбранных из алкенила, алкинила,

циклоалкила, включая без ограничения циклопропил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, гетероаралкил, (гетероалициклил)алкил, гидроксид, оксо-, алкокси-, включая без ограничения метокси-, арилокси-, ацил-, сложный эфир-, O-карбоксо-, меркапто-, алкилтио-, арилтио-, циано-, галоген-, включая без ограничения фтор-, карбонил-, тиокарбонил-, C-амидо-, N-амидо-, S-сульфонамидо-, N-сульфонамидо-, нитро-, силил-, сульфенил-, сульфенил-, сульфонило-, галогеналкил-, гидроксидалкил-, галогеналкокси-, тригалогенметансульфонило-, тригалогенметансульфонамидо- и амино-, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенных производных.

Используемый в данном документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит в линейной или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько двойных связей. Если присутствует более одной двойной связи, то двойные связи могут быть сопряженными или несопряженными. Алкенильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (во всех случаях, когда он встречается в данном документе, численный диапазон, такой как "от 2 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "от 2 до 20 атомов углерода" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т. д., не более 20 атомов углерода включительно, хотя данное определение также охватывает случай применения термина "алкенил", когда численный диапазон не обозначен). При замещении замещающая(-ие) группа(-ы) представляет(-ют) собой одну или несколько групп, отдельно и независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид-, оксо-, алкокси-, меркапто-, алкилтио-, циано-, галогена-, нитро-, галогеналкила-, гидроксидалкила-, галогеналкокси- и амино-, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных.

Используемый в данном документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит в линейной или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько тройных связей. Алкинильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (во всех случаях, когда он встречается в данном документе, численный диапазон, такой как "от 2 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "от 2 до 20 атомов углерода" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т. д., не более 20 атомов углерода включительно, хотя данное определение также охватывает случай применения термина "алкинил", когда численный диапазон не обозначен). Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель(-и) может(могут) быть выбран(-ы) из таких же групп, раскрытых выше в отношении замещения алкенильной группы.

Используемая в данном документе приставка "гетеро-" может быть применена в отношении группы и относится к одному или нескольким атомам углерода и связанному(-ым) атому(-ам) водорода в присоединенной группе, который(-е) был(-и) независимо заменен(-ы) на одинаковые или разные гетероатомы, выбранные из азота, кислорода, фосфора и серы.

Используемый в данном документе термин "гетероалкил" как таковой или в комбинации с другим термином относится к линейной или разветвленной алкильной группе, состоящей из указанного количества атомов углерода, где один или несколько атомов углерода, например, 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и связанный(-е) атом(-ы) водорода был(-и) независимо заменен(-ы) на одинаковые или разные гетероатомы, выбранные из азота, кислорода и серы. Атом(-ы) углерода, подвергающийся(-ся) замене, может(могут) находиться посередине или на конце алкильной группы. Примеры гетероалкила включают C<sub>1-6</sub>-гетероалкил, где один или несколько атомов углерода были заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из

азота, кислорода и серы, примерами являются -S-алкил, -O-алкил, -NH-алкил, -алкилен-O-алкил и т. п. Гетероалкил может быть замещенным.

Используемый в данном документе термин "арил" относится к карбоциклическому (полностью углеродному) кольцу или двум или более конденсированным кольцам (кольцам, у которых общие два смежных атома углерода), которые характеризуются полностью делокализованной системой пи-электронов. В некоторых описанных в данном документе вариантах осуществления арильная группа представляет собой C<sub>1-10</sub>арил, который может быть замещенным или незамещенным. Примеры арильных групп включают без ограничения бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной. При замещении атомы водорода заменены на замещающую(-ие) группу(-ы), которая(-ые) представляет(-ют) собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацил, сложного эфира, O-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонил, галогеналкила, гидроксидалкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо и амино, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. При замещении заместители при арильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, в том числе циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной системой пи-электронов), в которой по меньшей мере один из атомов в кольцевой системе представляет собой гетероатом, то есть элемент, отличающийся от углерода, в том числе без ограничения азот, кислород и серу. В некоторых описанных в данном документе вариантах осуществления гетероарил включает без ограничения C<sub>6-10</sub>гетероарил, где от одного до четырех атомов углерода заменены одним – четырьмя гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры моноциклического "гетероарила" включают без ограничения фуран, тиофен, фталазин, пиррол, оксазол, оксадиазол, включая без ограничения 1,2,4-оксадиазол и 1,3,4-оксадиазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, включая без ограничения 1,2,4-триазол и 1,2,3-триазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, тетразол и триазин. Примеры полициклического "гетероарила" включают без ограничения хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, индол, пурины, бензофуран, бензотиофен, бензопираноны (например, кумарин, хромон и изокумарин). Гетероарил может быть замещенным. При замещении атомы водорода заменяются на замещающую(-ие) группу(-ы), которая(-ые) представляет(-ют) собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, включая без ограничения метил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, гетероаралкил, (гетероалициклил)алкил, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацил, сложный эфир, O-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силил, сульфенил, сульфенил, сульфонил, галогеналкил, гидроксидалкил, включая без ограничения 2-гидроксиэтил, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо и амино, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенных производных. При замещении заместители при гетероарильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, в том числе циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

"Аралкил" или "арилалкил" представляет собой арильную группу, присоединенную в качестве заместителя посредством алкиленовой группы. Алкиленовая и арильная группы аралкила могут быть замещенными. Примеры включают без ограничения бензил, замещенный бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"Гетероаралкил" или "гетероарилалкил" представляет собой гетероарильную группу, присоединенную в качестве заместителя посредством алкиленовой группы. Алкиленовая и гетероарильная группы гетероаралкила могут быть замещенными. Примеры включают без ограничения 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, пиразолилалкил и имидазолилалкил и их замещенные, а также бензоконденсированные аналоги. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"Алкилен" представляет собой прикрепляющую группу с линейной цепью, образующую связи для соединения молекулярных фрагментов посредством их концевых атомов углерода. Алкилен может содержать от 1 до 20 атомов углерода. Алкилен также может представлять собой алкилен среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, такой как "C<sub>1-6</sub>". Алкилен также может представлять собой низший алкилен, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкилен может быть обозначен как "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен", "C<sub>1-4</sub>алкилен" или сходными обозначениями. Неограничивающие примеры предусматривают метиленовую (-CH<sub>2</sub>-), этиленовую (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), пропиленовую (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и бутиленовую (-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-) группы. В случае метилена два соединенных фрагмента соединены с одним и тем же атомом углерода. Низшая алкиленовая группа может быть замещенной.

Используемый в данном документе термин "гетероалкилен" как таковой или в комбинации с другим термином относится к алкиленовой группе, состоящей из указанного количества атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода, например, 1, 2, 3 или 4 атома углерода, независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомы, выбранные из кислорода, серы и азота. Примеры гетероалкилена включают без ограничения -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и т. п.

Используемый в данном документе термин "алкилиден" относится к двухвалентной группе, такой как =CR'R", которая присоединена к одному атому углерода из другой группы, образуя двойную связь. Алкилиденные группы включают без ограничения метилиден (=CH<sub>2</sub>) и этилиден (=CHCH<sub>3</sub>). Используемый в данном документе термин "арилалкилиден" относится к алкилиденной группе, в которой либо R', либо R" представляют собой арильную группу. Алкилиденная группа может быть замещенной.

Используемый в данном документе термин "алкокси" относится к группе -OR, где R представляет собой алкил, например, метокси, этокси, н-пропокси, циклопропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, амокси, трет-амокси и т. п. Алкокси может быть замещенным.

Используемый в данном документе термин "алкилтио" относится к формуле -SR, где R представляет собой алкил, определенный выше, например, метилмеркапто, этилмеркапто, н-пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), н-бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто и т. п. Алкилтио может быть замещенным.

Используемые в данном документе термины "арилокси" и "арилтио" относятся к RO- и RS-, в которых R представляет собой арил, определенный выше, например, фенокси, нафталиноокси, азуленилокси, антраценилокси, нафталинилтио, фенилтио и т. п. Как арилокси, так и арилтио могут быть замещенными.

Используемый в данном документе термин "алкенилокси" относится к формуле  $-OR$ , где R представляет собой алкенил, определенный выше, например, винилокси, пропенилокси, н-бутенилокси, изобутенилокси, втор-пентенилокси, трет-пентенилокси и т. п. Алкенилокси может быть замещенным.

Используемый в данном документе термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, присоединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенным (без двойных связей) моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе. Если она состоит из двух или более колец, то кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковыми группами или спиро-соединения. Циклоалкильные группы могут варьироваться от  $C_3$  до  $C_{10}$ , например, от  $C_3$  до  $C_6$ . Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п. При замещении заместитель(-и) может(могут) быть независимо выбран(-ы) из алкила, включая без ограничения метил, или галогена, включая без ограничения фтор, или может(могут) быть выбран(-ы) из указанных выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители при циклоалкильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой, в том числе арил и гетероарил.

Используемый в данном документе термин "циклоалкенил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько двойных связей в кольце, хотя если они присутствуют в количестве более одной, то они не способны образовывать полностью делокализованную систему  $\pi$ -электронов в кольце (иначе группа представляла бы собой "арил", определенный в данном документе). Если она состоит из двух или более колец, то кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковыми группами или спиро-соединения. Циклоалкенильные группы могут варьироваться от  $C_3$  до  $C_{10}$ , например, от  $C_3$  до  $C_8$  или от  $C_5$  до  $C_{10}$ . Например,  $C_{3-8}$ циклоалкенил предусматривает  $C_{4-8}$ циклоалкенил,  $C_5$ - $C_8$ циклоалкенил или  $C_{6-8}$ циклоалкенил. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель(-и) может(могут) представлять собой алкил или быть выбран(-ы) из групп, раскрытых выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители при циклоалкенильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкенильной группой, в том числе арил и гетероарил.

Используемый в данном документе термин "циклоалкинил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько тройных связей в кольце. Если она состоит из двух или более колец, то кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковыми группами или спиро-соединения. Циклоалкинильные группы могут варьироваться от  $C_8$  до  $C_{12}$ . Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель(-и) может(могут) представлять собой алкил или быть выбран(-ы) из групп, раскрытых выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители при циклоалкинильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкинильной группой, в том числе арил и гетероарил.

Используемые в данном документе термины "гетероалициклическая группа" или "гетероалициклический" относятся к 3-18-членному кольцу, которое состоит из атомов углерода и из одного – пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероалициклические или гетероалициклические группы могут варьироваться от  $C_2$  до  $C_{10}$ , в некоторых вариантах осуществления они могут варьироваться от  $C_2$  до  $C_9$ , и в других вариантах осуществления они могут варьироваться от  $C_2$  до  $C_8$ . В

некоторых вариантах осуществления "гетероалициклическая группа" или "гетероалициклил" может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть соединена посредством конденсации, соединения мостиковыми группами или спиро-соединения, и атомы азота, углерода и серы в "гетероалициклической группе" или "гетероалициклиле" могут быть окисленными; азот может быть кватернизированным, и кольца также могут содержать одну или несколько двойных связей, при условии, что они не образуют полностью делокализованную систему пи-электронов во всех кольцах, примерами являются 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол, индолин, и 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, и бензо[d]оксазол-2(3H)-он. Гетероалициклильные группы могут быть незамещенными или замещенными. При замещении заместитель(-и) может(могут) представлять собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксо, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, галогеналкила, гидроксиалкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. Примеры таких "гетероалициклической группы" или "гетероалициклила" включают без ограничения азепинил, диоксоланил, имидазолинил, морфолинил, оксетанил, оксиранил, пиперидинил-N-оксид, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пиранил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, 2-оксопирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. При замещении заместители при гетероалициклильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с гетероалициклильной группой, в том числе арил и гетероарил.

"(Циклоалкил)алкил" представляет собой циклоалкильную группу, присоединенную в качестве заместителя посредством алкиленовой группы. Алкилен и циклоалкил (циклоалкил)алкила могут быть замещенными. Примеры включают без ограничения циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил и т. п. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"(Циклоалкенил)алкил" представляет собой циклоалкенильную группу, присоединенную в качестве заместителя посредством алкиленовой группы. Алкилен и циклоалкенил (циклоалкенил)алкила могут быть замещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"(Циклоалкинил)алкил" представляет собой циклоалкинильную группу, присоединенную в качестве заместителя посредством алкиленовой группы. Алкилен и циклоалкинил (циклоалкинил)алкила могут быть замещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в данном документе термин "галогено" или "галоген" относится к F (фтору), Cl (хлору), Br (бromу) или I (йоду).

Используемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены на галоген. Такие группы включают без ограничения хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1-дифторэтил, 2-фторэтил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным, и некоторые варианты

осуществления относятся к галогеналкилу среднего размера, содержащему от 1 до 10 атомов углерода, такому как C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

Используемый в данном документе термин "галогеналкокси" относится к RO-группе, в которой R представляет собой галогеналкильную группу. Такие группы включают без ограничения хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 1-хлор-2-фторметокси, 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным.

Используемый в данном документе термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены на гидроксильную группу. Такие группы включают без ограничения гидроксиметил, гидроксиэтил, включая без ограничения 2-гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксипентил, гидроксипентил и гидроксигексил. Гидроксиалкильная группа может быть замещенной или незамещенной, и некоторые варианты осуществления относятся к гидроксиалкилу среднего размера, содержащему от 1 до 10 атомов углерода, такому как C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил; при замещении заместители могут представлять собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, включая без ограничения фтор, и галогеналкила, включая без ограничения трифторметил; такие замещенные "гидроксиалкильные" группы включают без ограничения 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил и 1,1-дифтор-2-гидроксиэтил.

"О-карбоксигруппа" относится к группе "RC(=O)O-", в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил или (гетероалициклил)алкил, определенные в данном документе. О-карбоксигруппа может быть замещенной.

"С-карбоксигруппа" относится к группе "-C(=O)OR", в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. С-карбоксигруппа может быть замещенной.

"Тригалогенметансульфонильная" группа относится к группе "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-", где X представляет собой галоген.

Обозначенная пунктиром связь,  $\text{---}$ , представляет собой необязательную ненасыщенную связь между атомами, образующими связь. Эта связь может быть ненасыщенной (например, C=C, C=N, C=O) или насыщенной (например, C-C, C-N, C-O). Если обозначенная пунктиром связь присутствует в кольцевой системе, она может образовывать часть ароматической кольцевой системы.

Как используется в данном документе, связь, обозначенная прямой (не клиновидной) жирной или штриховой линией,  $\text{---}$  или  $\text{-----}$ , относится к относительной стереохимии, предусматривающей все возможные стереоизомеры по данному положению.

Как используется в данном документе и если не указано иное, связь, обозначенная клиновидной линией (жирной, штриховой или иной),  $\text{---}$ ,  $\text{<}$  или  $\text{-----}$ , относится к абсолютной стереохимии, относящейся к конкретному стереоизомеру, как изображено в данном положении.

"Нитрогруппа" относится к группе "-NO<sub>2</sub>".

"Цианогруппа" относится к группе "-CN".

Группа "цианато" относится к группе "-OCN".

Группа "изоцианато" относится к группе "-NCO".

Группа "тиоцианато" относится к группе "-SCN".

"Карбонильная" группа относится к группе "-C(=O)-".

"Тиокарбонильная" группа относится к группе "-C(=S)-".

"Оксогруппа" относится к группе "=O".

"Гидроксигруппа" или "гидроксильная" группа относится к группе "-ОН".

Группа "изотиоцианато" относится к группе "-NCS".

"Сульфинильная" группа относится к группе "-S(=O)-R", в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Сульфинил может быть замещенным.

"Сульфонильная" группа относится к группе "SO<sub>2</sub>R", в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Сульфонил может быть замещенным.

"S-сульфонамидогруппа" относится к группе "-SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>", в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо друг от друга могут быть такими же, как определено в отношении группы R, которая определена для О-карбоксии, или могут быть объединены с образованием кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкенила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероалициклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. S-сульфонамидогруппа может быть замещенной.

"N-сульфонамидогруппа" относится к группе "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)", в которой R и R<sub>A</sub> независимо друг от друга могут быть такими же, как определено в отношении группы R, которая определена для О-карбоксии. N-сульфонамидогруппа может быть замещенной.

"Тригалогенметансульфонамидогруппа" относится к группе "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>N(R)", где X представляет собой галоген, и R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Тригалогенметансульфонамидогруппа может быть замещенной.

"C-амидогруппа" относится к группе "-C(=O)NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>", в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо друг от друга могут быть такими же, как определено в отношении группы R, которая определена для О-карбоксии, или могут быть объединены с образованием кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкенила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, замещенного или незамещенного C<sub>3-8</sub>-циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероалициклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. C-амидогруппа может быть замещенной.

"N-амидогруппа" относится к группе "RC(=O)NR<sub>A</sub>", в которой R и R<sub>A</sub> независимо друг от друга могут быть такими же, как определено в отношении группы R, которая определена для О-карбоксии. N-амидогруппа может быть замещенной.

"Сложный эфир" относится к группе "-C(=O)OR", в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Сложный эфир может быть замещенным.

Низший алкоксиалкил относится к алкоксигруппе, присоединенной посредством низшей алкиленовой группы. Низший алкоксиалкил может быть замещенным.

"Амин" или "амино" относятся к "RNH<sub>2</sub>" (первичному амину), "R<sub>2</sub>NH" (вторичному амину), "R<sub>3</sub>N" (третичному амину). Аминогруппа может быть замещенной.

Низший аминокалкил относится к аминокгруппе, присоединенной посредством низшей алкиленовой группы. Низший аминокалкил может быть замещенным.

Любую незамещенную или монозамещенную аминокгруппу в соединении в данном документе можно превратить в амид, любую гидроксильную группу можно превратить в сложный эфир и любую карбоксильную группу можно превратить либо в амид, либо в сложный эфир с применением методик, хорошо известных специалистам в данной области техники (см., например, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

Используемые в данном документе сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений употребляются в соответствии, если не указано иное, с их общепринятым применением, признанными сокращениями или рекомендациями комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

#### Перечень сокращений

DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
MeOH	метанол
EtOH	этанол
THF	тетрагидрофуран
DCM	дихлорметан, метиленхлорид
DCE	1,2-дихлорэтан
LRMS	масс-спектрометрия низкого разрешения
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
Преп. HPLC	препаративная жидкостная хроматография высокого давления
ч	час
мин	минуты
EA	этилацетат
EDC·HCl	хлорид 3-((этилимино)метиленамино)- <i>N,N</i> -диметилпропан-1-аминия
DIEA	диизопропилэтиламин
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
HCl	хлористоводородная кислота, хлорид водорода
HOBT	гидрат 1-гидроксibenзотриазола
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний-3-оксида
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DAST	трифторид (диэтиламино)серы
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DMP	перйодинан Десса-Мартина, 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3-(1 <i>H</i> )-он
TBAF	тригидрат фторида тетрабутиламмония
TBDMSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
MsCl	метансульфонилхлорид
NAS	нуклеофильное ароматическое замещение
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>i</i> Pr	изопропил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Флэш-CC	колоночная флэш-хроматография
в теч. ночи	в течение ночи
к. т.	комнатная температура

водн.	водный
ND	не определено
Cbz	карбоксибензил
Hex	гексан
Hept	гептан
DEA	диэтиламин
PE	петролейный эфир
DAD	детектор на диодной матрице
TOF	время пролета
IPA	изопропанол
Pg	защитная группа
"	энантимерно обогащенный

Понятно, что в любом соединении, раскрытом в данном документе, содержащем один или несколько хиральных центров, если абсолютная стереохимия явно не указана, то каждый центр независимо может быть в R-конфигурации или в S-конфигурации или их комбинации. Таким образом, соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть энантимерно чистыми или могут представлять собой стереоизомерные смеси. Кроме того, соединения, представленные в данном документе, могут представлять собой скалемические смеси. Кроме того, понятно, что в любом соединении, содержащем одну или несколько двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь независимо может представлять собой E или Z или их комбинацию. Аналогично подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемый в данном документе термин "rac" относится к "рацемическому", "рацемату" и т. д., как это понятно специалисту средней квалификации в данной области техники. Например, рацемат содержит смесь энантимеров хиральной молекулы в эквивалентных количествах. Обычно рацемат не проявляет оптическую активность.

Используемый в данном документе термин "rel" относится к относительной, а не абсолютной конфигурации стереогенного центра относительно любого другого стереогенного центра в том же соединении, как это понятно специалисту средней квалификации в данной области техники.

Используемые в данном документе термины "таутомер" и "таутомерный" относятся к альтернативным формам соединения, раскрытого в данном документе, которые отличаются положением протона. Неограничивающие примеры включают таутомеры енол-кето и имин-енамин или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащие атом кольца, присоединенный как к -NH-фрагменту кольца, так и к =N-фрагменту кольца, такие как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы.

Понятно, что изотопы могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе. Каждый химический элемент, который представлен в структуре соединения, может предусматривать любой изотоп указанного элемента. Например, в соединении, описанном в данном документе, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, в том числе без ограничения водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, упоминание соединения в данном документе охватывает все возможные изотопные формы, если из контекста явно не следует иное.

Как используется в данном документе, ссылка на элемент независимо от того, является ли это описанием или химической структурой, охватывает все изотопы этого элемента, если не описано иное. В

качестве примера используемый в данном документе термин "водород" или "H" в химической структуре следует понимать как охватывающий, например, не только  $^1\text{H}$ , но также и дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ) и их смеси, если иное не указано посредством применения конкретного изотопа. Другие конкретные неограничивающие примеры элементов, изотопы которых охватываются, включают углерод, фосфор, йод и фтор.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не нарушает биологическую активность и свойства соединения. Фармацевтические соли можно получать посредством реакции соединения, раскрытого в данном документе, с кислотой или основанием. Соли, образованные с основанием, включают без ограничения соль аммония ( $\text{NH}_4^+$ ); соли щелочного металла, такого как без ограничения натрий или калий; соли щелочноземельного металла, такого как без ограничения кальций или магний; соли органических оснований, таких как без ограничения дициклогексиламин, пиперидин, пиперазин, метилпиперазин, N-метил-D-глюкамин, диэтиламин, этилендиамин, трис(гидроксиэтил)метиламин, и соли с аминогруппой аминокислот, таких как без ограничения аргинин и лизин. Пригодные соли кислот включают без ограничения ацетаты, адипаты, аспартаты, аскорбаты, бензоаты, бутираты, капарат, капроат, каприлат, камсилаты, цитраты, деканоаты, формиаты, fumarаты, глюконаты, глутарат, гликоляты, гексаноаты, лаураты, лактаты, малеаты, нитраты, олеаты, оксалаты, октаноаты, пропаноаты, пальмитаты, фосфаты, себацинаты, сукцинаты, стеараты, сульфаты, сульфонаты, такие как метансульфонаты, этансульфонаты, п-толуолсульфонаты, салицилаты, тартраты и тозилаты.

Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы соединения с одной или несколькими молекулами растворителя или воды или с молекулами растворителя или воды в количестве от 1 до приблизительно 100, или от 1 до приблизительно 10, или от одной до приблизительно 2, 3 или 4.

Используемый в данном документе термин "пролекарство" относится к соединению, которое может не быть фармацевтически активным, но которое превращается в активное лекарственное средство после введения *in vivo*. Пролекарство может быть сконструировано для изменения метаболической стабильности или характеристик транспорта лекарственного средства, для маскировки побочных эффектов или токсичности, для улучшения вкуса лекарственного средства или для изменения других характеристик или свойств лекарственного средства. Пролекарства часто являются применимыми, поскольку их введение может быть более простым по сравнению с исходным лекарственным средством. Например, они могут быть биологически доступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство – нет. Пролекарство также может характеризоваться лучшей растворимостью, чем активное исходное лекарственное средство, в фармацевтических композициях. Примером пролекарства без ограничения будет соединение, раскрытое в данном документе, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарства") для облегчения абсорбции через клеточную мембрану, где растворимость в воде является вредной для подвижности, но которое затем подвергается гидролизу в ходе метаболизма до карбоновой кислоты (активная субстанция) после того, как окажется внутри клетки, где растворимость в воде является полезной. Дополнительным примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется *in vivo* с высвобождением активного исходного соединения. Благодаря знаниям фармакодинамических процессов и метаболизма лекарственных средств *in vivo* специалисты в данной области техники, если только фармацевтически активное соединение известно, могут

сконструировать пролекарства на основе соединения (см., например, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392).

Используемый в данном документе термин "модулировать" активность рецептора означает либо активировать его, т. е. повысить его клеточную функцию по сравнению с базовым уровнем, измеренным в конкретной среде, в которой он находится, либо деактивировать его, т. е. снизить его клеточную функцию до величины, меньшей, чем измеренный базовый уровень в среде, в которой он находится, и/или обеспечить его неспособность выполнять его клеточную функцию совсем, даже в присутствии природного партнера по связыванию. Природный партнер по связыванию является эндогенной молекулой, которая представляет собой агонист рецептора.

"Агонист" определяется как соединение, которое повышает базальную активность рецептора (т. е. передачу сигнала, опосредованную рецептором).

Используемый в данном документе термин "частичный агонист" относится к соединению, которое обладает аффинностью к рецептору, но, в отличие от агониста, при связывании с рецептором оно обеспечивает только частичную степень фармакологического ответа, в норме ассоциированного с рецептором, даже если соединением занято большое количество рецепторов.

"Обратный агонист" определяется как соединение, которое снижает или подавляет базальную активность рецептора таким образом, что соединение технически не является антагонистом, а скорее является агонистом с присущей подавляющей активностью.

Используемый в данном документе термин "антагонист" относится к соединению, которое связывается с рецептором с образованием комплекса, который не приводит к возникновению какого-либо ответа, как если бы рецептор был незанят. Антагонист ослабляет действие агониста на рецептор. Антагонист может связываться обратимо или необратимо, эффективно устраняя активность рецептора перманентно или по меньшей мере до тех пор, пока антагонист не метаболизируется, или диссоциирует, или будет иным образом удален вследствие физического или биологического процесса.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. "Животное" предусматривает холодно- и теплокровных позвоночных и беспозвоночных, таких как птицы, рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. "Млекопитающее" включает без ограничения мышей; крыс; кроликов; морских свинок; собак; кошек; овец; коз; коров; лошадей; приматов, таких как низшие обезьяны, шимпанзе и высшие обезьяны, и, в частности, людей.

Используемый в данном документе термин "пациент" относится к субъекту, лечение которого осуществляется медицинским профессионалом, таким как врач или доктор ветеринарии, предпринимающим усилия для излечения или по меньшей мере ослабления интенсивности эффектов конкретного заболевания или нарушения или для предупреждения первоначального возникновения заболевания или нарушения.

Используемый в данном документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничения диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой повсеместно используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

Используемый в данном документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, у которого отсутствует фармакологическая активность, но который может быть необходим или желателен с фармацевтической точки зрения. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема сильнодействующего лекарственного средства, масса которого слишком

мала для изготовления или введения. Также он может представлять собой жидкость для разведения лекарственного средства, подлежащего введению посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеизвестной в данной области формой разбавителя является забуференный водный раствор, такой как без ограничения забуференный фосфатом солевой раствор, который имитирует состав крови человека.

Используемый в данном документе термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, которое добавляют в фармацевтическую композицию для обеспечения без ограничения объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, скольжения, способности распадаться и т. д. композиции. "Разбавитель" является типом вспомогательного вещества.

"Рецептор", как подразумевается, предусматривает любую молекулу, присутствующую внутри или на поверхности клетки, которая может оказывать влияние на физиологию клетки, когда она подавляется или стимулируется лигандом. Как правило, рецептор содержит внеклеточный домен с лиганд-связывающими свойствами, трансмембранный домен, который заякоривает рецептор в клеточной мембране, и цитоплазматический домен, который генерирует клеточный сигнал в ответ на связывание лиганда ("передача сигнала"). Рецептор также предусматривает любую внутриклеточную молекулу, которая в ответ на лигирование генерирует сигнал. Рецептор также предусматривает любую молекулу, имеющую характерную структуру рецептора, но без идентифицируемого лиганда. Кроме того, рецептор предусматривает усеченный, модифицированный, мутированный рецептор или любую молекулу, содержащую частичные или полные последовательности рецептора.

"Лиганд", как подразумевается, предусматривает любое вещество, которое взаимодействует с рецептором.

"Селективный" или "селективность" определяются как способность соединения генерировать требуемый ответ на определенный тип, подтип, класс или подкласс рецептора, при этом генерируя меньший или слабый ответ на другие типы рецептора. "Селективный" или "селективность" одного или нескольких определенных подтипов соединения означают способность соединения повышать активность подтипов, при этом вызывая меньшее, слабое повышение или его отсутствие в активности других подтипов.

Используемый в данном документе термин "совместное введение" фармакологически активных соединений относится к доставке двух или более отдельных химических субстанций либо *in vitro*, либо *in vivo*. Совместное введение означает одновременную доставку отдельных средств; одновременную доставку смеси средств, а также доставку одного средства с последующей доставкой второго средства или дополнительных средств. Средства, которые вводят совместно, как правило, предназначены для работы во взаимосвязи друг с другом.

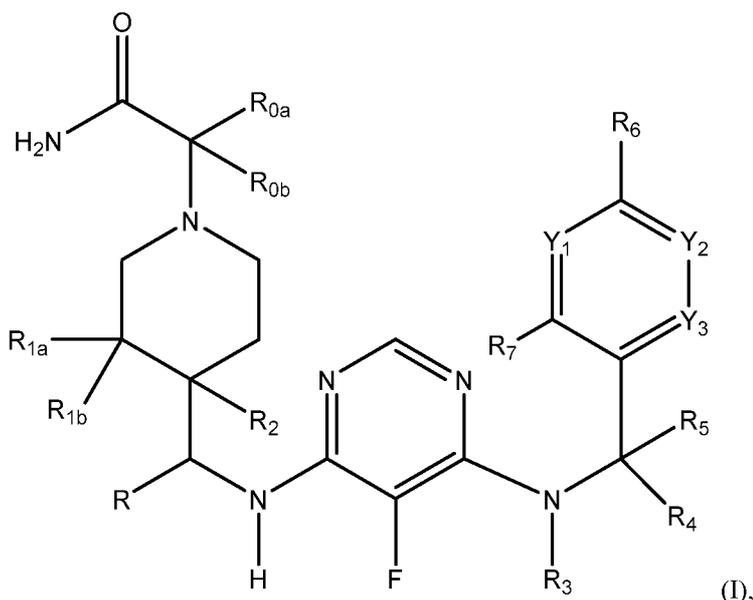
Используемый в данном документе термин "эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного или человека, искомый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, который предусматривает ослабление или облегчение симптомов заболевания, подлежащего лечению.

При применении в данном документе термин "предупредить/предупреждение" не следует толковать как означающий, что состояние и/или заболевание никогда не сможет возникнуть снова после применения соединения или фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления, раскрытым в данном документе, для обеспечения предупреждения. Кроме того, термин не стоит также толковать как означающий, что состояние не сможет возникнуть, по меньшей мере в некоторой степени, после такого применения для предупреждения указанного состояния. Подразумевается, что термин

"предупреждать/предупреждение" скорее означает, что состояние, подлежащее предупреждению, если оно возникает несмотря на применение, будет менее тяжелым, чем без такого применения.

### Соединения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения или стереоизомера, где

$Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо представляют собой N или CR<sub>8</sub>;

R выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила;

R<sub>0a</sub> и R<sub>0b</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, CN, замещенного или незамещенного гетероалициклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, амина, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, амина, циано, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C(=O)OH, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)O-C<sub>1-4</sub>алкила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>гидроксигалогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкилен-C<sub>1-4</sub>алкокси, замещенного или незамещенного C<sub>3-7</sub>циклоалкила и замещенного или незамещенного C<sub>3-7</sub>циклоалкенила;

каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-4</sub>циклоалкила;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, CN, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>гидроксигалогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый  $R_8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

при замещении гетероалициклил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси и галогена, и

при замещении гетероарил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, циано, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, и

при замещении циклоалкил или циклоалкенил замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила и галогена.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R$  представляет собой водород.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила; 5-членного гетероарила и 5-членного гетероарила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила или гидроксиэтила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, хлора,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCF_3$  и  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $CF_2CH_2OH$ , пиразолила и пиразолила, замещенного 1 заместителем, выбранным из метила или 2-гидроксиэтила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $CF_3$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , пиразолила и метилпиразолила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $R_6$  выбран из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила и 1*H*-пиразол-1-ила. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ .

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$  и  $OCHF_2$ . В других вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой водород или фтор.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления  $Y_1$  представляет собой N, и каждый из  $Y_2$  и

$Y_3$  представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $Y_2$  представляет собой N, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_3$  представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $Y_3$  представляет собой N, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $Y_3$  представляет собой СН-, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой N.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой СН-, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , где  $R_8$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, метила,  $OCH_3$ , фтора, хлора и  $CF_3$ .

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_8$  представляет собой водород или фтор.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_1$  и  $Y_3$  независимо представляют собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $Y_3$  представляет собой N, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  независимо представляет собой СН.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой водород, по меньшей мере один из  $Y_2$  или  $Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , и  $R_8$  выбран из группы, состоящей из CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{1-4}$ галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой водород, и  $Y_2$  представляет собой  $C(OCF_3)$ .

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  и  $R_5$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой водород или метил, и  $R_5$  представляет собой водород.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления каждый из  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой водород.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ , циклопропил- $CH_2$ -, циклопропила, метилциклопропила, циклобутила и фторциклобутила. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3-фторциклобутила. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила, (1*r*,3*S*)-3-фторциклобутила и (1*s*,3*R*)-3-фторциклобутила. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой циклопропил.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, amino, CN, галогена, метила, этила,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $C(=O)OC_{1-2}$ алкила,  $C(=O)NH_2$  и незамещенного или замещенного 5-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, фтора, метила,  $CH_2OH$ ,  $C(=O)OCH_3$ ,  $C(=O)NH_2$ , оксадиазолила и триазолила. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, метила,  $CH_2OH$ ,  $C(=O)OCH_3$ ,  $C(=O)NH_2$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1*H*-1,2,4-триазол-3-ила и 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, метила,  $CH_2OH$  и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил. В некоторых вариантах

осуществления  $R_2$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой гидроксил.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, фтора и  $CF_3$ , и  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из гидроксила, фтора и  $CF_3$ , и  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил или фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{1b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R_{1b}$  представляет собой метил.

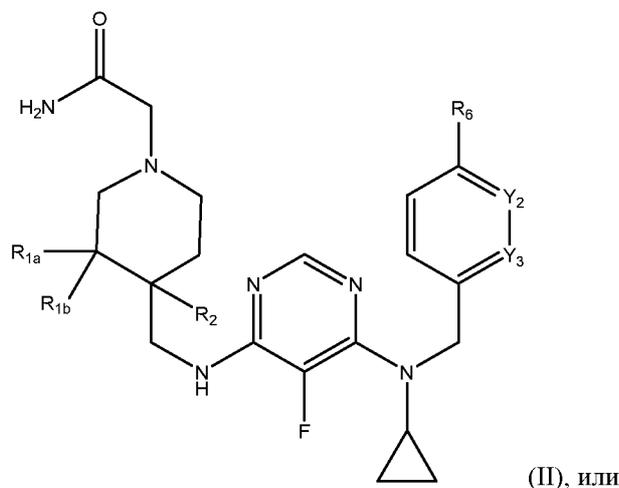
В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  и  $R_2$  не представляет собой водород.

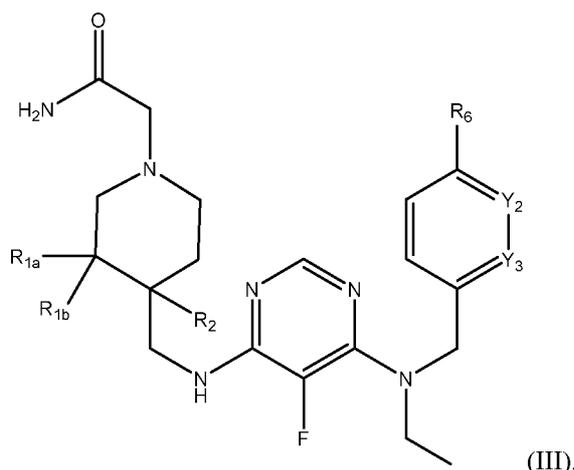
В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и фтора;  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; и  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, метила, CN,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из гидроксила и водорода. В некоторых вариантах осуществления  $R_{1b}$  представляет собой водород, и  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ , при условии, что либо  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил, либо  $R_2$  выбран из группы, состоящей из гидроксила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ .

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2F$  и  $CHF_2$ , и  $R_{0b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{0a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R_{0b}$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (II) или формулы (III),





его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, где:

$R_{1a}$  представляет собой фтор или гидроксил,  $R_{1b}$  представляет собой водород или фтор,  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил,  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо представляют собой N или  $CR_8$ , и  $R_8$  представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой CF. В некоторых вариантах осуществления  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил, и  $R_{1b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой гидроксил.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ ;  $R_{0b}$  выбран из группы, состоящей из водорода и метила;  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, фтора и  $CF_3$ ;  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, амино, CN, фтора, метила,  $CH_2-OH$ ,  $C(=O)-NH_2$ ,  $C(=O)O-CH_3$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила, 1*H*-1,2,4-триазол-3-ила и 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ила; R выбран из группы, состоящей из водорода и  $CH_2OH$ ;  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, изобутила,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ , циклопропил- $CH_2-$ , циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3-фторциклобутила;  $R_4$  представляет собой водород или метил;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $CF_2CH_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила и 1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ила;  $R_7$  представляет собой водород или хлор; каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  выбран из группы, состоящей из N, C(F), C( $OCH_3$ ), C( $CH_3$ ), C(Cl) и C( $CF_3$ ), или  $Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  выбран из группы, состоящей из N, C(CN), C(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил), C( $OCF_3$ ), C( $OCH_3$ ), C(F), C( $OCHF_2$ ) и C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой C(Cl), или  $Y_1$  представляет собой C( $CH_3$ ),  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой C( $CH_3$ ), или  $Y_1$  представляет собой C( $CH_3$ ),  $Y_2$  представляет собой C( $CH_3$ ), и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_1$  представляет собой C( $CF_3$ ),  $Y_2$  представляет собой C( $CF_3$ ), и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_1$  представляет собой C(Cl),  $Y_2$  представляет собой C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_1$  представляет собой N,  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_3$  представляет собой CH. В некоторых случаях, если  $R_7$  представляет собой H, и  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляют собой CH, то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из хлора, CN,  $CF_3$ , C( $CH_3$ ) $F_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ , C( $CF_3$ ) $_2OH$ ,  $CF_2CH_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила и 1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ ;  $R_{0b}$  представляет собой водород или метил;  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CF_3$  и фтора;  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CN$ ,  $CH_2OH$ , метила,  $CO_2Me$ ,  $CONH_2$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила и 1*H*-1,2,4-триазол-3-ила;  $R$  представляет собой водород;  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропил- $CH_2$ -, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила, (1*r*,3*S*)-3-фторциклобутила и (1*s*,3*R*)-3-фторциклобутила;  $R_4$  представляет собой водород;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила;  $R_7$  представляет собой водород; каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $CH$ , и  $Y_3$  представляет собой  $C(F)$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $C(OCF_3)$  или  $C(OCH_3)$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $CH$ , и  $Y_3$  представляет собой  $N$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $N$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ ; или  $Y_1$  представляет собой  $N$ ,  $Y_2$  представляет собой  $N$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ . В некоторых случаях, если  $R_7$  представляет собой  $H$ , и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила и  $CH_2OH$ ;  $R_{0b}$  представляет собой водород или метил;  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и фтора;  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CN$ ,  $CH_2OH$ , метила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила;  $R$  представляет собой водород;  $R_3$  представляет собой этил или циклопропил;  $R_4$  представляет собой водород;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила;  $R_7$  представляет собой водород; каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $CH$ , и  $Y_3$  представляет собой  $C(F)$ , или  $Y_1$  представляет собой  $CH$ ,  $Y_2$  представляет собой  $C(OCF_3)$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ . В некоторых случаях, если  $R_7$  представляет собой  $H$ , и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из  $CN$ , замещенного или незамещенного гетероалицикла и замещенного или незамещенного гетероарила, и  $R_{0b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{0a}$  представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{0a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0b}$  представляет собой водород.

В одном раскрытом в данном документе варианте осуществления соединение, стереоизомер или соль формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-1-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-3-1**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-3-2**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-4-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-4-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,  
2-го элюируемого изомера,

**A7-5-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-5-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-6-1**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-6-2**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-7-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-7-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-7-3**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 3-го элюируемого изомера,

**A7-7-4**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 4-го элюируемого изомера,

**A7-8**

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

**A7-9**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-10**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-11**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-14-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-15**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-15-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-15-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-16**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-16-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-16-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-17**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-17-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-17-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-18**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-18-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-18-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-19**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-19-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-19-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-20**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-20-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-20-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-21**



**A7-26**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-26-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-26-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-27**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-27-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-27-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-28**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-28-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-28-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-29**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-29-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-29-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-30**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((2-фторэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-31**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(((1*r*,3*S*)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-32**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((1*s*,3*R*)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-33**

2-(4-(((6-(циклопропил(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-34**

2-(4-(((6-(циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-35**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-36**

2-(4-(((6-(3-цианобензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-38**

2-(4-(((6-(3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-39**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-40**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-41**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-42**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-43**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-44**

1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамида,

**A7-45**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-46**

2-(4-(((6-(4-хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-47**

2-(4-(((6-(циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-49**

*rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-52**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-53**

2-(4-(((6-((4-хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-54-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-58**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-60**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-61**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-64**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-66-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида или

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

1-го элюируемого основного изомера,

**A7-66-2**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида или

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

2-го элюируемого основного изомера,

**A7-67"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксибутанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-68**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>, энантимерно обогащенного,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-72**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-73**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-77**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-78**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-79**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-80**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-83**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-84**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-87**

2-(4-(1-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,



**D5-2-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-2-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-3-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-3-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-го элюируемого изомера,*

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, основного изомера,*

**D5-5-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, минорного изомера,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-10"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**E6-1**

*2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-1**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-2**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-3**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-4**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-5**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(1-(*o*-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-6**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-7**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-8**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-9**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-10**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-11**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-12**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-13**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-14**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-15**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-16**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-17**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-18**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-19**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-20**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-21**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-22**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-23**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

В некоторых случаях соединение, стереоизомер или соль характеризуются структурой формулы (I), выбранной из группы, состоящей из:

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,



- 2-(4-(((6-(этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(((5-фтор-6-((2-фторэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-цианобензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамид,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

- 2-(4-(((6-(циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксибутанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,



2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((3,5-бис(трифторметил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((2,3-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((5-фтор-6-(метил(1-(*o*-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

- 2-(4-(((6-((1-(2-хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-(дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((2,4-дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(((6-метоксипиримидин-3-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и
- 2-(4-(((6-((3-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-3-1**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-4-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-5-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-6-1**

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-7-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-8**

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

**A7-9**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-10**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-11**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-15**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-15-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-16**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-16-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-17**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-17-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-18**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-18-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-19**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-19-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-20**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-20-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-21**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-21-1**



*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-29**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-29-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-30**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-((2-фторэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-31**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(((1r,3S)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-32**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(((1s,3R)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-33**

*2-(4-(((6-(циклопропил(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-34**

*2-(4-(((6-(циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-35**

*2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-36**

*2-(4-(((6-(3-цианобензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-38**

*2-(4-(((6-(3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-39**

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-40**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-41**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-42**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-43**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-44**

1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамида,

**A7-45**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-46**

2-(4-(((6-((4-хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-47**

2-(4-(((6-(циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-49**

*rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-52**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-53**

2-(4-(((6-((4-хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-58**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-60**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-61**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-64**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-66-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида или

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-67"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксибутанамида,

**A7-68**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-72**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-73**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-77**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-78**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-79**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-80**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-83**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-84**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-87**

2-(4-(1-((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**B4-1-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**B4-2-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**C4-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**C4-2-1**

2-(4-(((6-((3,5-бис(трифторметил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-1-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-1-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-2-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-2-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-3-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-3-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-10"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**E6-1**

*2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-1**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-2**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-3**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((2,3-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-4**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-5**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(1-(*o*-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-6**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((1-(2-хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-7**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-8**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((3-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-9**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-10**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-((циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-11**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-12**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-13**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-14**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-15**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-16**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-17**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-18**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-19**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(((6-метоксипиримидин-3-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-20**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-21**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-22**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**F2-23**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

В другом раскрытом в данном документе предпочтительном варианте осуществления соединения, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1-1**



метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

**A7-9**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-10**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-14-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-15-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-15-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-16-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-16-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-17-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-17-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-19-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-19-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-20-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-20-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-21-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-21-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-22-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-22-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-26-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-26-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-28-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-28-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-29-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-29-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-31**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(((1r,3S)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-32**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(((1s,3R)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-39**

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-40**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-41**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-42**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-43**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-44**

1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамида,

**A7-45**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-52**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-54-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантиомерно обогащенного,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантиомерно обогащенного,

**A7-58**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-60**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-66-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида или *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

1-го элюируемого основного изомера,

**A7-66-2**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида

или

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

2-го элюируемого основного изомера,

**A7-67"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидросибутанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-68**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>, энантимерно обогащенного,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-72**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-80**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**B4-1-1-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**B4-1-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**B4-1-2-2**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**B4-2-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**B4-2-1-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**C4-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**C4-1-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**D5-1-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-1-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-1-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-1-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-2-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-2-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-2-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-2-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-3-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-3-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, основного изомера,*

**D5-5-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, минорного изомера,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантиомерно обогащенного,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантиомерно обогащенного,*

**F2-7**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.*

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-3-1**

*rel-(R)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-4-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-6-1**

*rel-(R)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-7-1**

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-8**

*метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,*

**A7-9**

*2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-10**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-14-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-15-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-16-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-17-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-19-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-20-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-21-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-22-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-26-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-28-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-29-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-31**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(((1*r*,3*S*)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-32**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(((1*s*,3*R*)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-39**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-40**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-41**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-42**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-43**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-44**

1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамида,

**A7-45**

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиримидин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-52**

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-58**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-60**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-66-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида или

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-67"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидросибутанамида,

**A7-68**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидросиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-72**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-80**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-

оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-2-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**C4-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-1-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-2-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-2-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-3-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-3-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**F2-7**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.*

В некоторых случаях соединение, соль или соль стереоизомера выбраны из группы, состоящей из:  
2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,





- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го энантиомера,

**A7-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-5-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-6-1**

*rel-(R)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-6-2**

*rel-(R)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-10**

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-21-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-21-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-22-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-22-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-26-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**A7-26-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**A7-40**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-43**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**A7-54-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида, энантимерно обогащенного,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>, энантимерно обогащенного,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**B4-1-1-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**B4-2-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**B4-2-1-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**C4-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**C4-1-2**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**D5-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**D5-1-1-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**D5-2-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**D5-2-1-2**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,

**D5-2-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,

**D5-2-2-2**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 1-го элюируемого изомера,*

**D5-3-1-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, 2-го элюируемого изомера,*

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, основного изомера,*

**D5-5-2**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, минорного изомера,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного.*

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-6-1**

*rel-(R)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-10**

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**A7-21-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-22-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-26-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-40**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-43**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-50**

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-51**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-54-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-55"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-56**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-57"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

**A7-65**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-69"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>,

**A7-70**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

**A7-74**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-75**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-76**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-81**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-82**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-85**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-86**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-1-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**B4-2-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

**C4-1-1**

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-1-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-1-2-1**

*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-2-1-1**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**D5-2-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-3-1-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-3-2-1**

*rel-2-((3R,4S)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-4"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-5-1**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-6"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

**D5-9"**

*rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и*

**F2-7**

*rac-2-((3R,4R)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.*

В некоторых случаях соединение, стереоизомер или соль по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из:

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

*2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,*

- 2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

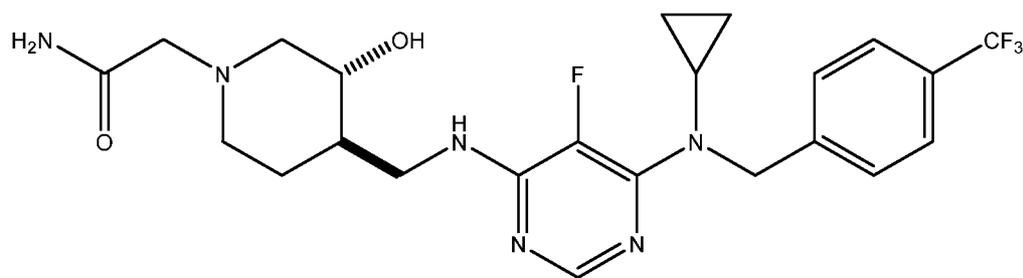
2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

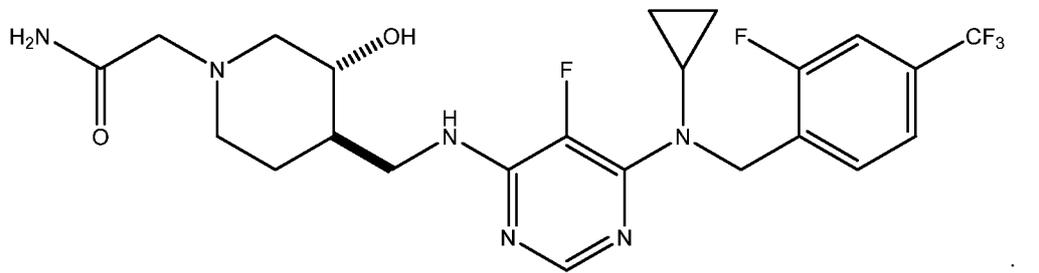
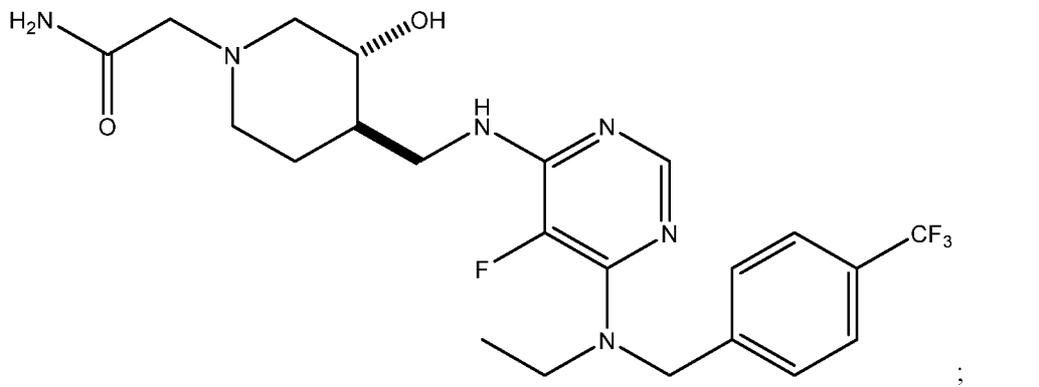
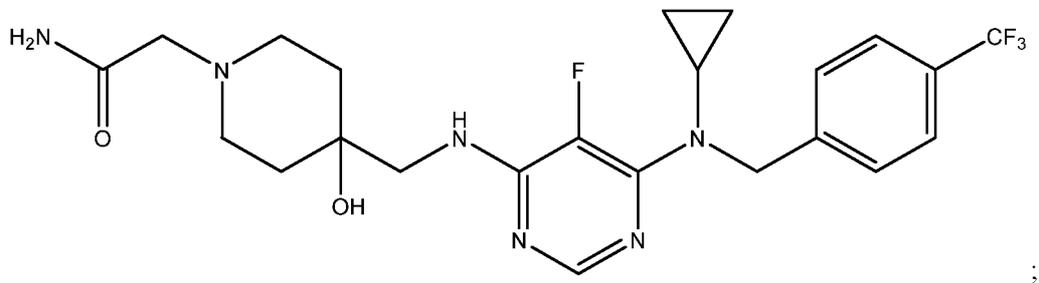
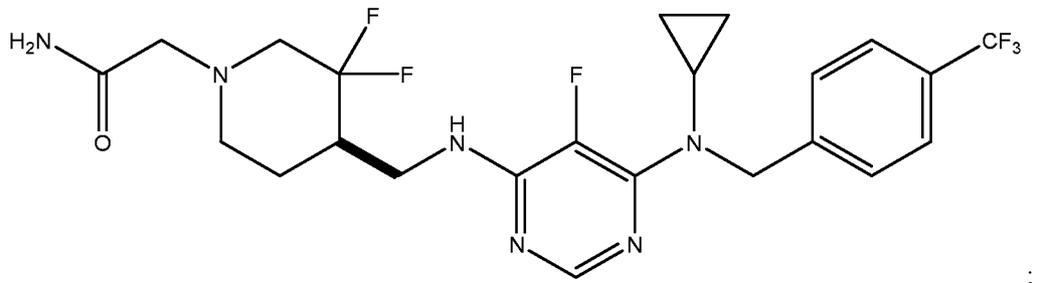
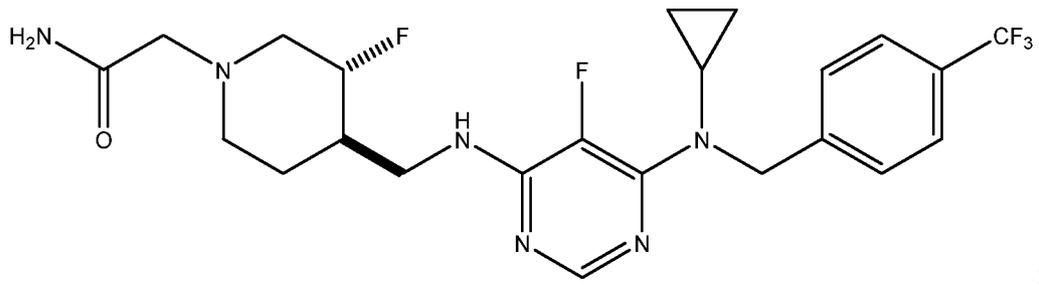
2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

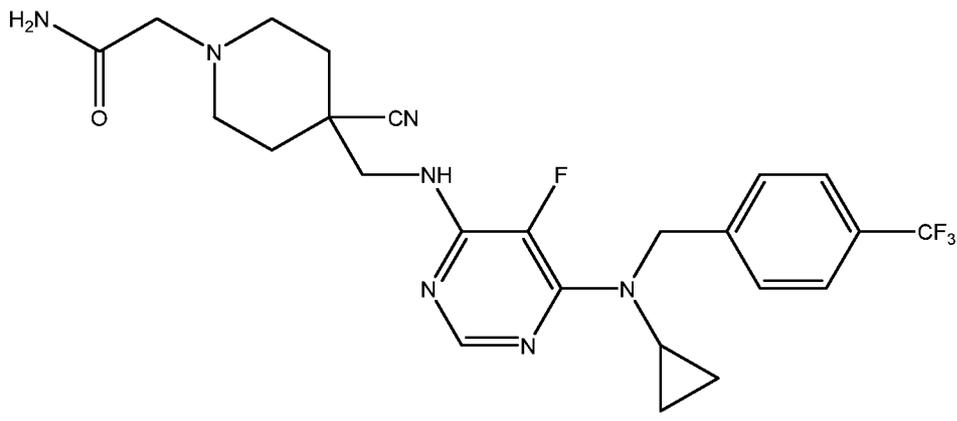
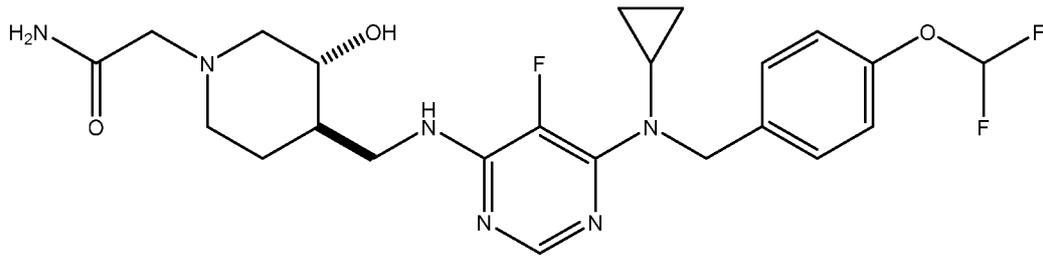
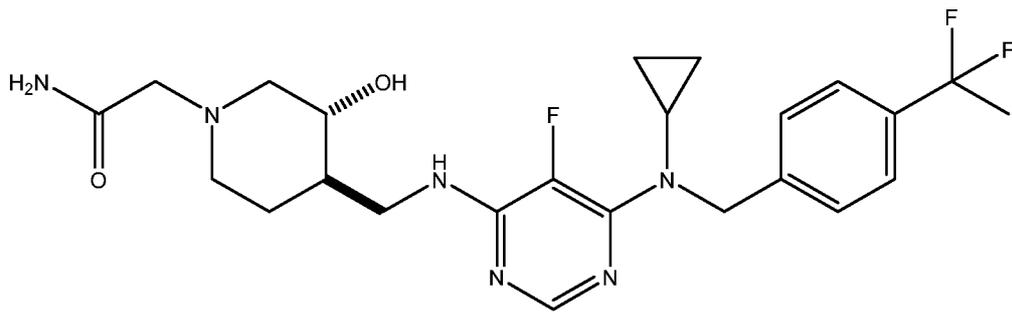
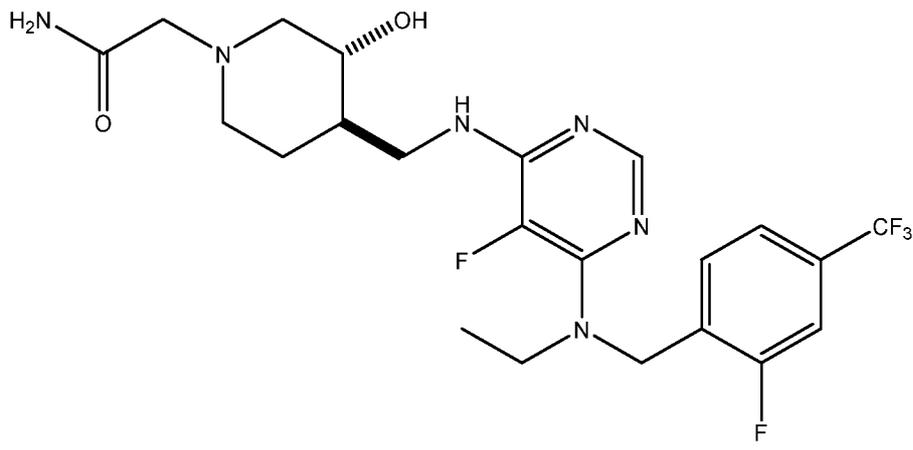
2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и

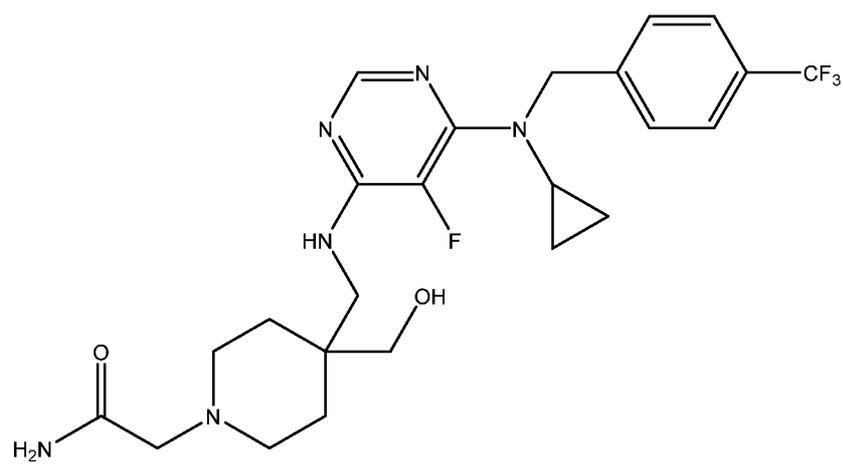
2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой, выбранной из группы, состоящей из:

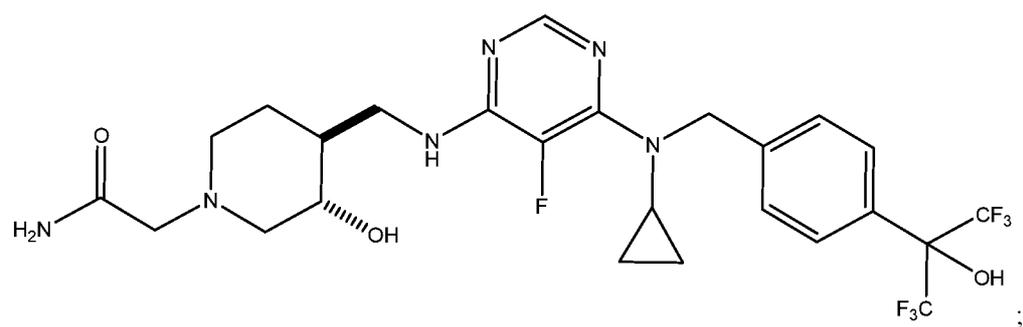




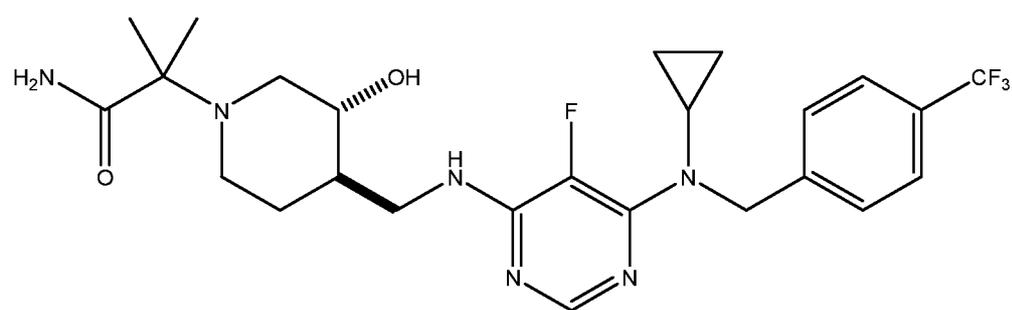




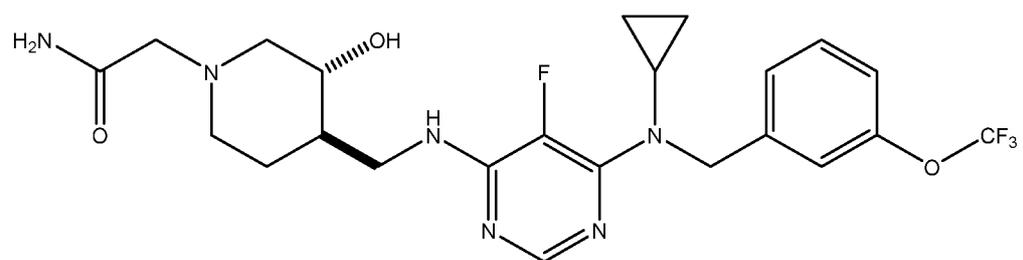
;



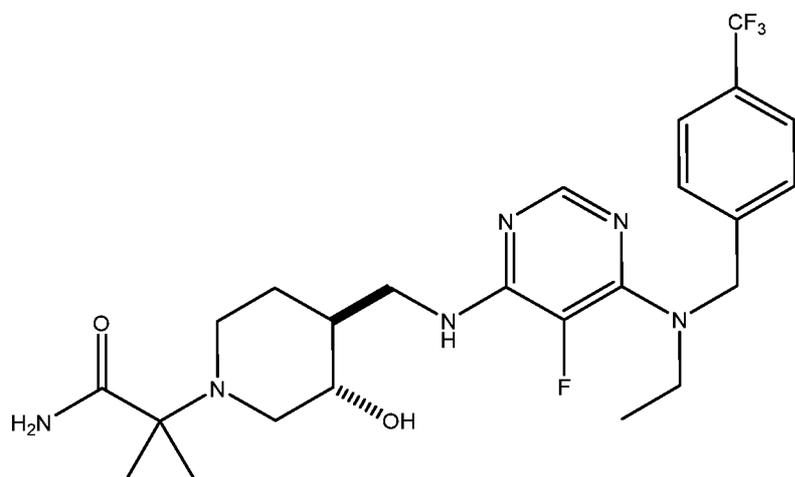
;



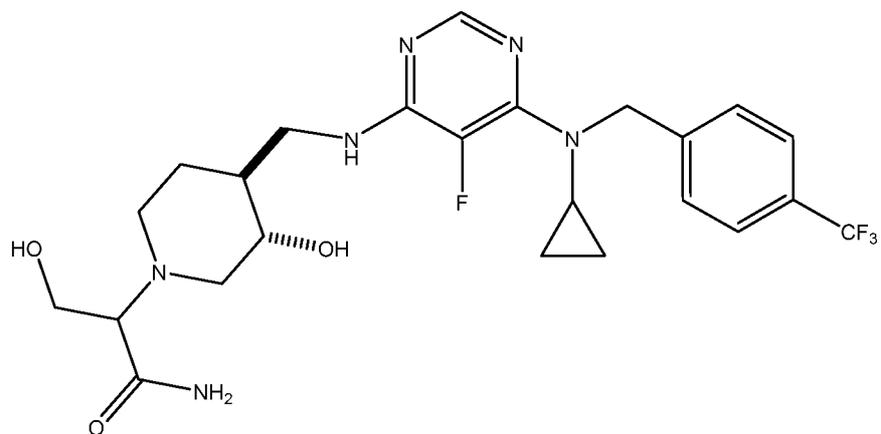
;



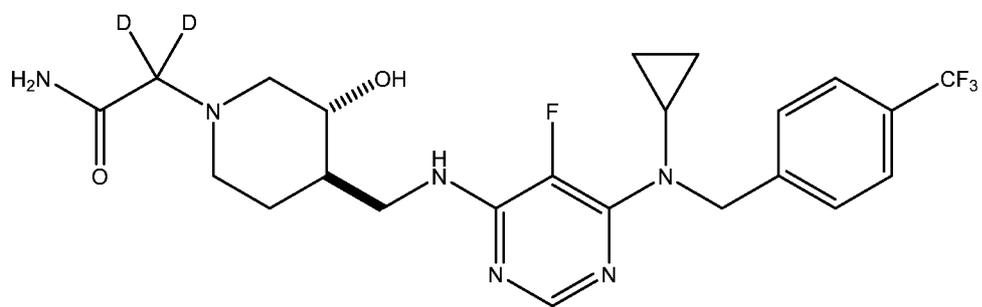
;



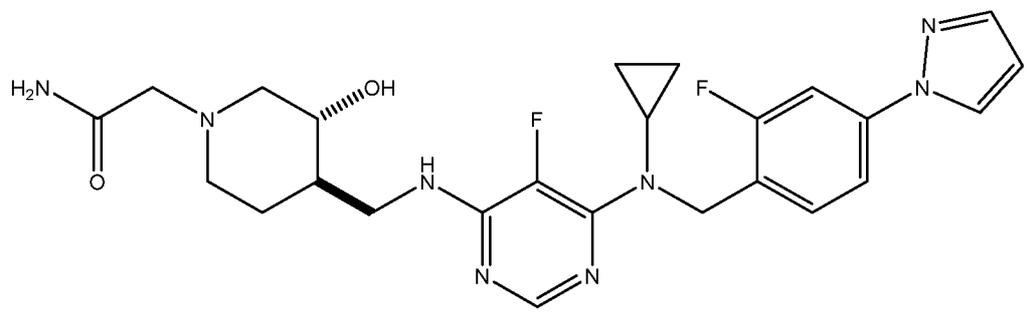
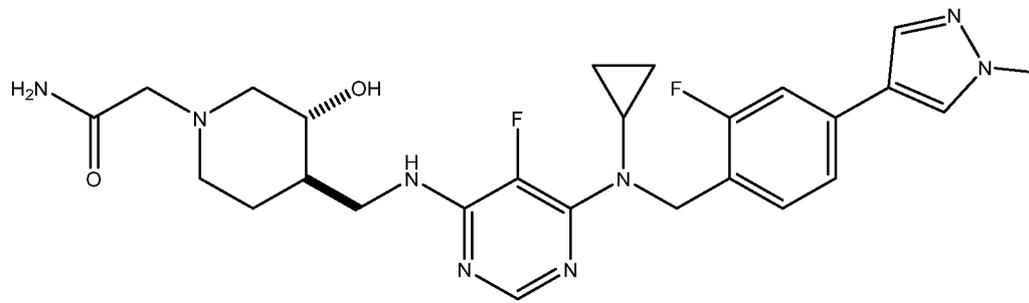
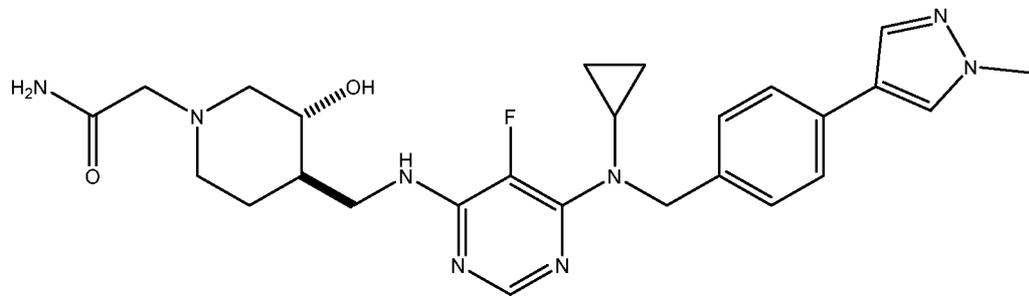
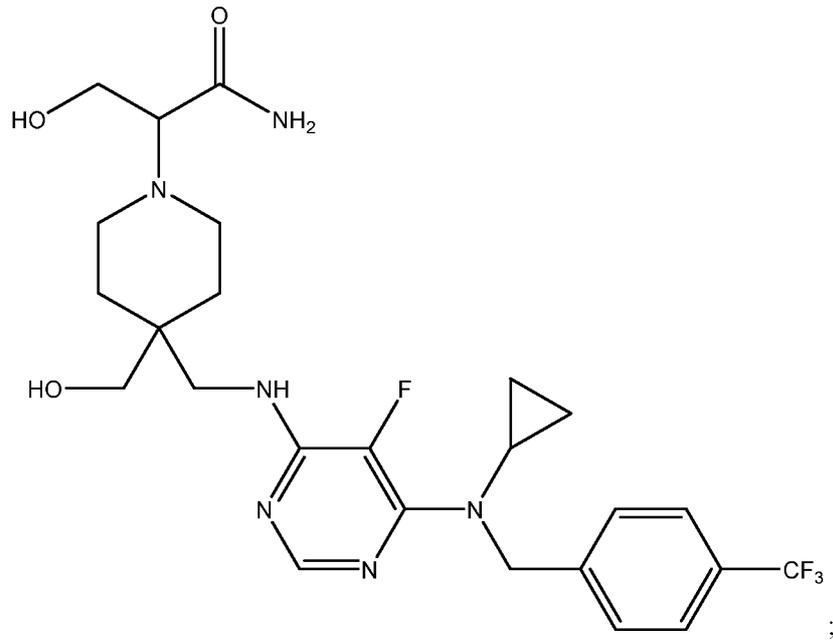
;

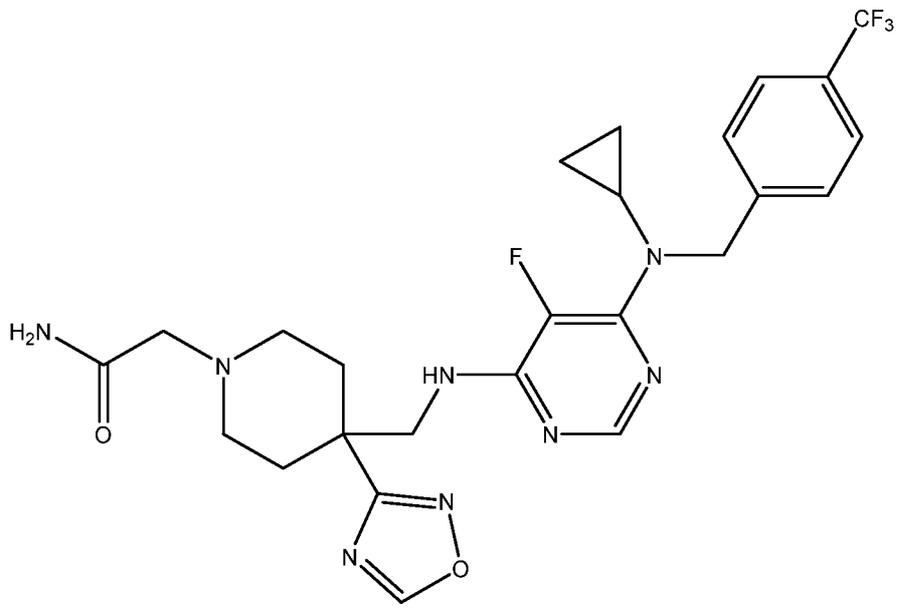


;

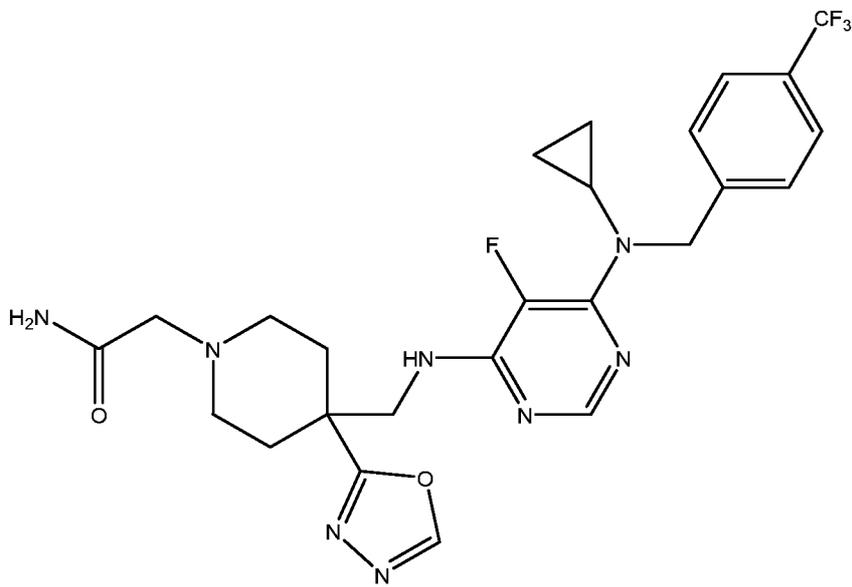


;

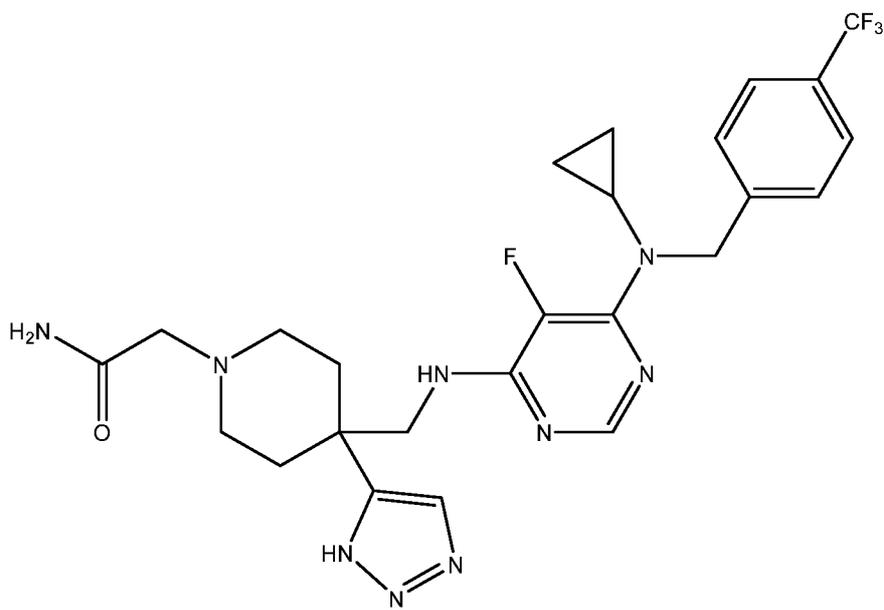




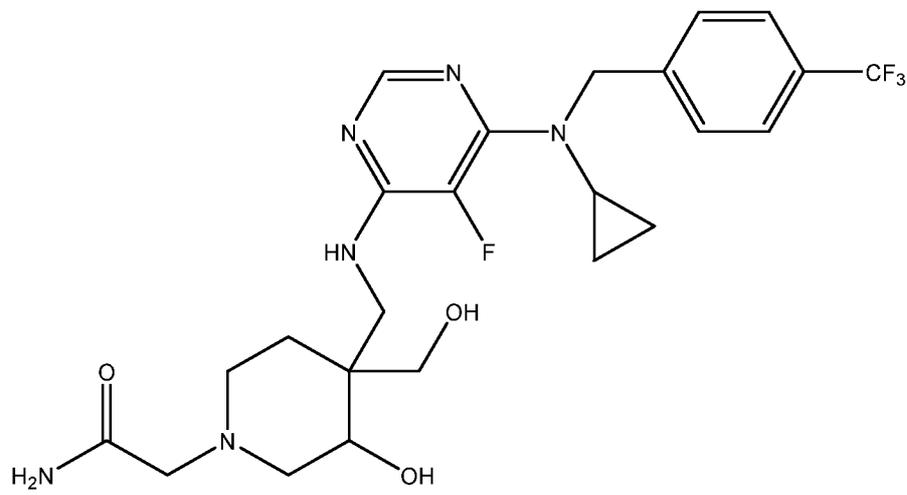
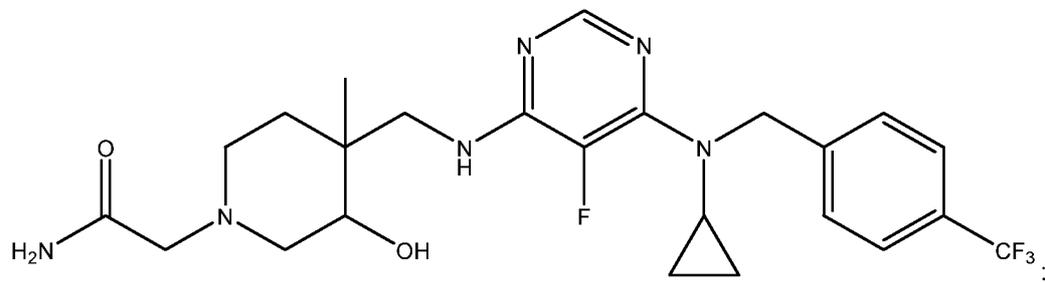
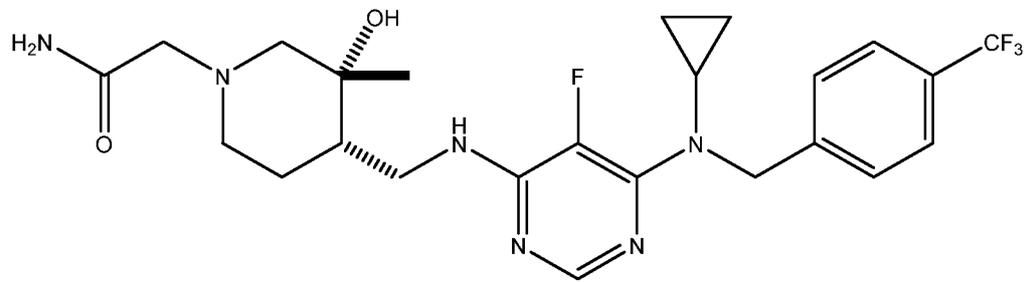
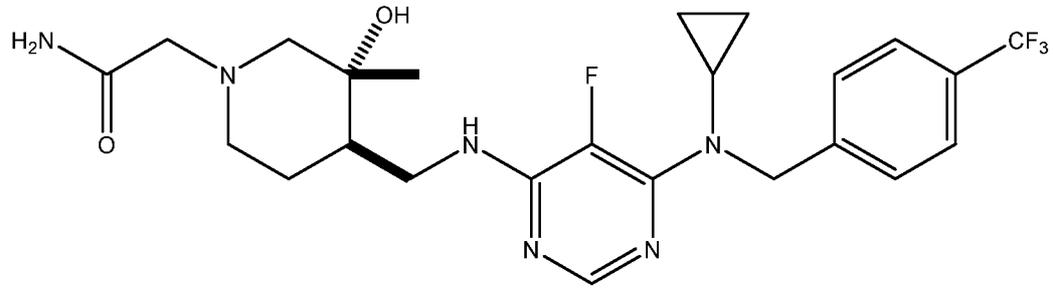
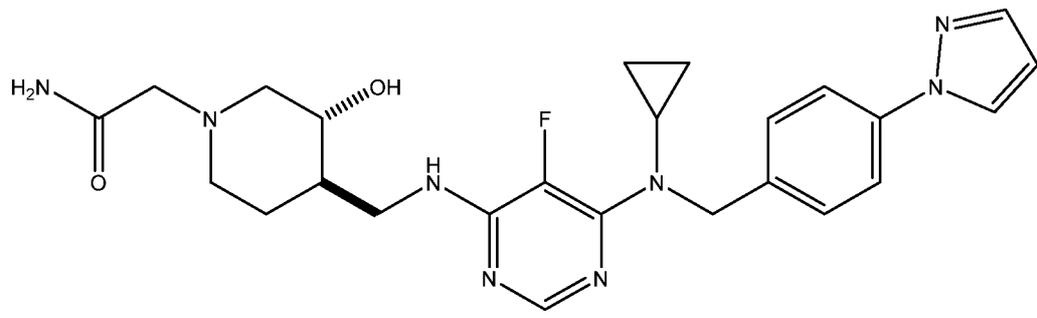
;

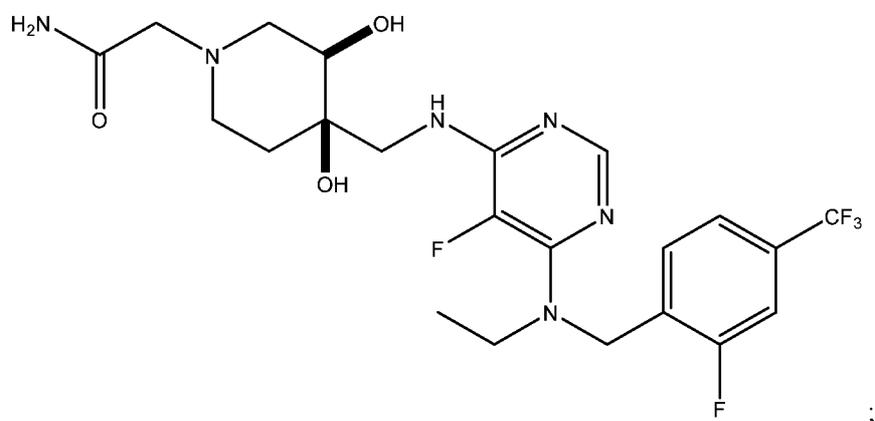
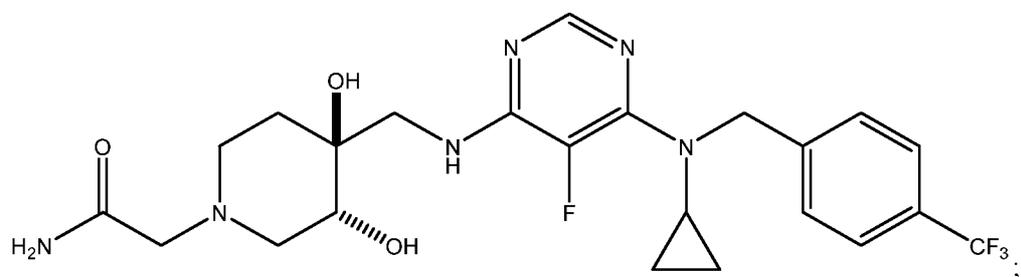
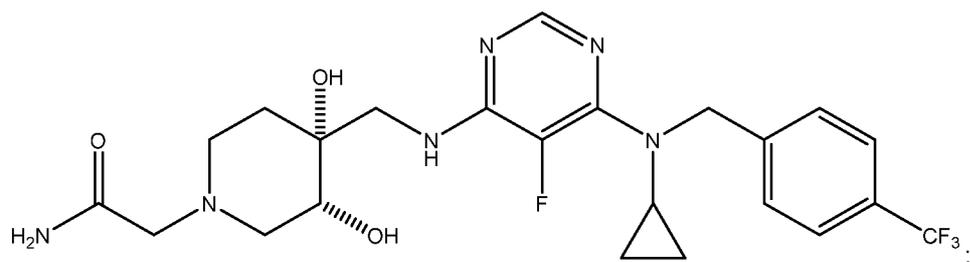
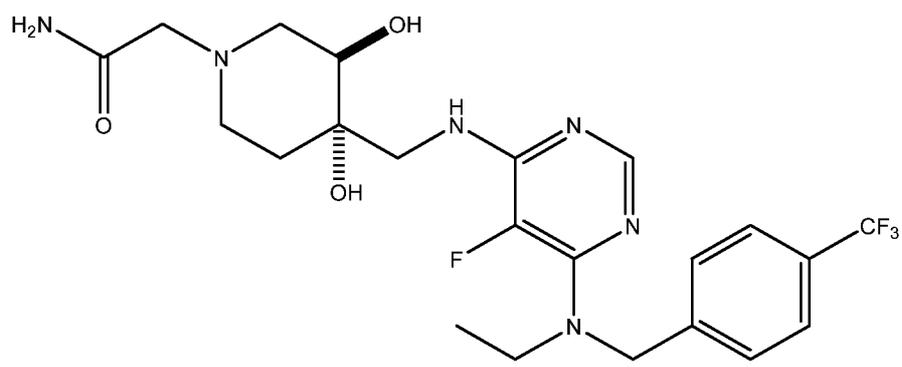
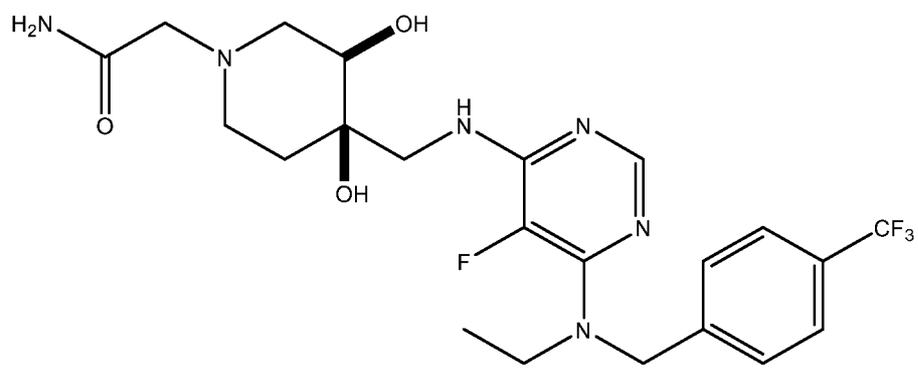


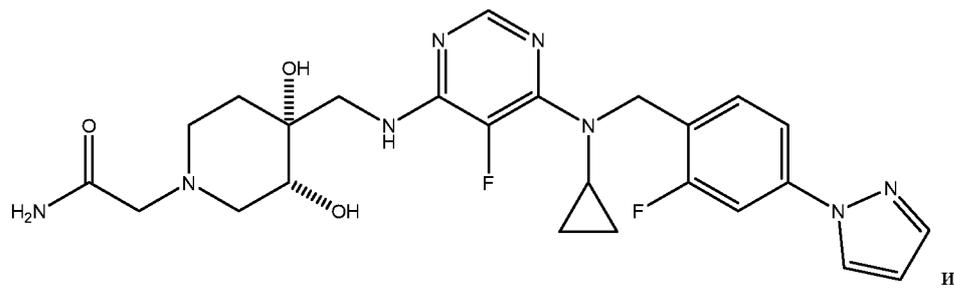
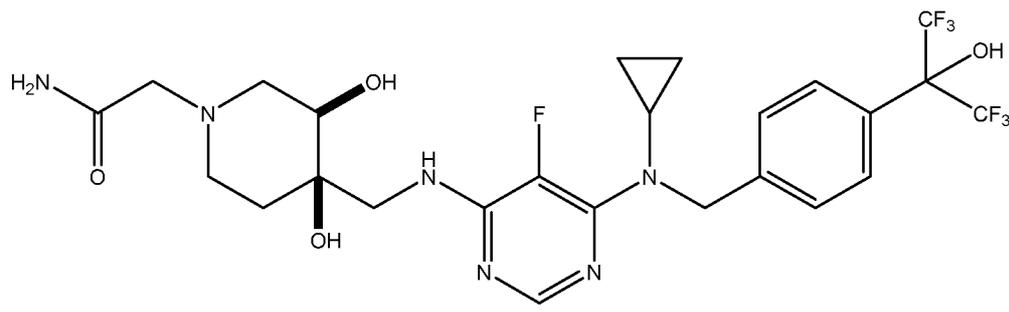
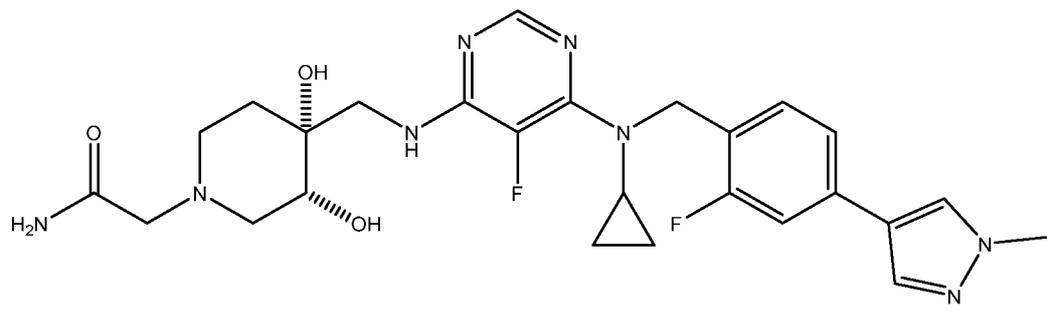
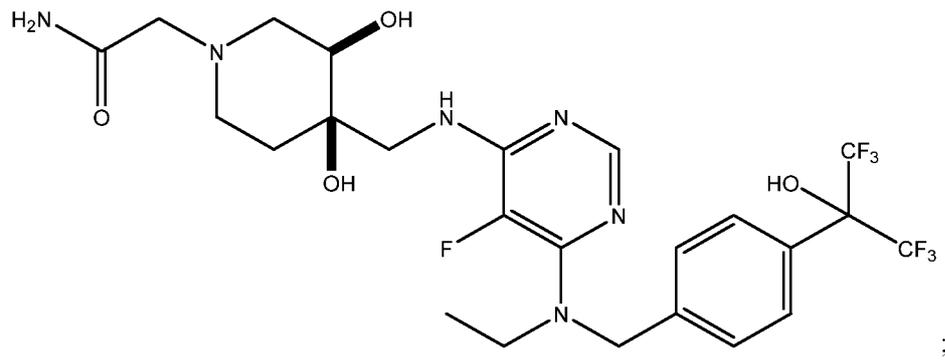
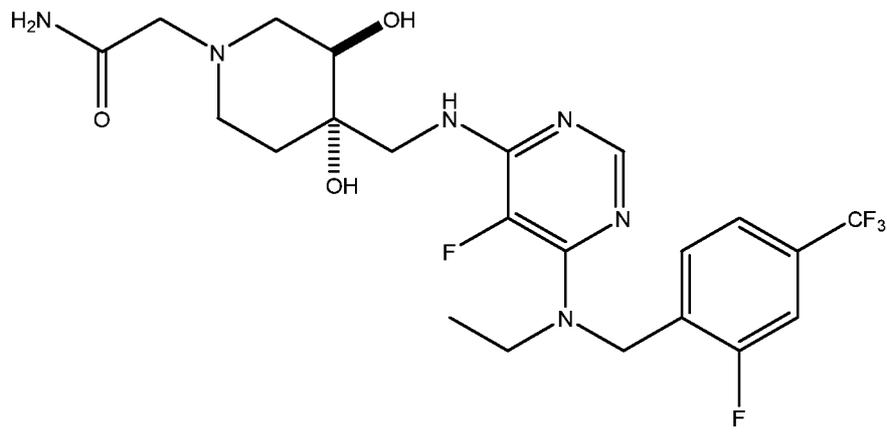
;

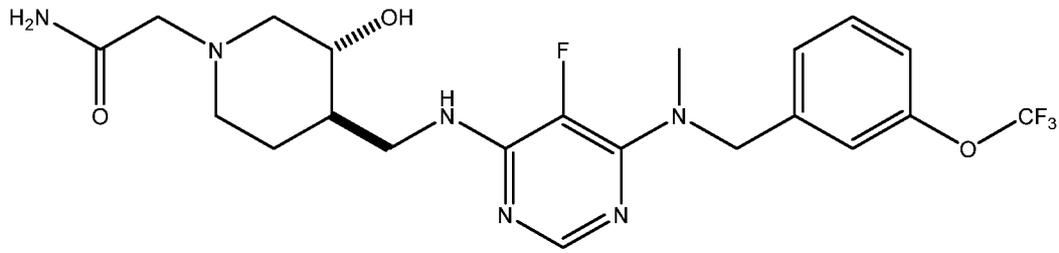


;



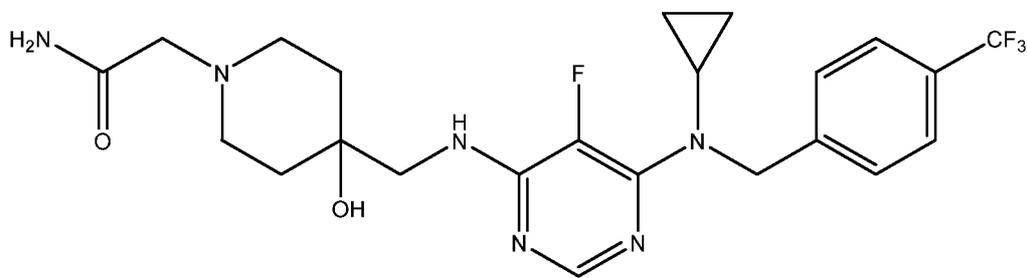
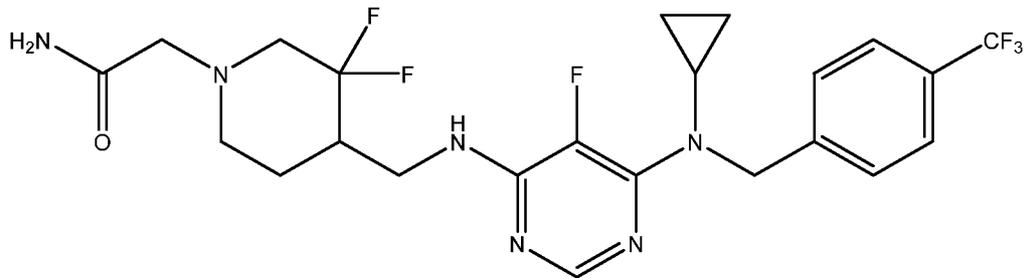
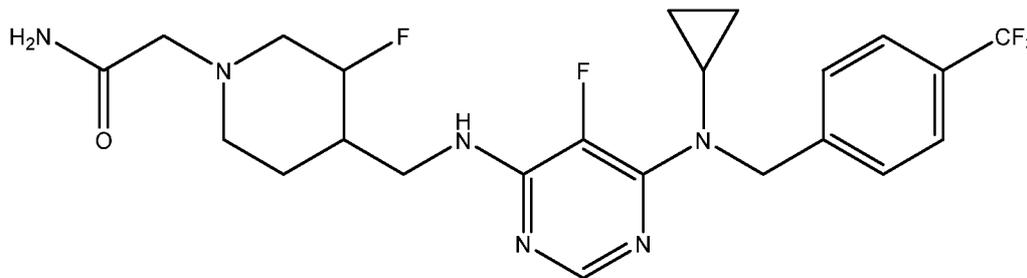
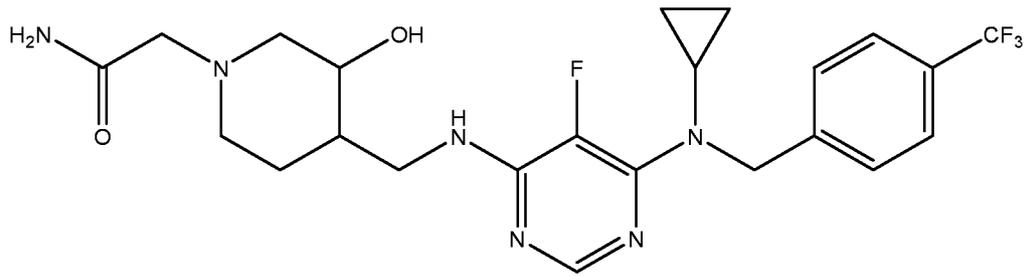


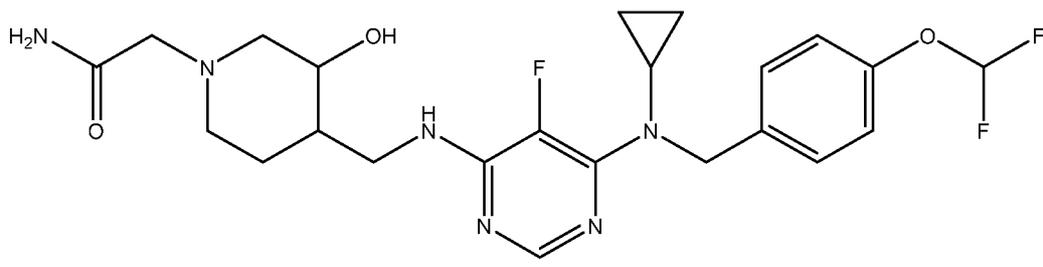
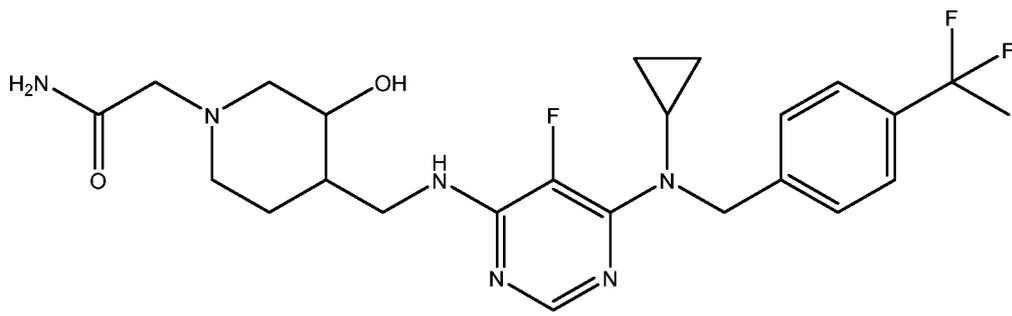
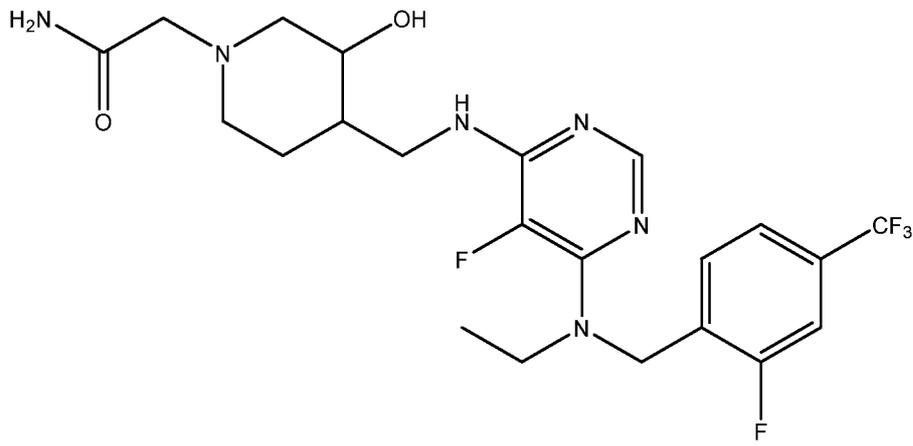
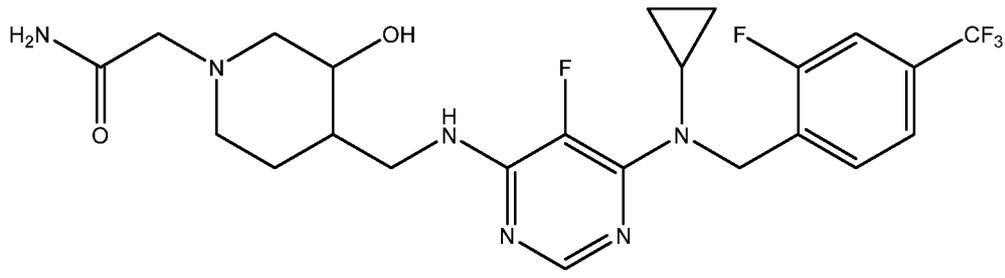
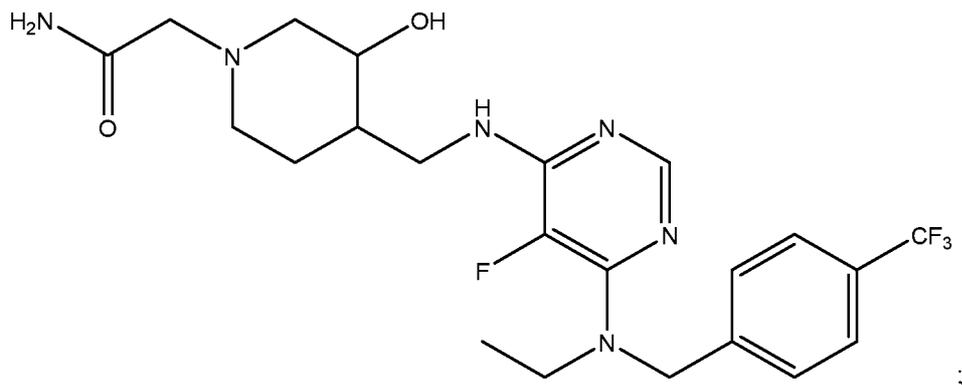


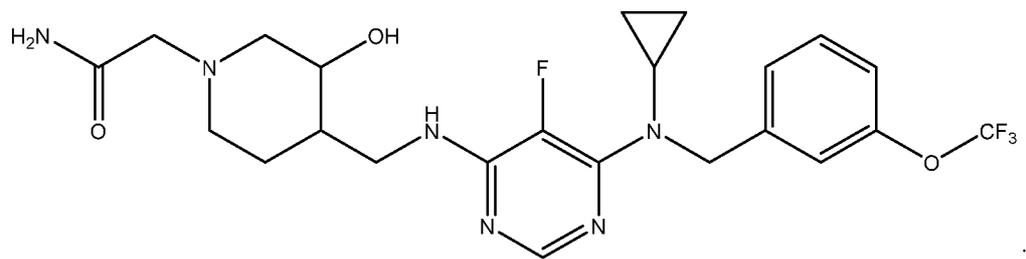
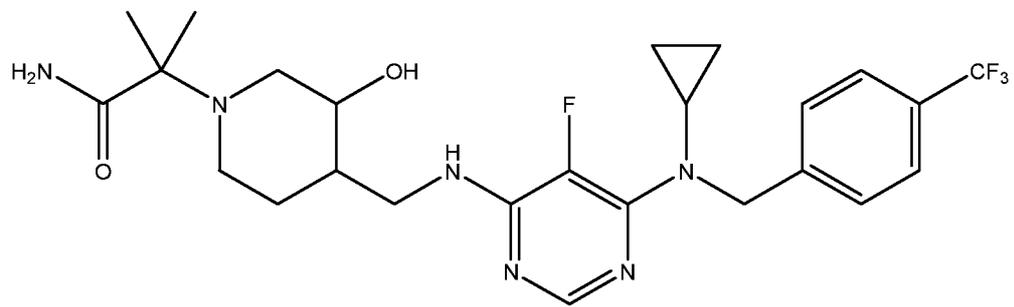
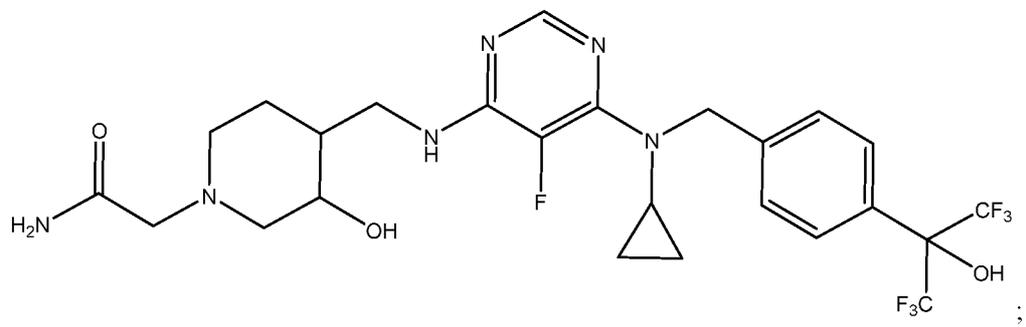
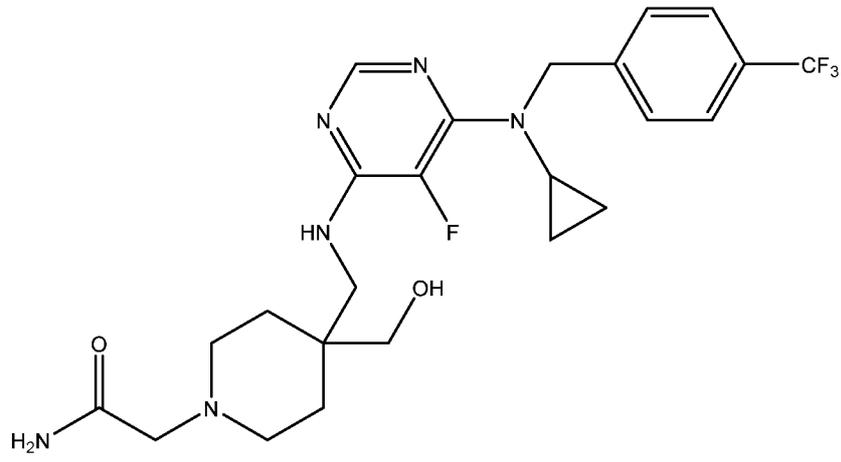
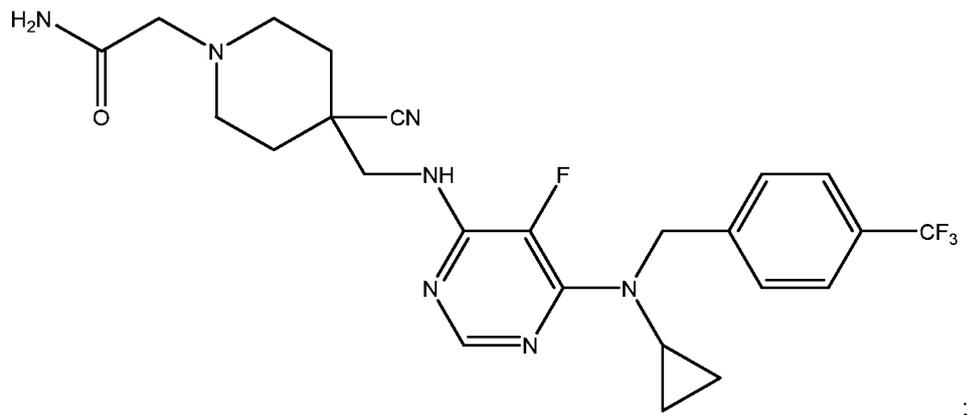


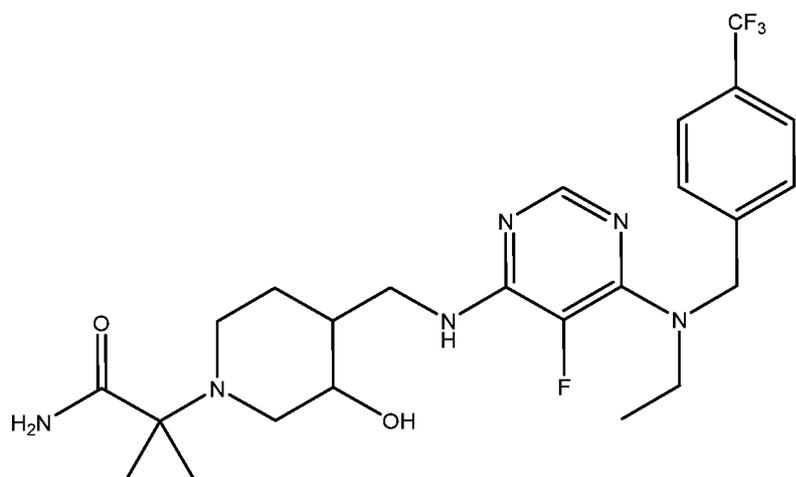
или их стереоизомера, или соли, или соли стереоизомера.

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой, выбранной из группы, состоящей из:

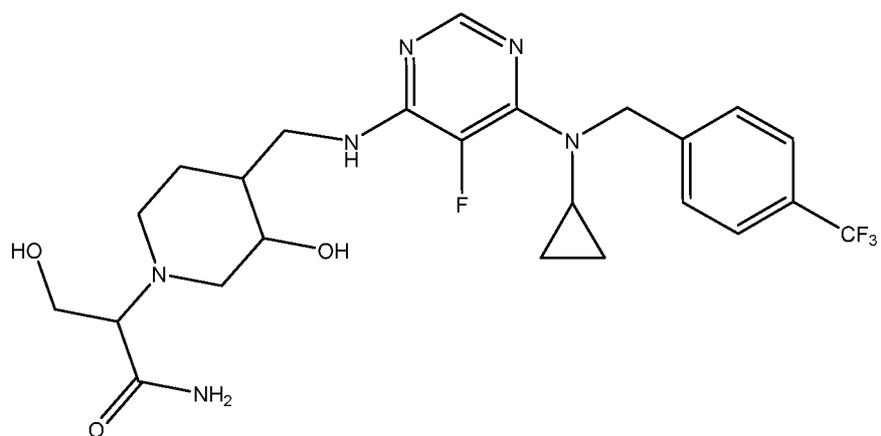




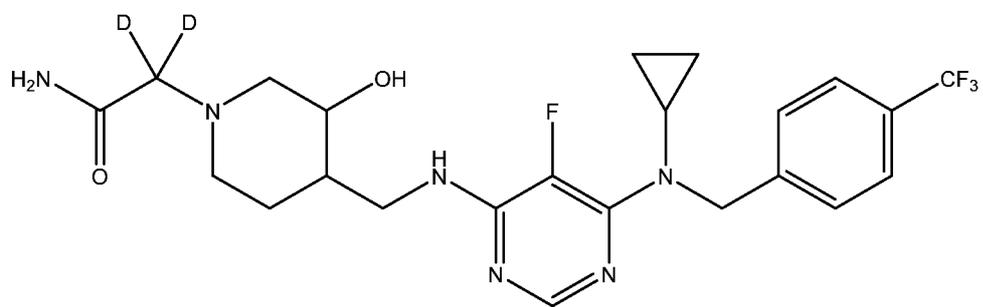




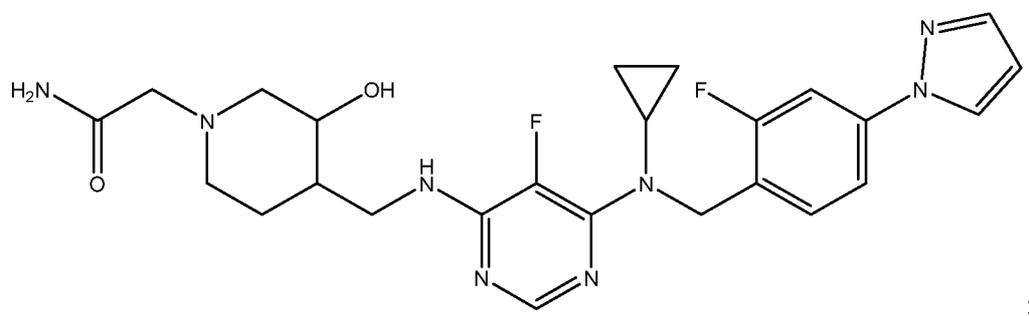
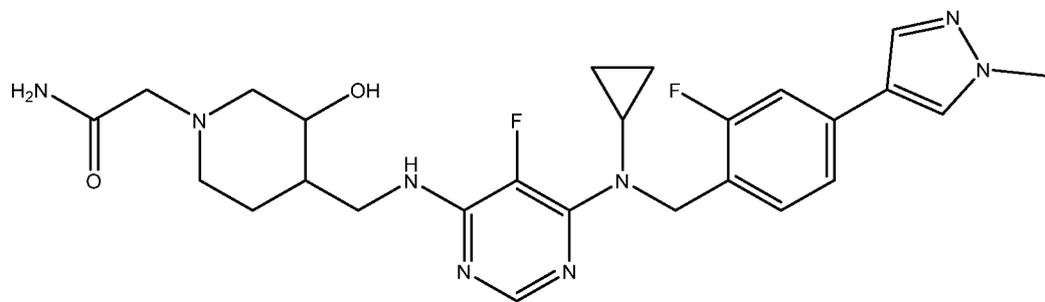
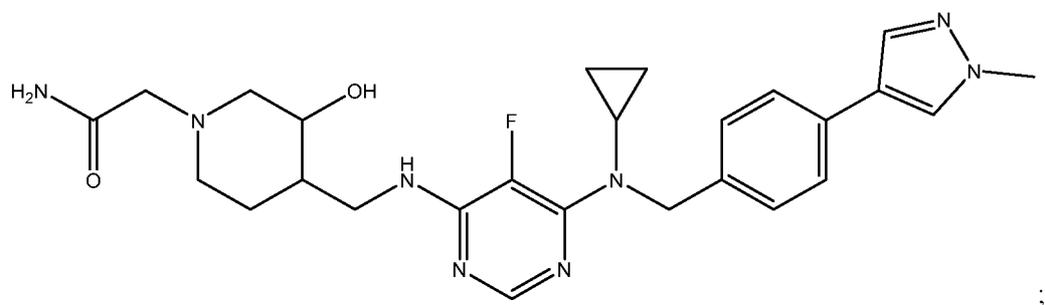
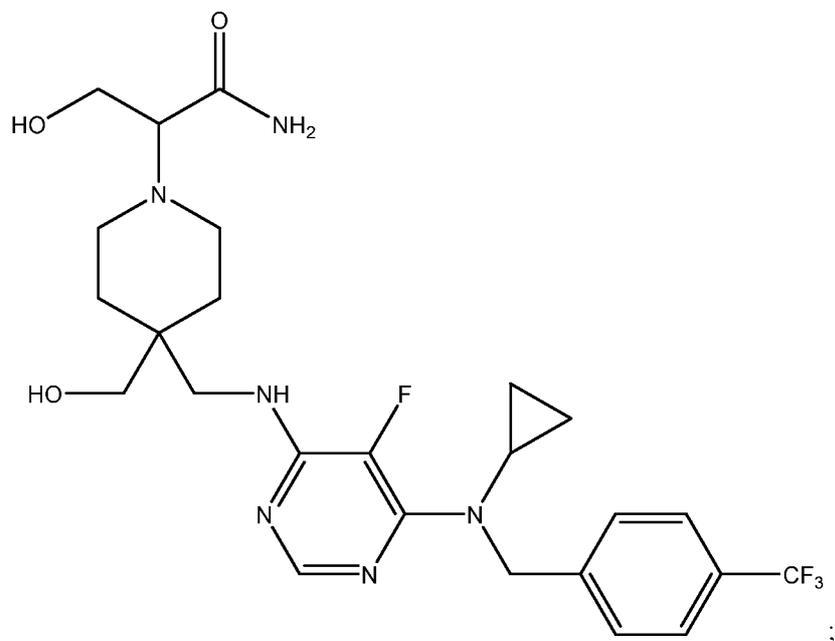
;

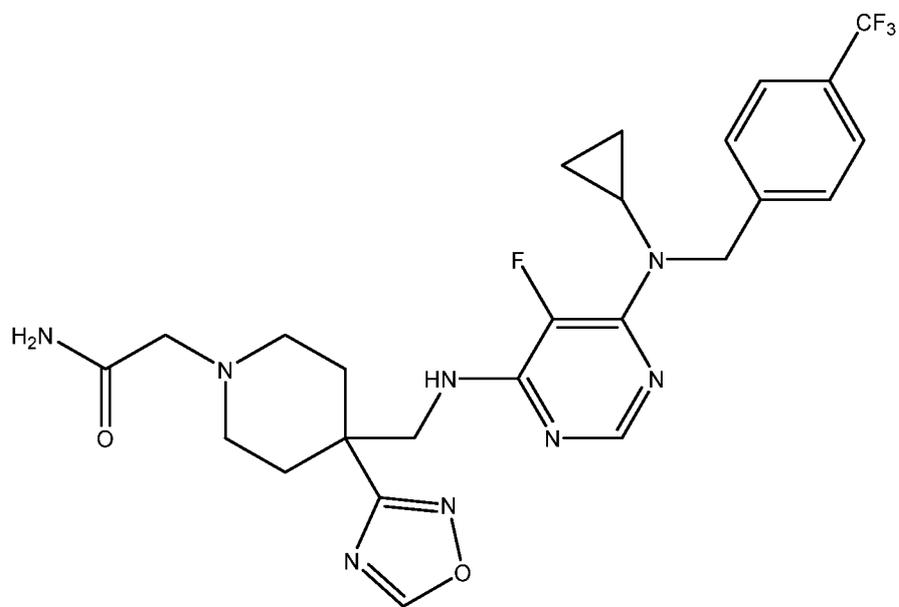


;

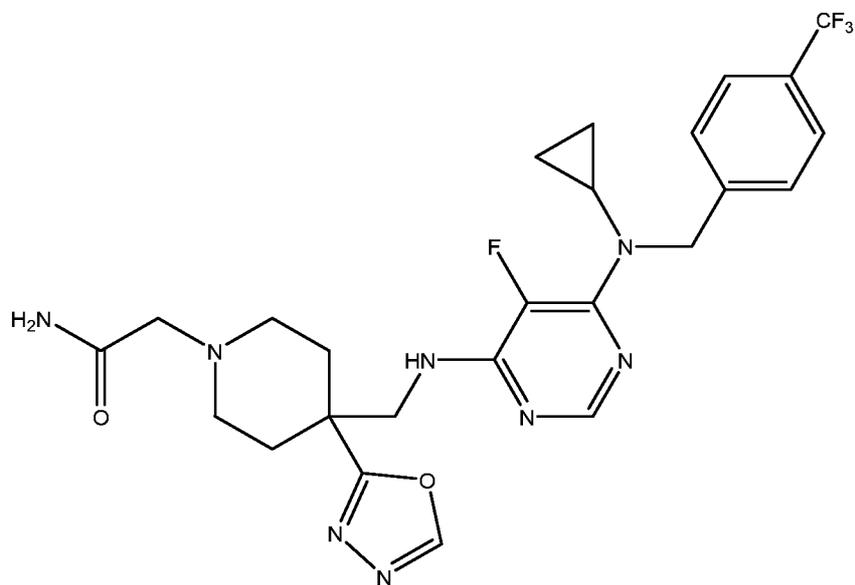


;

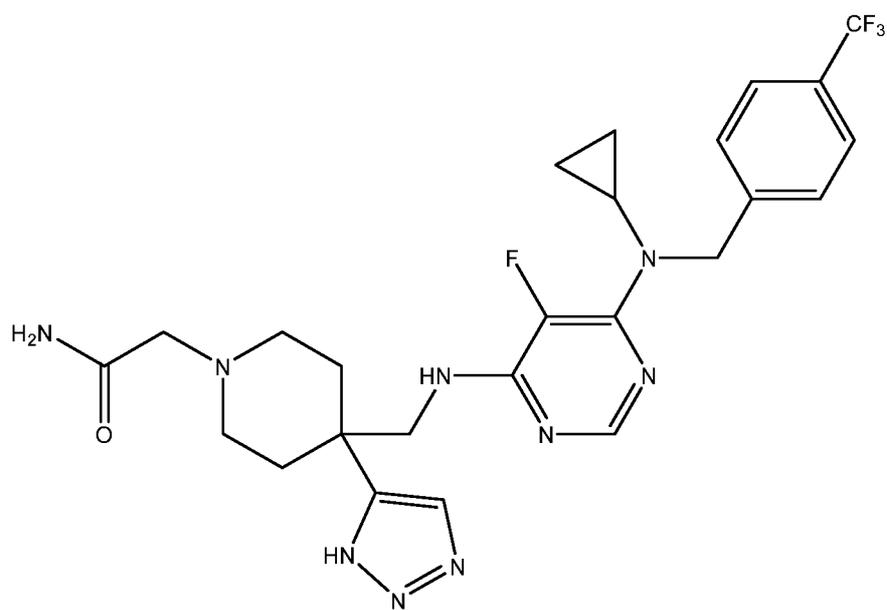




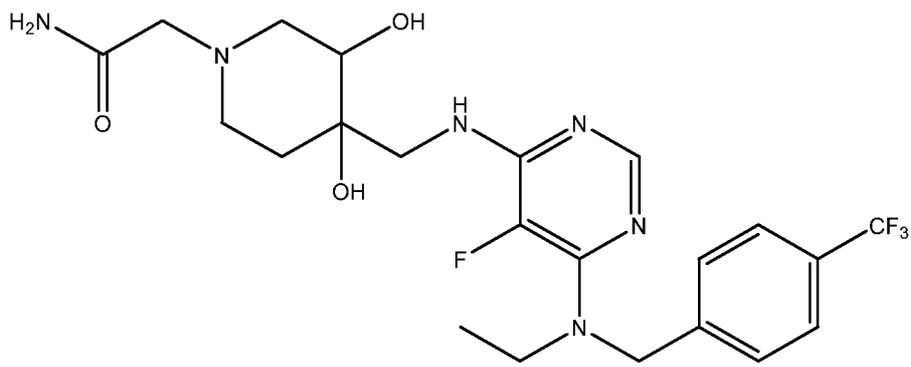
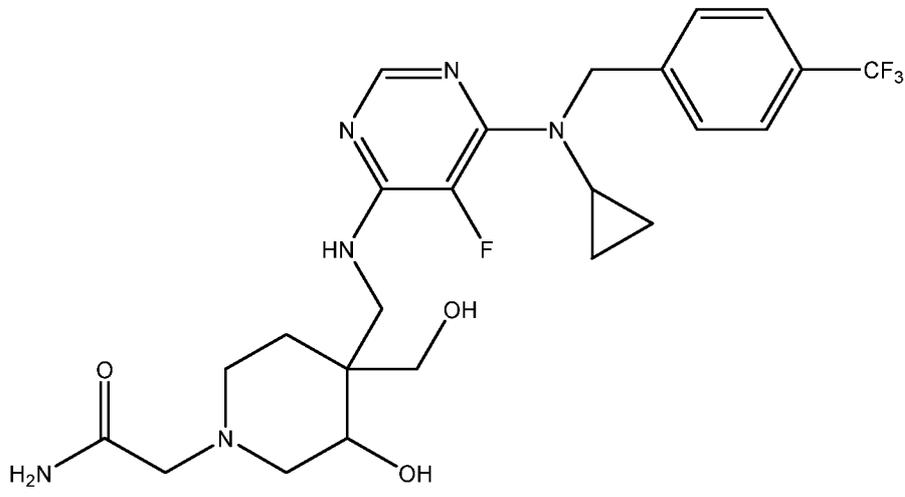
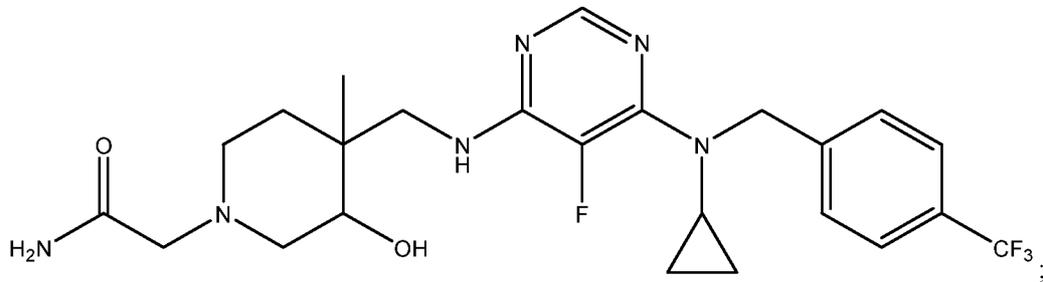
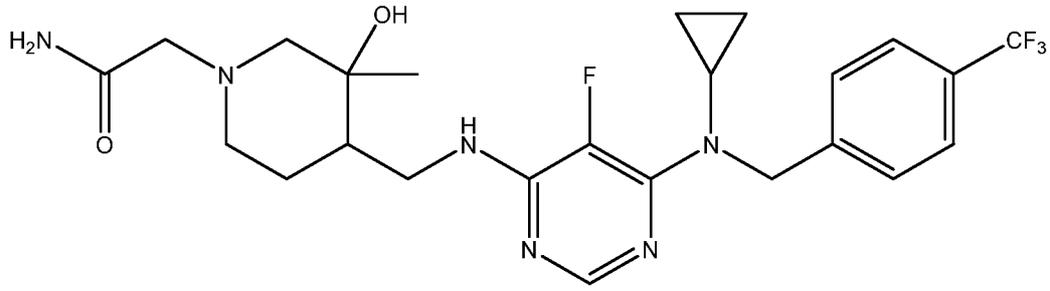
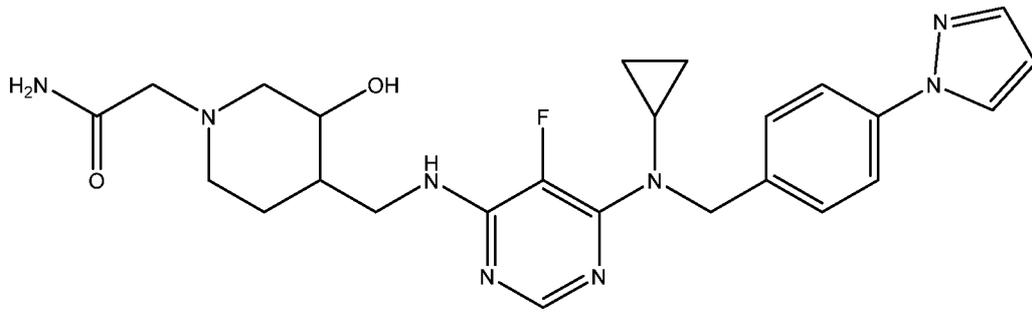
;

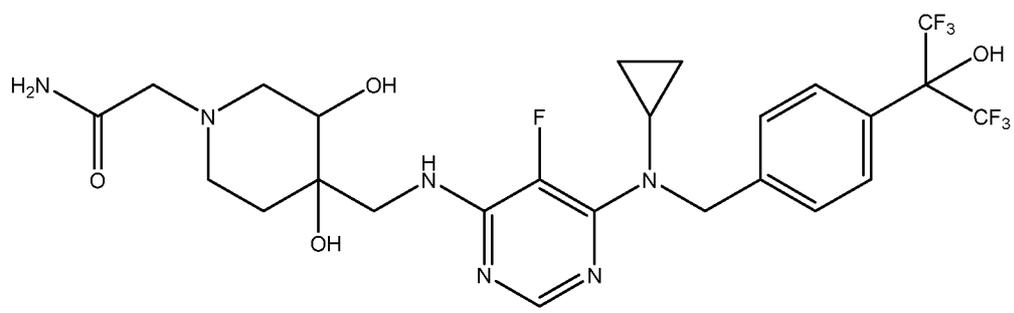
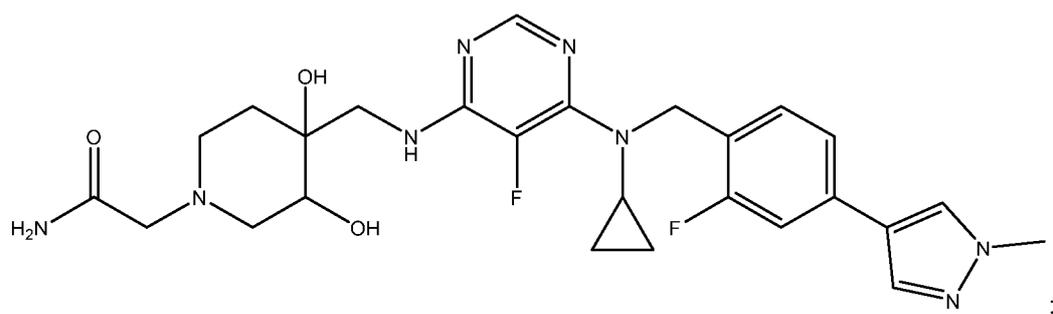
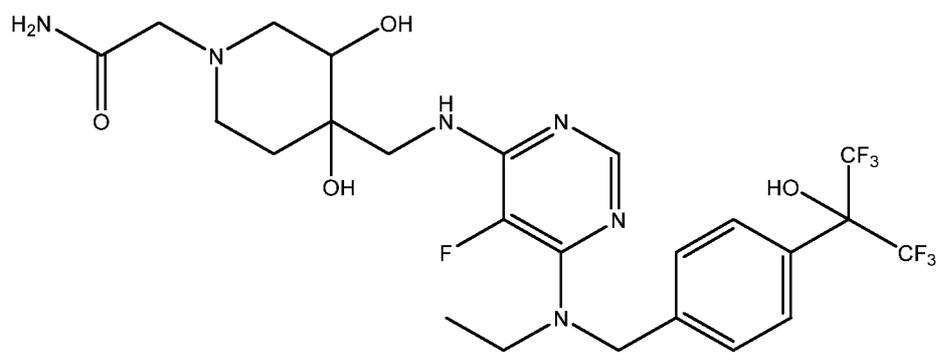
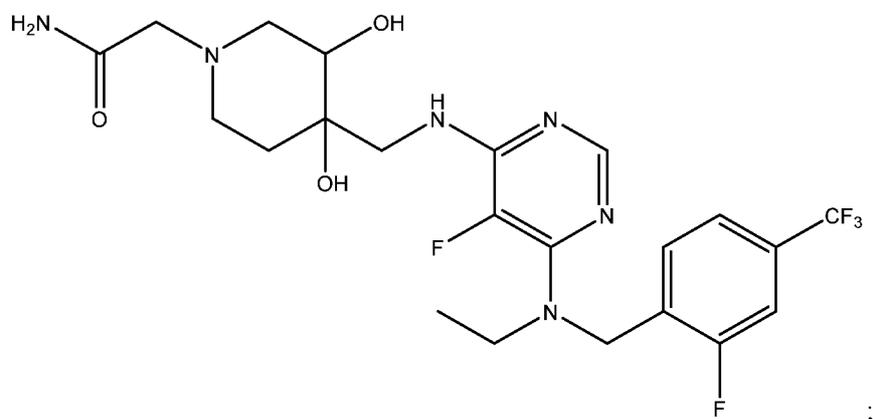
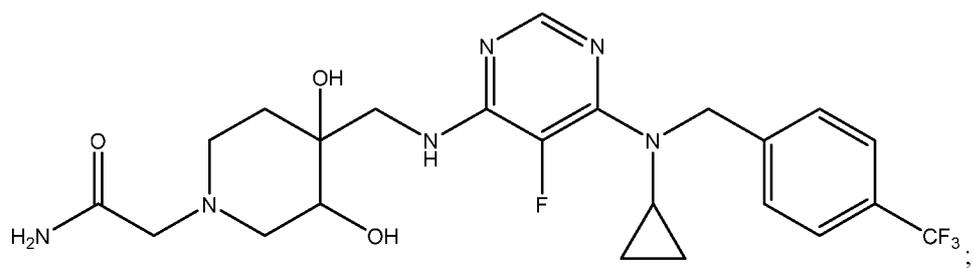


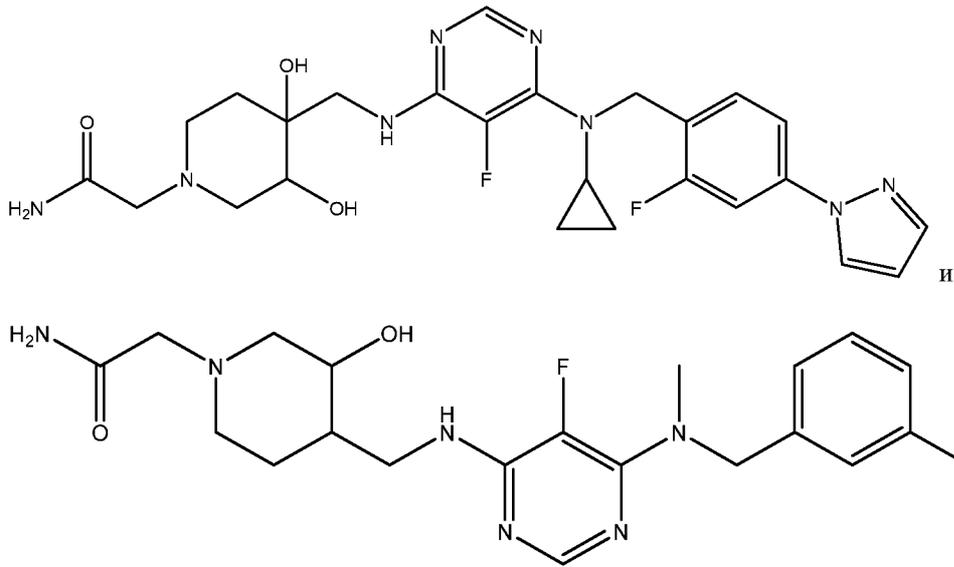
;



;







или их стереоизомера, или соли, или соли стереоизомера.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

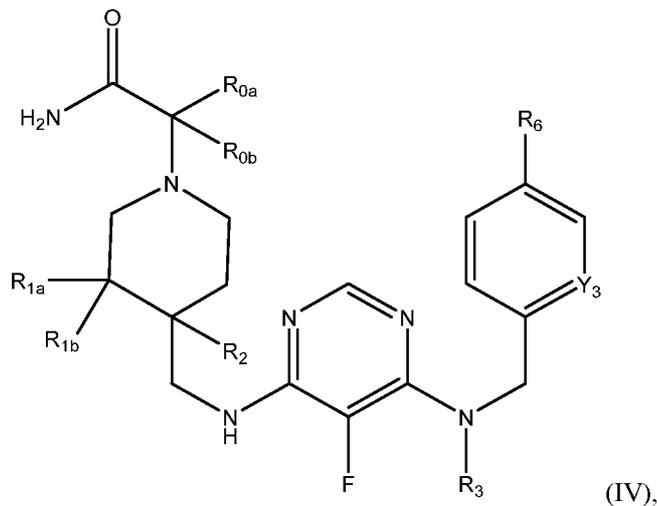
2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их соли, стереоизомеру или соли стереоизомера, где R<sub>0a</sub> выбран из группы, состоящей из -CN, замещенного или незамещенного гетероалицикла и замещенного или незамещенного гетероарила, и R<sub>0b</sub> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R<sub>0a</sub> представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В других более предпочтительных вариантах осуществления R<sub>0a</sub> представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил. В еще более предпочтительных вариантах осуществления R<sub>0b</sub> представляет собой водород.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления соединения, стереоизомер или соль характеризуются структурой формулы (IV),



где:

$R_{0a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил;  $R_{0b}$  представляет собой водород;  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил;

$R_{1b}$  представляет собой водород;  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил;  $R_3$  представляет собой этил или циклопропил;

$R_6$  представляет собой  $CF_3$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , где  $R_8$  представляет собой водород или фтор.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из CN, пиридинила и тетрагидропиранила;  $R_{0b}$  представляет собой водород;  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил;  $R_{1b}$  представляет собой водород;  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил;  $R_3$  представляет собой водород;  $R_4$  представляет собой этил или циклопропил;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R_7$  представляет собой водород, и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH.

В некоторых раскрытых в данном документе вариантах осуществления  $R_{0a}$  представляет собой пиридинил;  $R_{0b}$  представляет собой водород;  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил;  $R_{1b}$  представляет собой водород;  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил;  $R_3$  представляет собой этил или циклопропил;  $R_4$  представляет собой водород;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R_7$  представляет собой водород, и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, стереоизомеру или соли стереоизомера, где:  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из -CN, пиридинила и тетрагидропиранила;  $R_{0b}$  представляет собой водород;  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил;  $R_{1b}$  представляет собой водород;  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил;  $R_3$  представляет собой этил или циклопропил;  $R_4$  представляет собой водород;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  представляет собой  $-CF_3$ ;  $R_7$  представляет собой водород, и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой -CH-.

В другом более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, стереоизомеру или соли стереоизомера, где:  $R_{0a}$  представляет собой

пиридинил; R<sub>об</sub> представляет собой водород; R<sub>1а</sub> представляет собой гидроксил; R<sub>1б</sub> представляет собой водород; R<sub>2</sub> представляет собой водород или гидроксил; R представляет собой водород; R<sub>3</sub> представляет собой этил или циклопропил; R<sub>4</sub> представляет собой водород; R<sub>5</sub> представляет собой водород; R<sub>6</sub> представляет собой -CF<sub>3</sub>; R<sub>7</sub> представляет собой водород, и каждый из Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> представляет собой -CH-

В другом раскрытом в данном документе варианте осуществления соединения, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-59**

*rac*-2-циано-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-62**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-63**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-71**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамида,

**D5-7"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,

**D5-7-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида или *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

1-го элюируемого основного изомера,

**D5-7-2**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида или *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, 2-го элюируемого основного изомера, и

**D5-8"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-59**

*rac*-2-циано-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

**A7-62**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-63**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-71**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамида,

**D5-7"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**D5-7-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида и

**D5-8"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

2-циано-2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-

дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида и 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-62**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-63**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**D5-7"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного,

**D5-7-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида или *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, 1-го элюируемого основного изомера,

**D5-7-2**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида или *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, 2-го элюируемого основного изомера, и

**D5-8"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, энантимерно обогащенного.

В некоторых случаях соединение, соль, стереоизомер или соль стереоизомера согласно формуле (I) выбраны из группы, состоящей из:

**A7-62**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**A7-63**

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**D5-7"**

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

**D5-7-1**

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида и

**D5-8"**

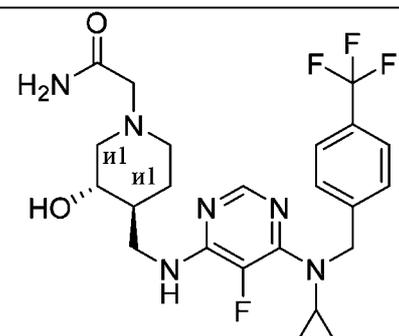
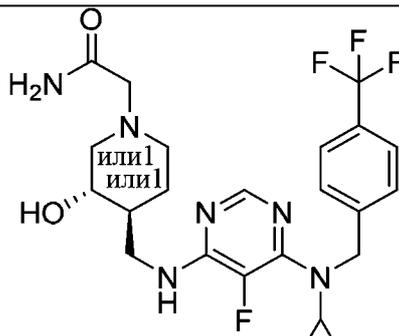
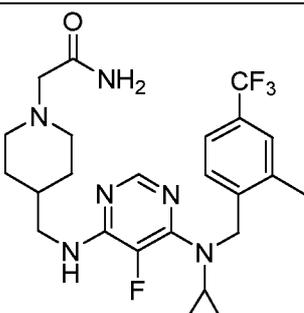
*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида.

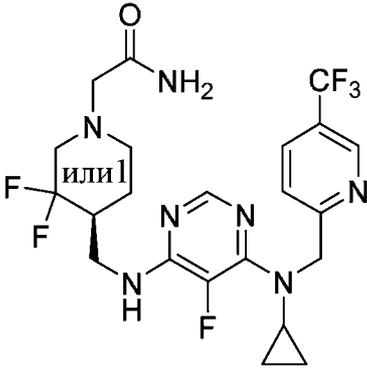
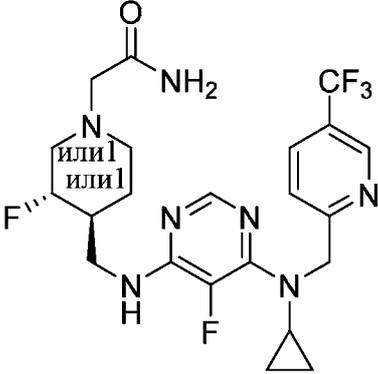
В некоторых вариантах осуществления во всех случаях, если галоген указан как заместитель, то галоген выбран из фтора или хлора.

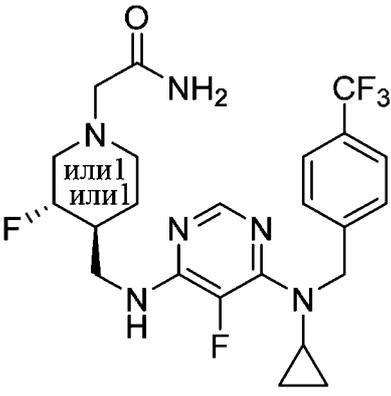
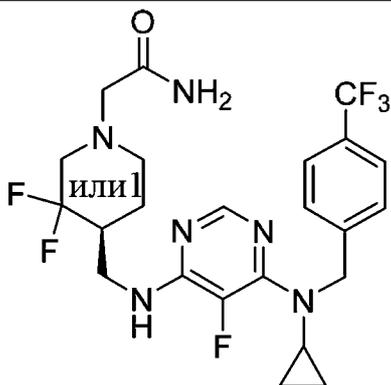
Варианты осуществления и конкретные раскрытия, используемые в данном документе, предназначены для иллюстрации разных альтернатив настоящего изобретения, и варианты осуществления можно объединять с другими подходящими вариантами осуществления.

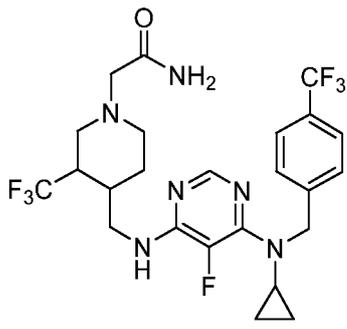
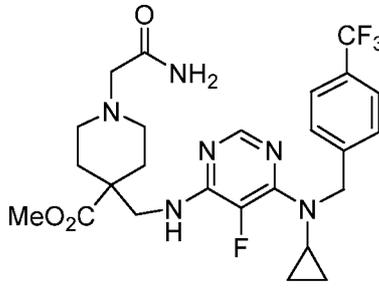
Конкретные примеры соединений раскрыты ниже в таблице 1.

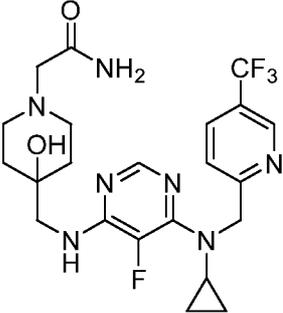
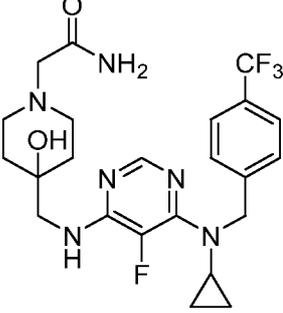
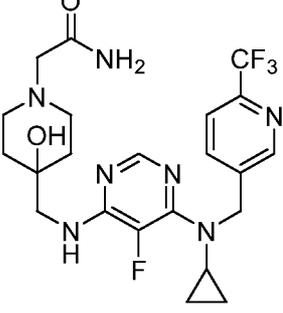
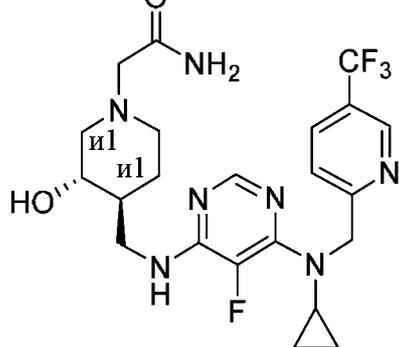
Таблица 1. Иллюстративные соединения по структуре и названию.

№ пр.	Структура	Название
A7-1		A7-1 <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-1-1		A7-1-1 <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
A7-1-2		A7-1-2 <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
A7-2		A7-2 2-(4-(((6-(Циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид

A7-3-1		<p><b>A7-3-1</b>  <i>rel-(R)</i>-2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер,</p>
A7-3-2		<p><b>A7-3-2</b>  <i>rel-(R)</i>-2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-4-1		<p><b>A7-4-1</b>  <i>rel-2-((3R,4R)</i>-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-4-2		<p><b>A7-4-2</b>  <i>rel-2-((3R,4R)</i>-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

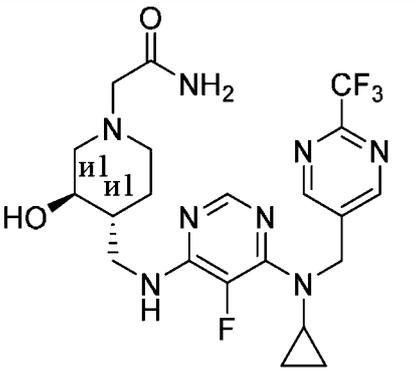
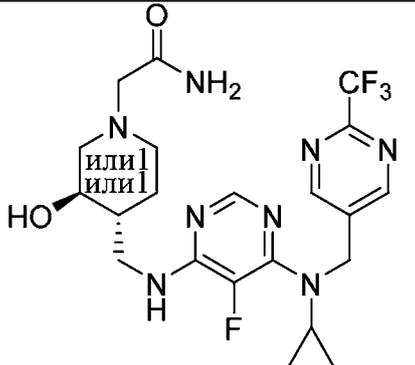
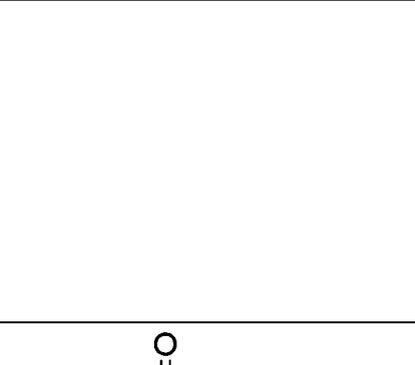
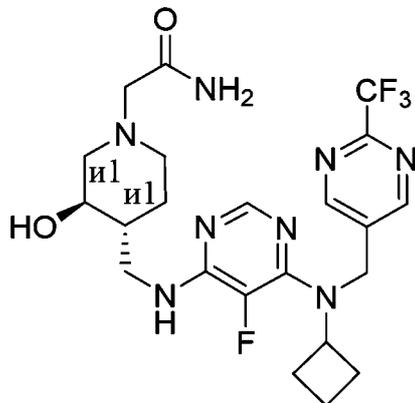
A7-5-1		<p><b>A7-5-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-5-2		<p><b>A7-5-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-6-1		<p><b>A7-6-1</b>  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-6-2		<p><b>A7-6-2</b>  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

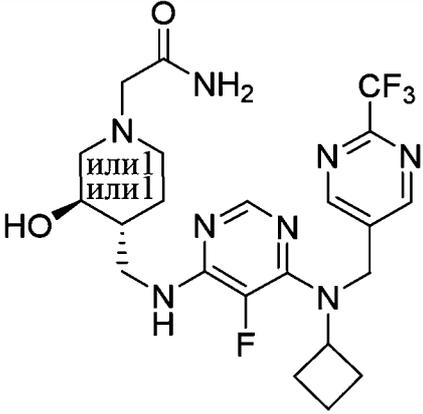
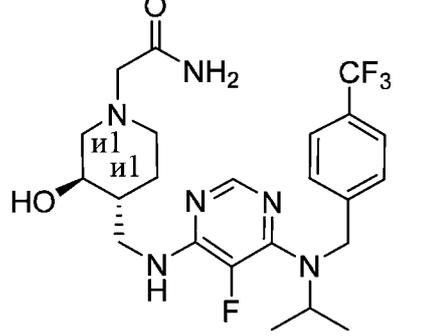
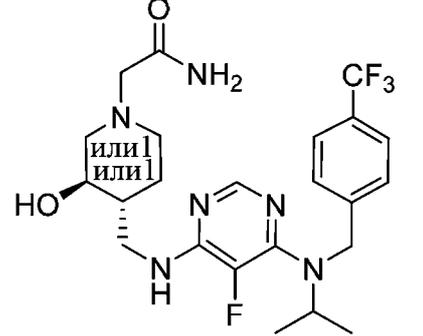
<p><b>A7-7-1</b></p>		<p><b>A7-7-1</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p>1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-7-2</b></p>		<p><b>A7-7-2</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p>2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-7-3</b></p>		<p><b>A7-7-3</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p>3-ий элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-7-4</b></p>		<p><b>A7-7-4</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p>4-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-8</b></p>		<p><b>A7-8</b></p> <p>Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилат</p>

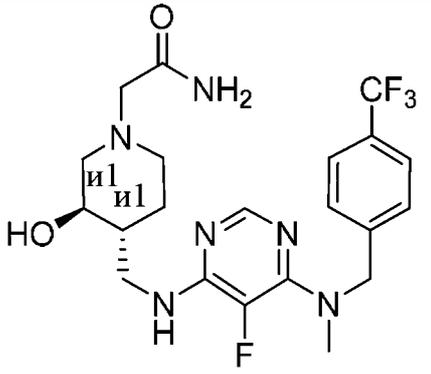
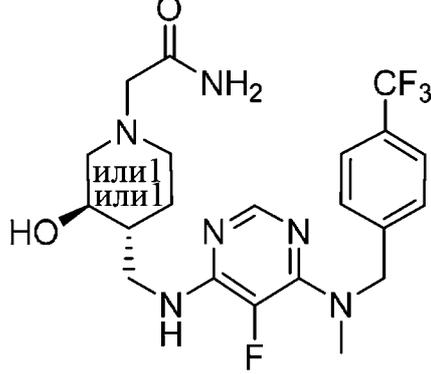
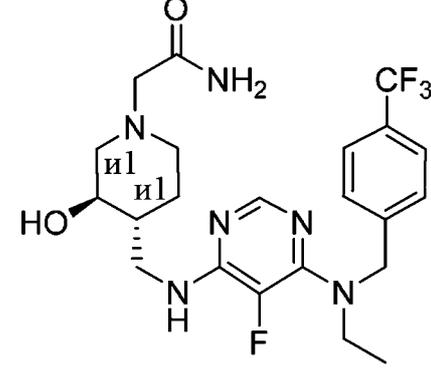
A7-9		<p><b>A7-9</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-10		<p><b>A7-10</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-11		<p><b>A7-11</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-14		<p><b>A7-14</b></p> <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

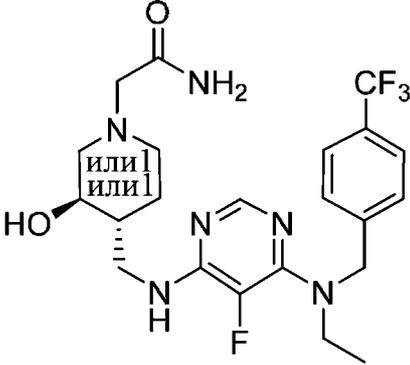
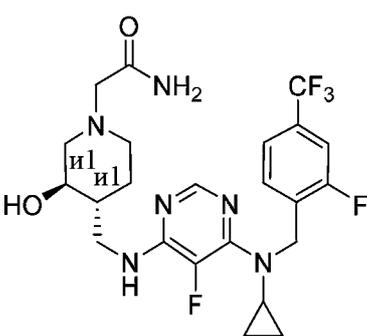
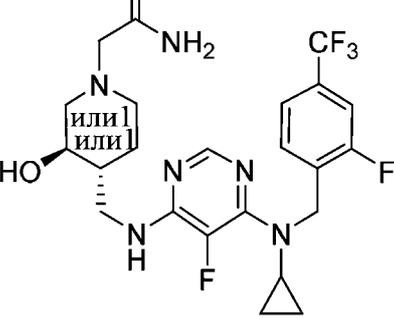


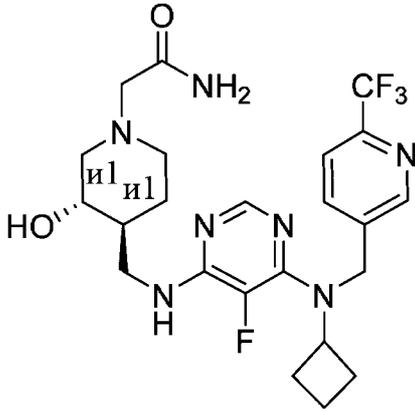
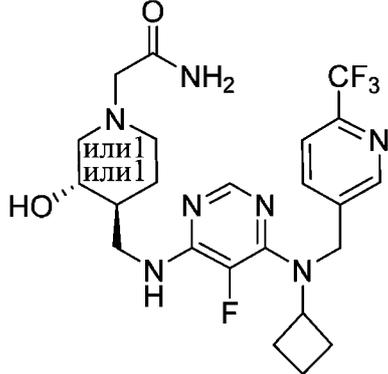
A7-15-2		<p><b>A7-15-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-16		<p><b>A7-16</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-16-1		<p><b>A7-16-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-16-2		<p><b>A7-16-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

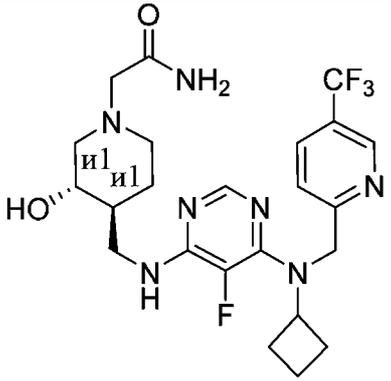
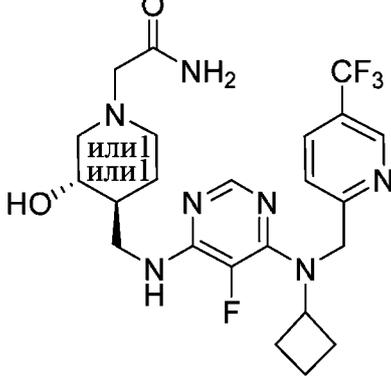
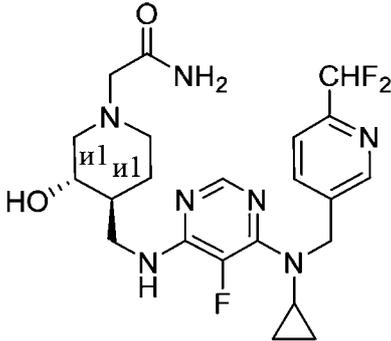
<p><b>A7-17</b></p>		<p><b>A7-17</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A7-17-1</b></p>		<p><b>A7-17-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-17-2</b></p>		<p><b>A7-17-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A7-18</b></p>		<p><b>A7-18</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

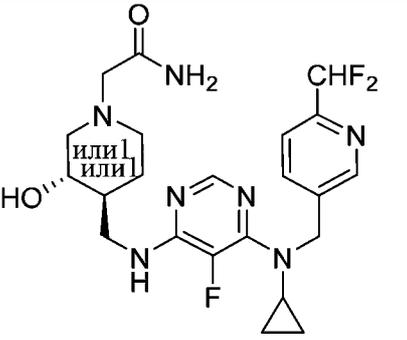
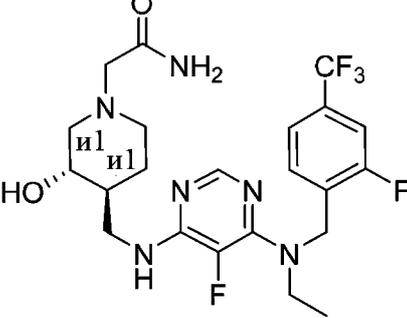
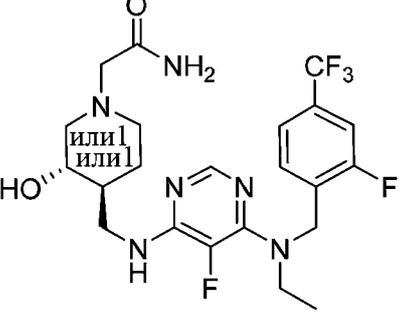
A7-18-1		<p><b>A7-18-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-18-2		<p><b>A7-18-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-19		<p><b>A7-19</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-19-1		<p><b>A7-19-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-19-2		<p><b>A7-19-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

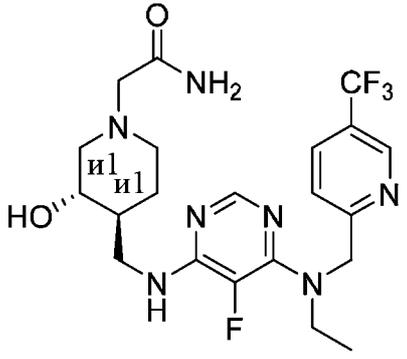
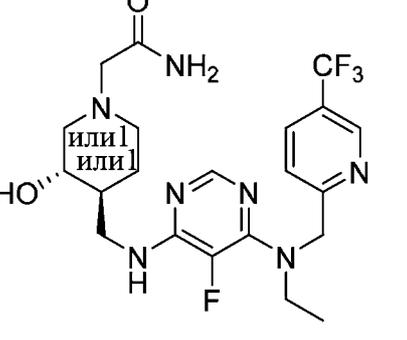
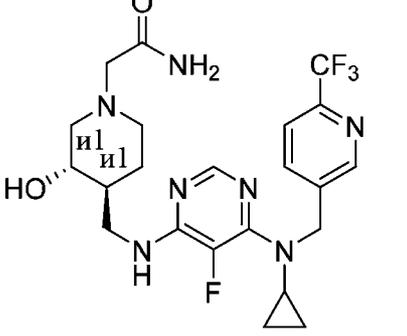
A7-20		<p><b>A7-20</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-20-1		<p><b>A7-20-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-20-2		<p><b>A7-20-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-21		<p><b>A7-21</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

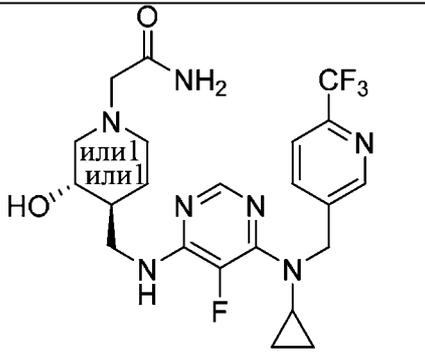
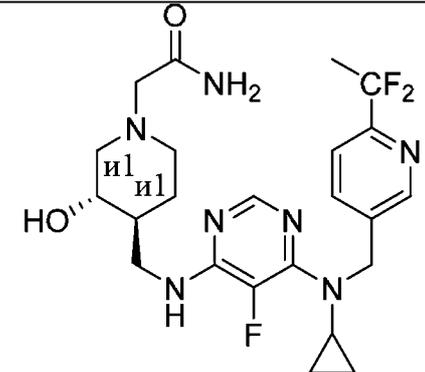
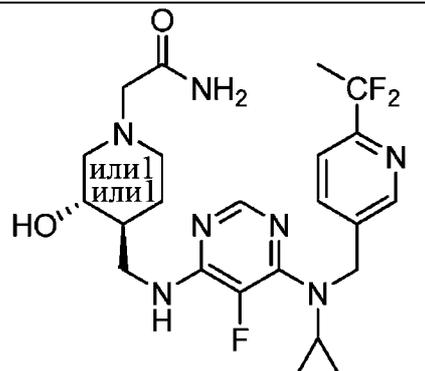
A7-21-1		<p><b>A7-21-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
A7-21-2		<p><b>A7-21-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
A7-22		<p><b>A7-22</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-22-1		<p><b>A7-22-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

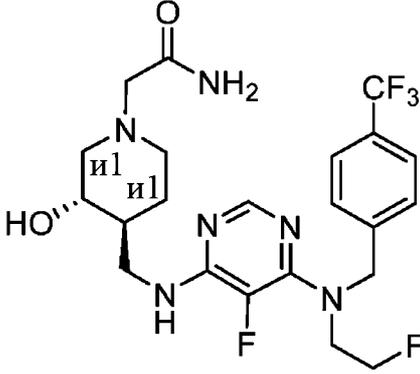
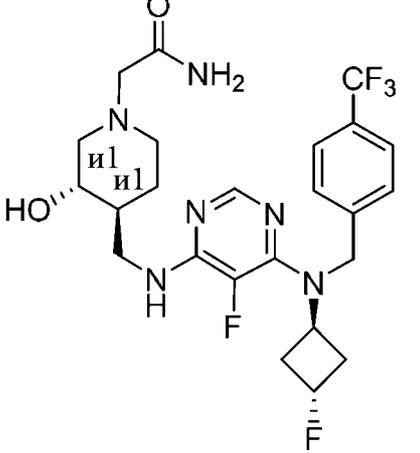
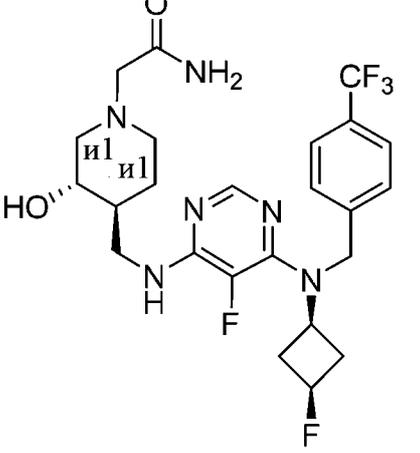
A7-22-2		<p><b>A7-22-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A7-23		<p><b>A7-23</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-23-1		<p><b>A7-23-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A7-23-2		<p><b>A7-23-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

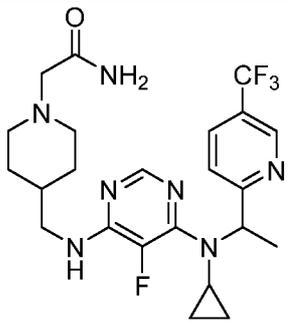
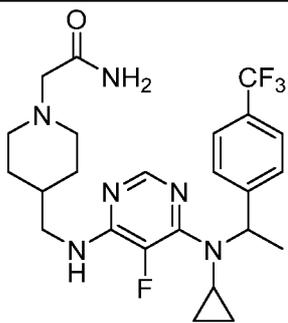
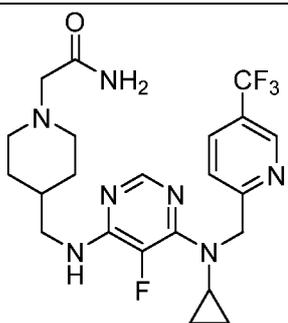
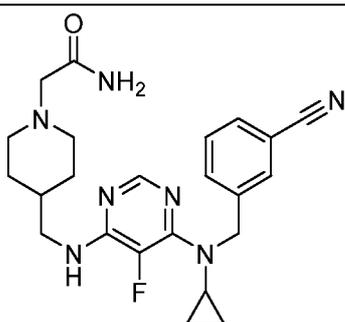
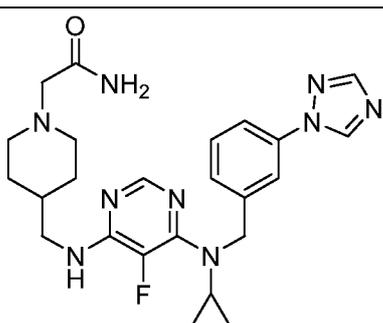
A7-24		<b>A7-24</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-24-1		<b>A7-24-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
A7-24-2		<b>A7-24-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
A7-25		<b>A7-25</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

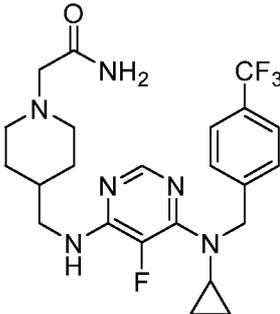
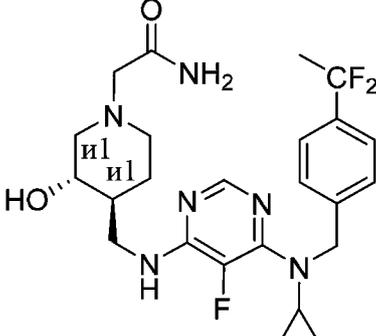
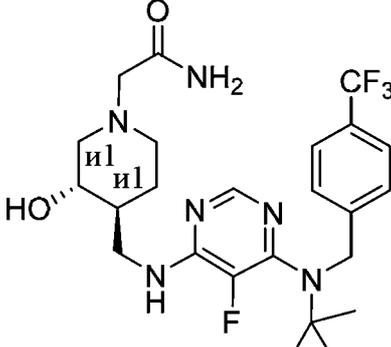
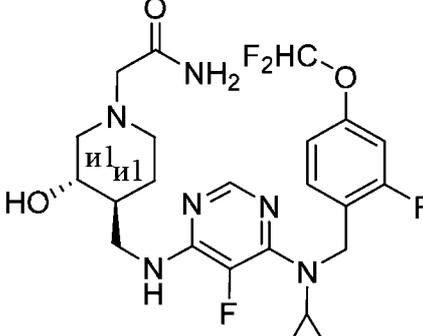
A7-25-1		<b>A7-25-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
A7-25-2		<b>A7-25-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
A7-26		<b>A7-26</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-26-1		<b>A7-26-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
A7-26-2		<b>A7-26-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер

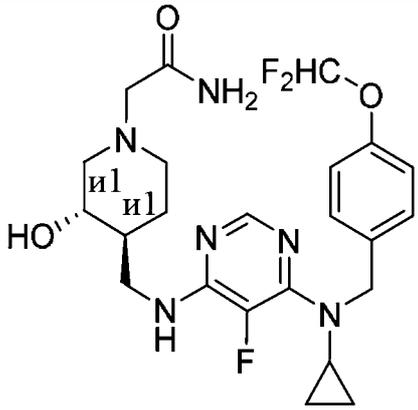
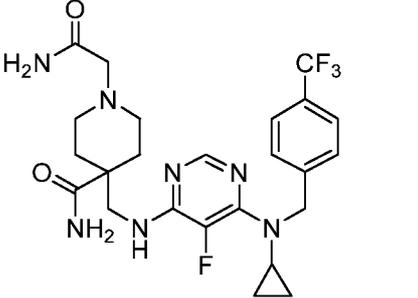
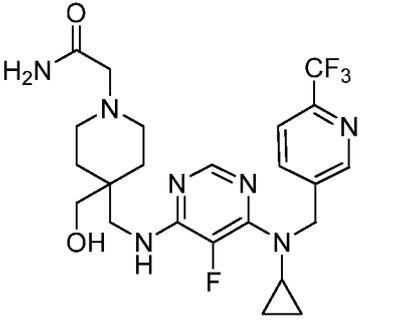
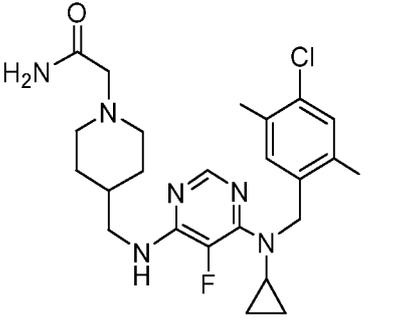
A7-27		<p><b>A7-27</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-27-1		<p><b>A7-27-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A7-27-2		<p><b>A7-27-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
A7-28		<p><b>A7-28</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

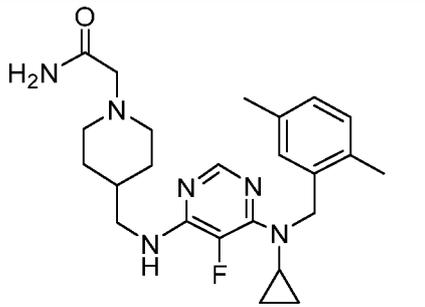
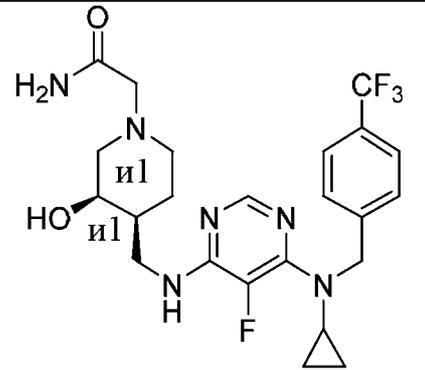
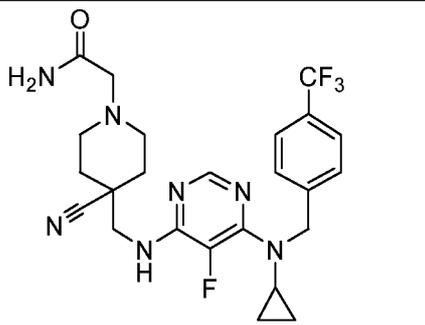
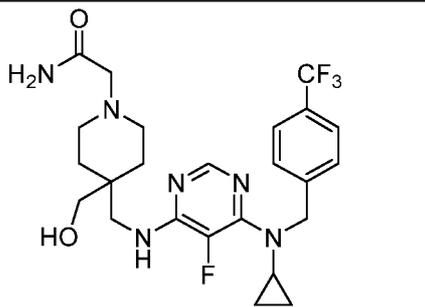
A7-28-1		<b>A7-28-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
A7-28-2		<b>A7-28-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
A7-29		<b>A7-29</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-29-1		<b>A7-29-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
A7-29-2		<b>A7-29-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер

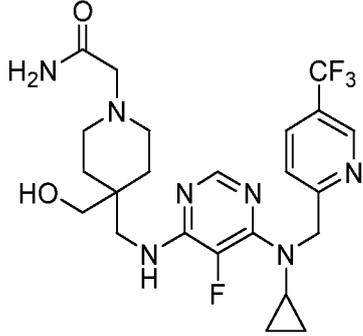
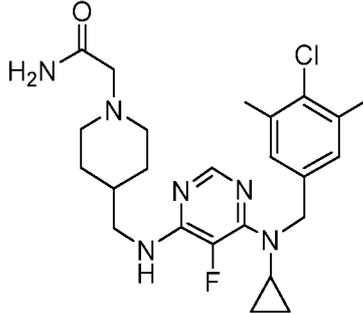
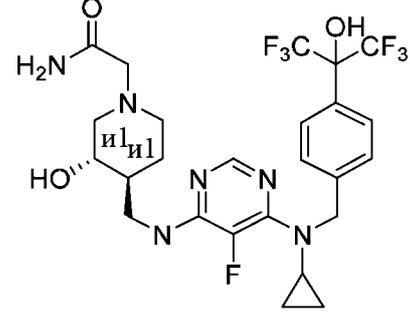
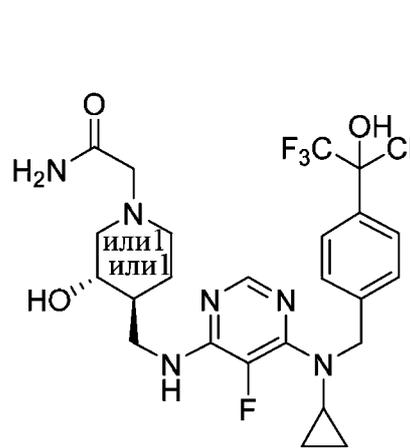
A7-30		<p><b>A7-30</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((2-фторэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-31		<p><b>A7-31</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-32		<p><b>A7-32</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((1<i>s</i>,3<i>R</i>)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

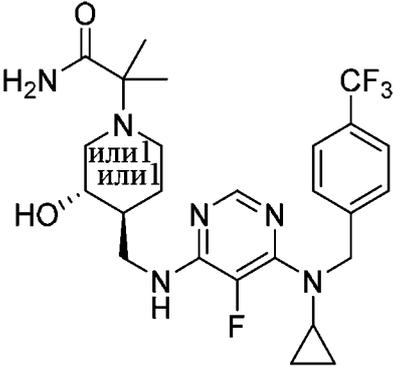
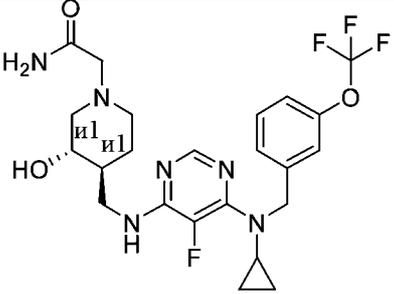
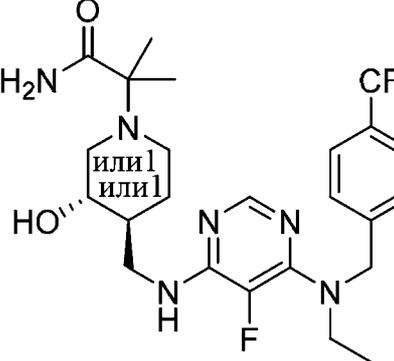
A7-33		<b>A7-33</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-34		<b>A7-34</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-35		<b>A7-35</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-36		<b>A7-36</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил((3-Цианобензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-38		<b>A7-38</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил((3-(1 <i>H</i> -1,2,4-Триазол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид

A7-39		<p><b>A7-39</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-40		<p><b>A7-40</b> <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-41		<p><b>A7-41</b> <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-42		<p><b>A7-42</b> <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

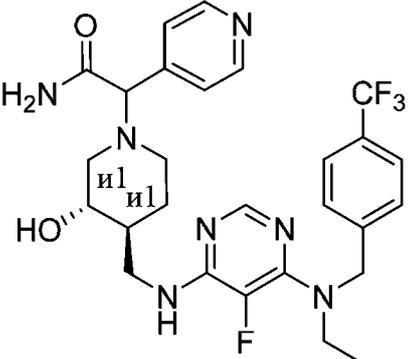
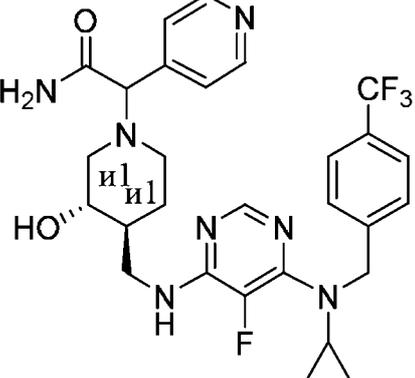
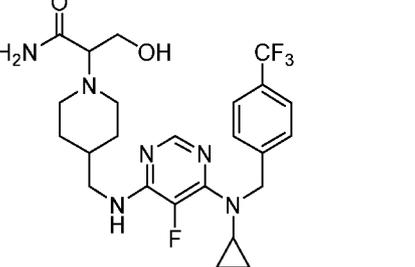
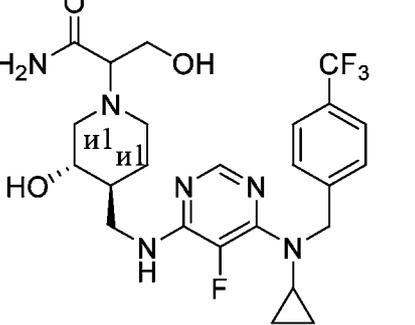
A7-43		<p><b>A7-43</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-44		<p><b>A7-44</b>  1-(2-Амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамид</p>
A7-45		<p><b>A7-45</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-46		<p><b>A7-46</b>  2-(4-(((6-((4-Хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

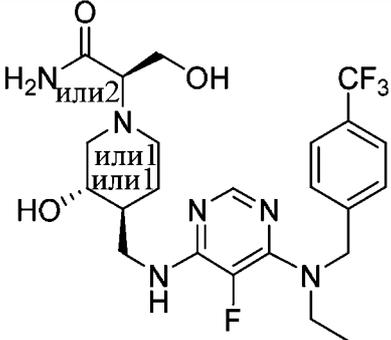
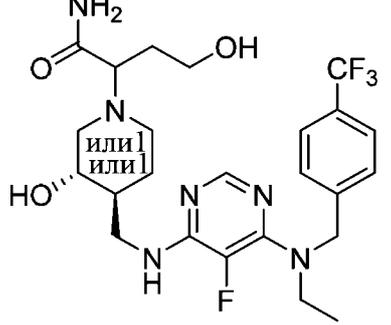
A7-47		<b>A7-47</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-49		<b>A7-49</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-50		<b>A7-50</b> 2-(4-Циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-51		<b>A7-51</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид

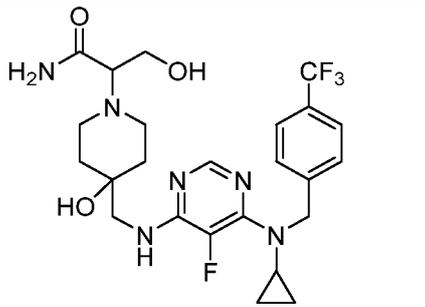
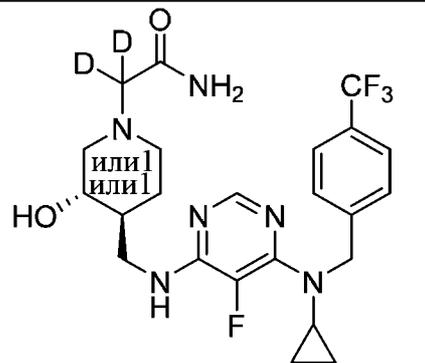
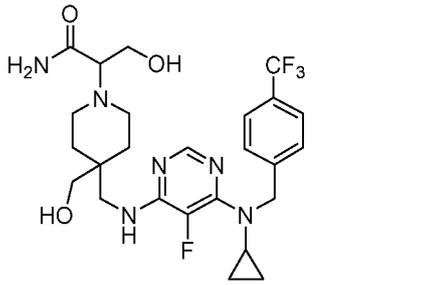
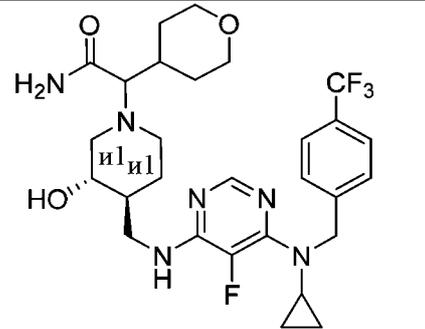
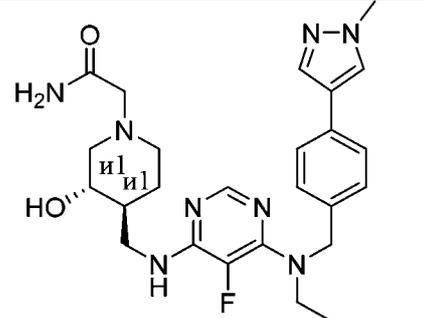
A7-52		<p><b>A7-52</b></p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-53		<p><b>A7-53</b></p> <p>2-(4-(((6-((4-Хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-54		<p><b>A7-54</b></p> <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-54-1		<p><b>A7-54-1</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>

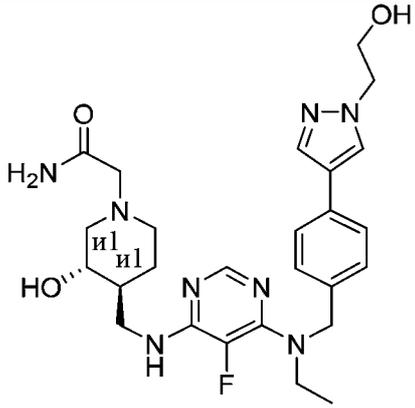
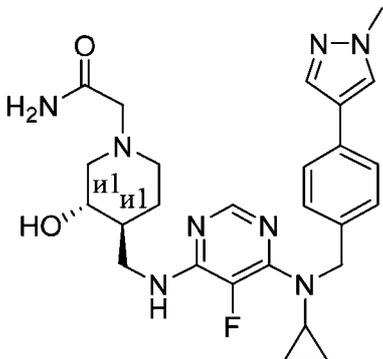
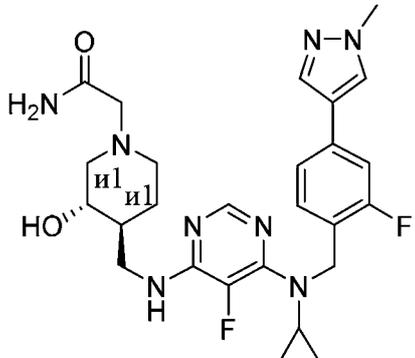
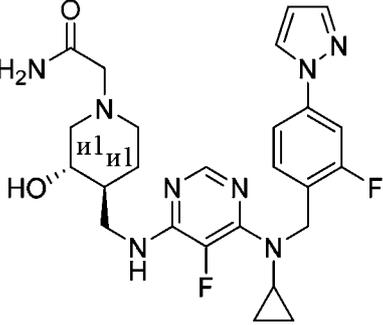
A7-54-2		<b>A7-54-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
<b>A7-55''</b> , энантимерно обогащенный		<b>A7-55''</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид, энантимерно обогащенный
A7-56		<b>A7-56</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
<b>A7-57''</b> , энантимерно обогащенный		<b>A7-57''</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид, энантимерно обогащенный

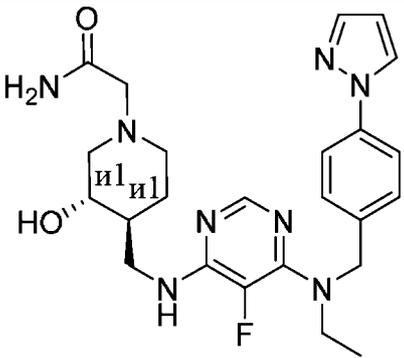
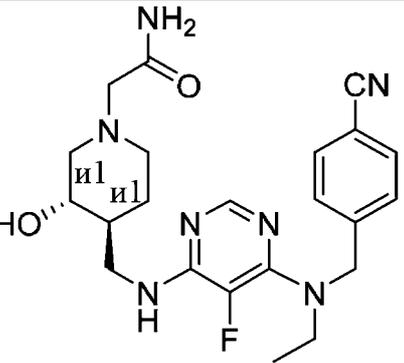
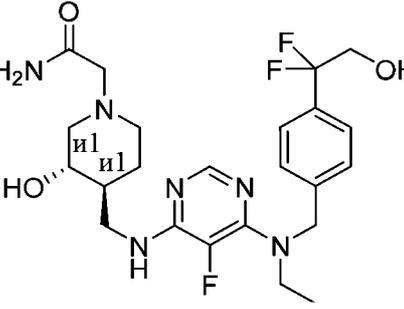
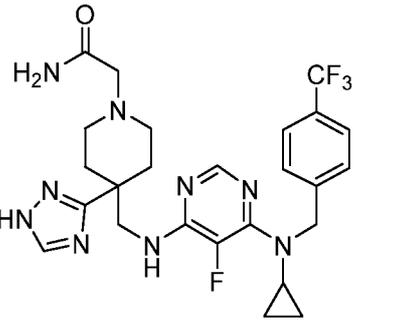
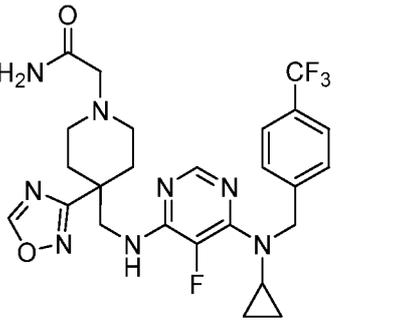
A7-58		<b>A7-58</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-59		<b>A7-59</b> <i>rac</i> -2-Циано-2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-60		<b>A7-60</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-Фтор-6-((метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
A7-61		<b>A7-61</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

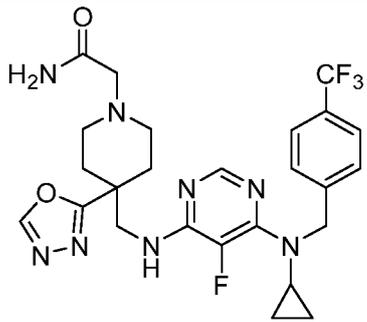
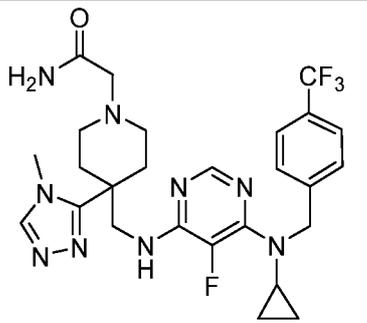
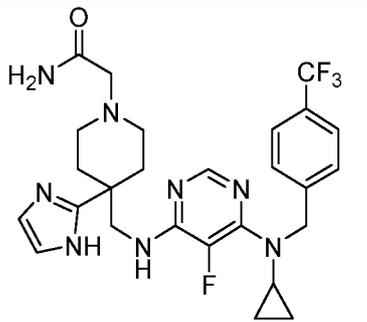
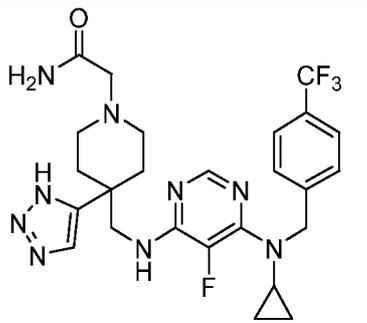
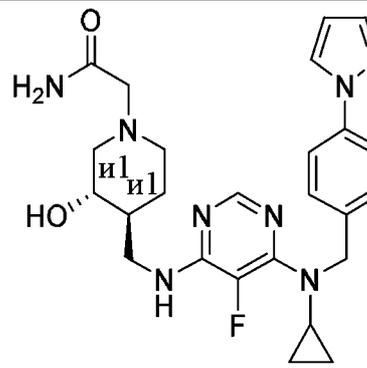
A7-62		<p><b>A7-62</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид</p>
A7-63		<p><b>A7-63</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид</p>
A7-64		<p><b>A7-64</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси)пропанамид</p>
A7-65		<p><b>A7-65</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси)пропанамид</p>

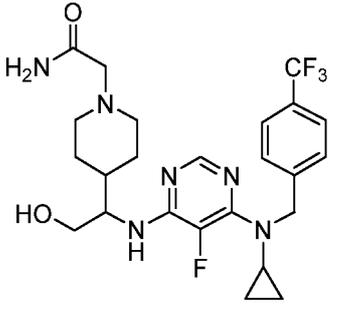
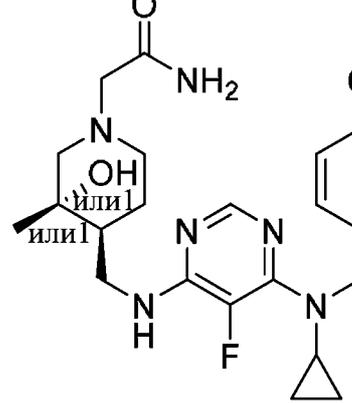
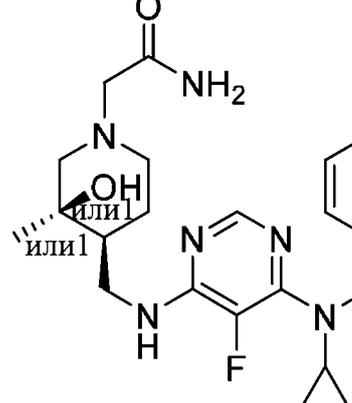
<p><b>A7-66-1</b></p>		<p><b>A7-66-1</b>  <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид  ИЛИ  <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид,  1-ый элюируемый основной изомер</p>
<p><b>A7-66-2</b></p>		<p><b>A7-66-2</b>  <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид  ИЛИ  <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид,  2-ой элюируемый основной изомер</p>
<p><b>A7-67",</b> энантимерно обогащенный</p>		<p><b>A7-67''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксипропанамид,  энантимерно обогащенный</p>

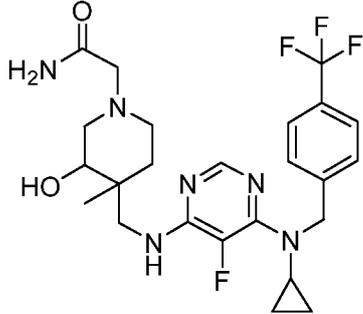
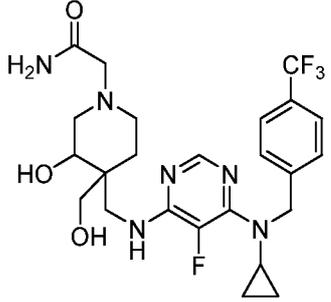
A7-68		<b>A7-68</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид
A7-69", энантимерно обогащенный		<b>A7-69"</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> , энантимерно обогащенный
A7-70		<b>A7-70</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид
A7-71		<b>A7-71</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)ацетамид
A7-72		<b>A7-72</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

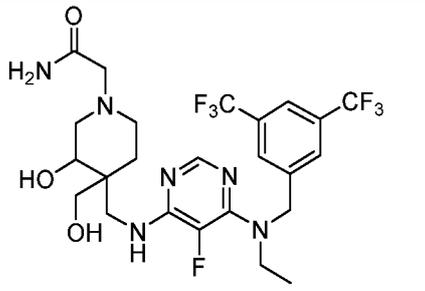
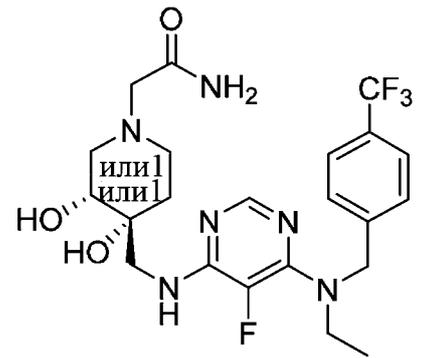
<p><b>A7-73</b></p>		<p><b>A7-73</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(1-(2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A7-74</b></p>		<p><b>A7-74</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A7-75</b></p>		<p><b>A7-75</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A7-76</b></p>		<p><b>A7-76</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

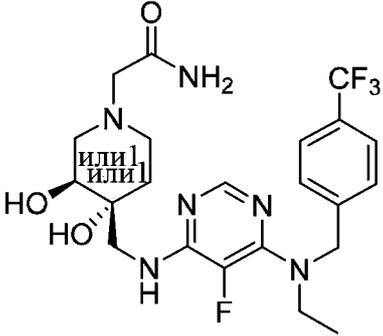
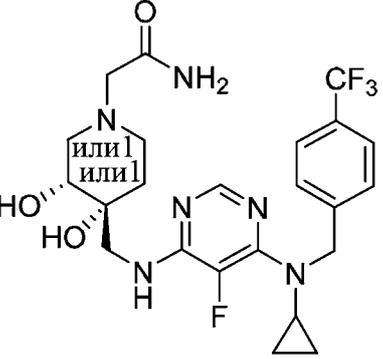
A7-77		<p><b>A7-77</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(1<i>H</i>-Пиразол-1-ил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-78		<p><b>A7-78</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Цианобензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-79		<p><b>A7-79</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(1,1-Дифтор-2-гидроксиэтил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-80		<p><b>A7-80</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A7-81		<p><b>A7-81</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

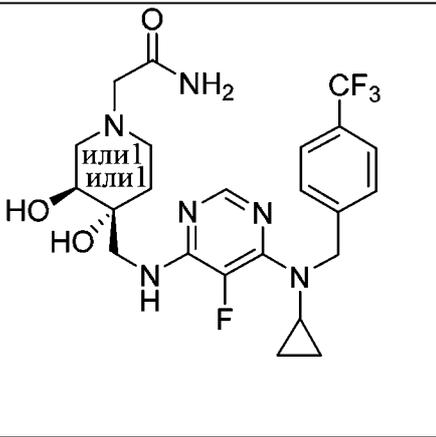
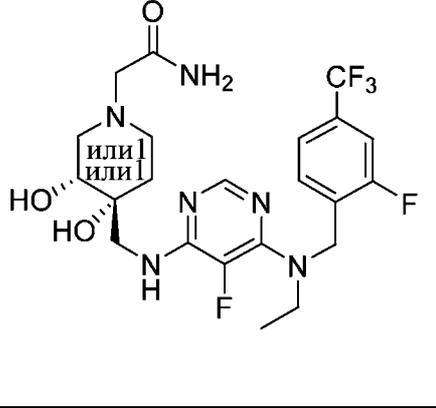
A7-82		<b>A7-82</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-83		<b>A7-83</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-84		<b>A7-84</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-85		<b>A7-85</b> 2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид
A7-86		<b>A7-86</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((4-(1 <i>H</i> -Пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

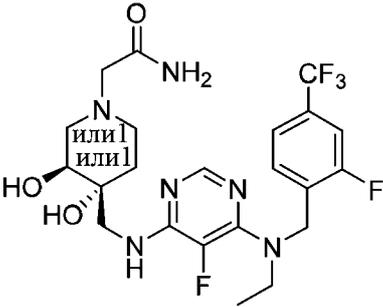
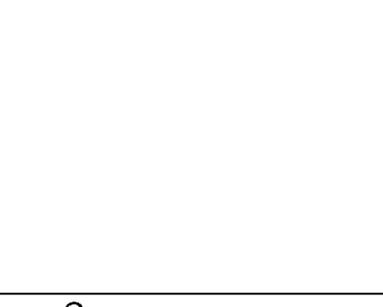
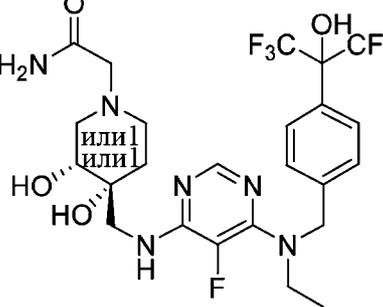
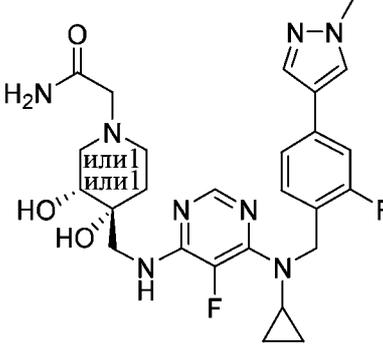
A7-87		<b>A7-87</b> 2-(4-(1-((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)ацетамид
B4-1-1-1		<b>B4-1-1-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
B4-1-1-2		<b>B4-1-1-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
B4-1-2-1		<b>B4-1-2-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер

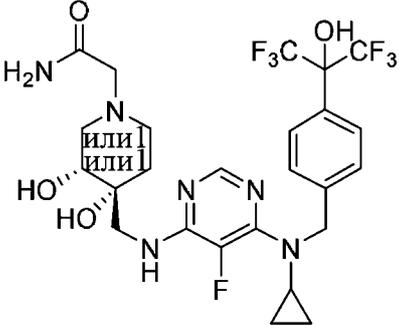
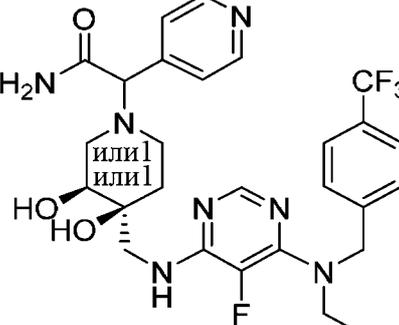
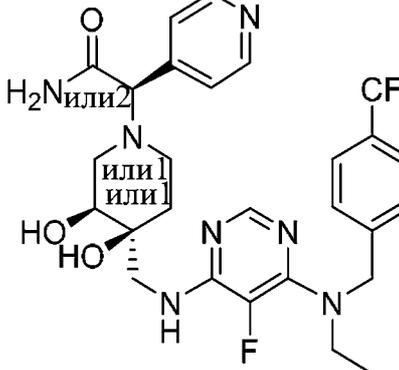
<b>B4-1-2-2</b>		<p><b>B4-1-2-2</b>  <i>rel</i>-2-(((6<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
<b>B4-2-1-1</b>		<p><b>B4-2-1-1</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
<b>B4-2-1-2</b>		<p><b>B4-2-1-2</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
<b>C4-1-1</b>		<p><b>C4-1-1</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
<b>C4-1-2</b>		<p><b>C4-1-2</b>  2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>

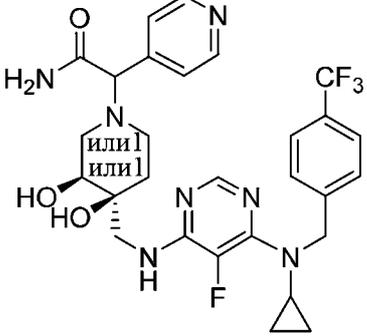
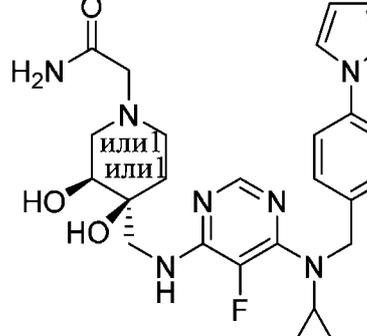
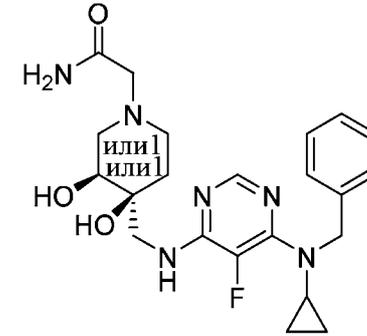
<b>C4-2-1</b>		<b>C4-2-1</b> 2-(4-(((6-((3,5- Бис(трифторметил)бензил)(этил)амин о)-5-фторпиримидин-4- ил)амино)метил)-3-гидрокси-4- (гидроксиметил)пиперидин-1- ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>C4-2-2</b>		<b>C4-2-2</b> 2-(4-(((6-((3,5- Бис(трифторметил)бензил)(этил)амин о)-5-фторпиримидин-4- ил)амино)метил)-3-гидрокси-4- (гидроксиметил)пиперидин-1- ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
<b>D5-1-1-1</b>		<b>D5-1-1-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(4- (трифторметил)бензил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)- 3,4-дигидроксипиперидин-1- ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>D5-1-1-2</b>		<b>D5-1-1-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(4- (трифторметил)бензил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)- 3,4-дигидроксипиперидин-1- ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер

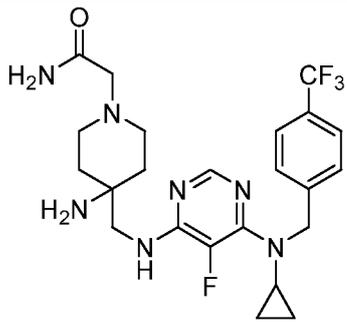
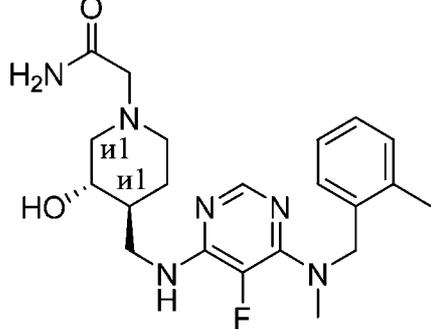
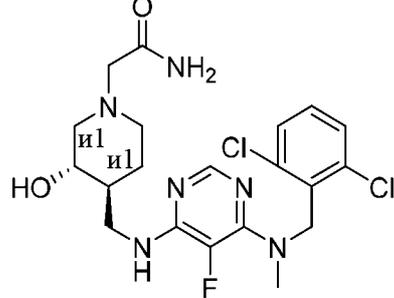
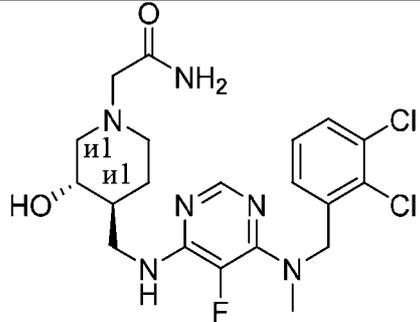
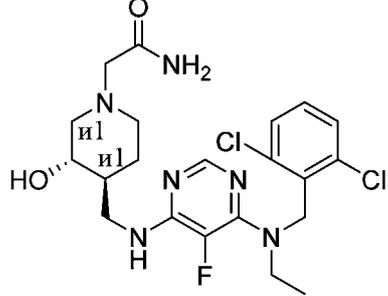
<b>D5-1-2-1</b>		<b>D5-1-2-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>D5-1-2-2</b>		<b>D5-1-2-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
<b>D5-2-1-1</b>		<b>D5-2-1-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>D5-2-1-2</b>		<b>D5-2-1-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер

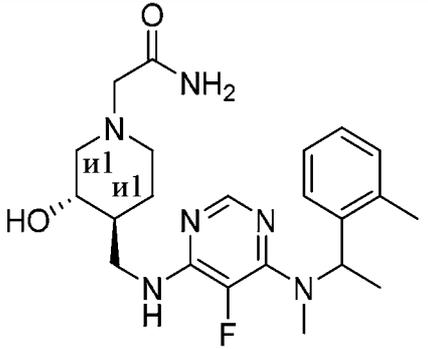
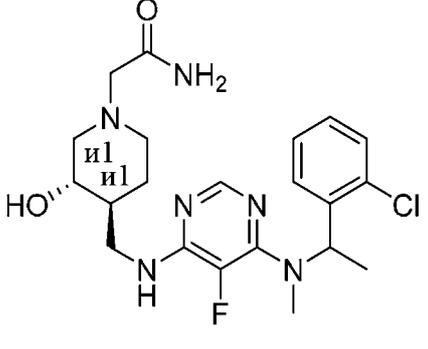
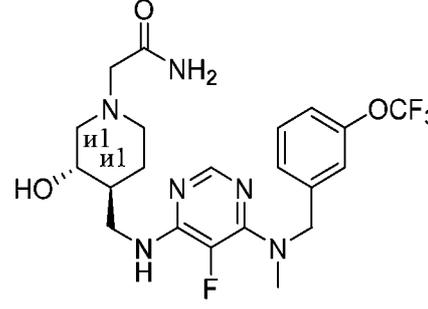
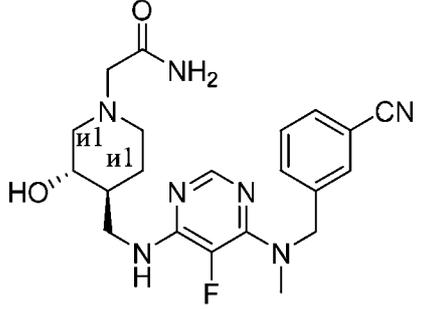
<b>D5-2-2-1</b>		<b>D5-2-2-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>D5-2-2-2</b>		<b>D5-2-2-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер
<b>D5-3-1-1</b>		<b>D5-3-1-1</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер
<b>D5-3-1-2</b>		<b>D5-3-1-2</b> <i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер

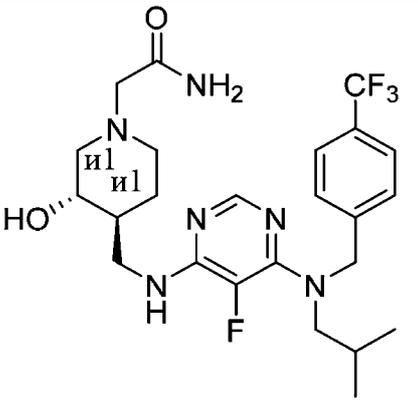
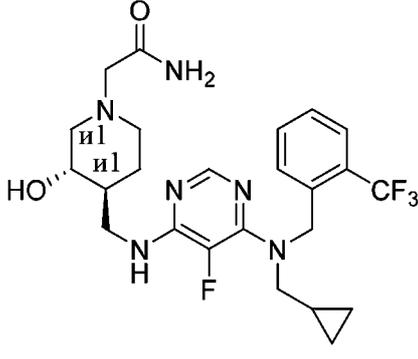
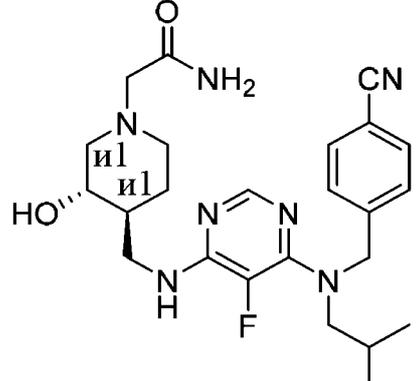
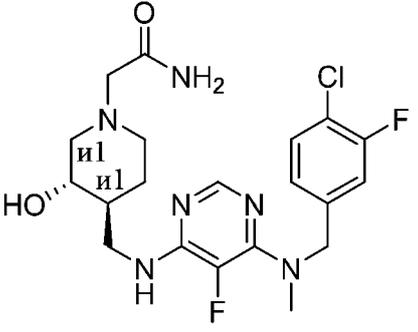
<p><b>D5-3-2-1</b></p>		<p><b>D5-3-2-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>D5-3-2-2</b></p>		<p><b>D5-3-2-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>D5-4''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-4''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  энантимерно обогащенный</p>
<p><b>D5-5-1</b></p>		<p><b>D5-5-1</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  основной изомер</p>

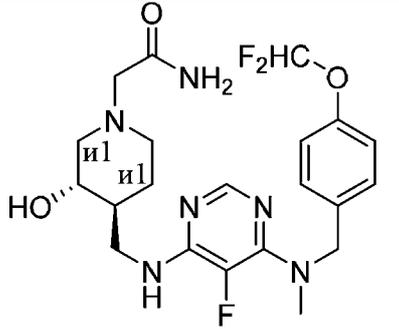
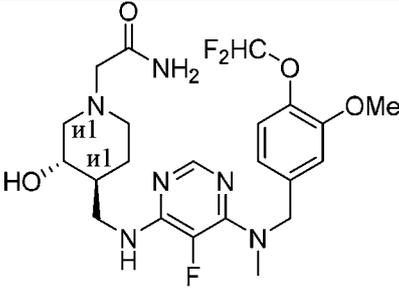
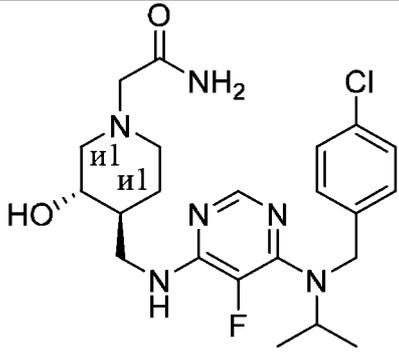
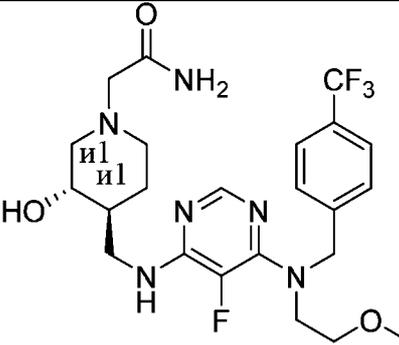
<b>D5-5-2</b>		<p><b>D5-5-2</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, минорный изомер</p>
<p><b>D5-6''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-6''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, энантимерно обогащенный</p>
<p><b>D5-7''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-7''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид, энантимерно обогащенный</p>
<b>D5-7-1</b>		<p><b>D5-7-1</b>  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид  ИЛИ  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый основной изомер</p>

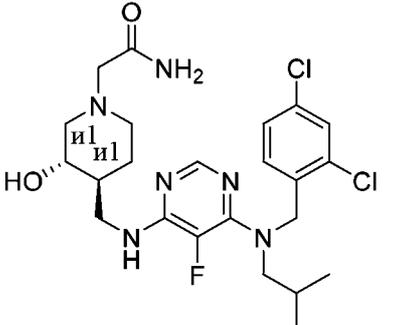
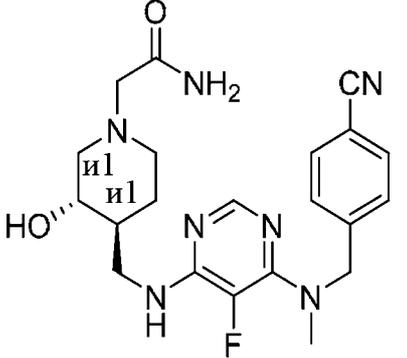
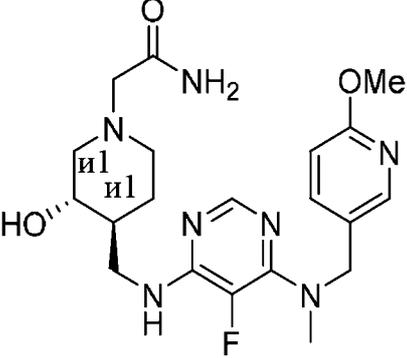
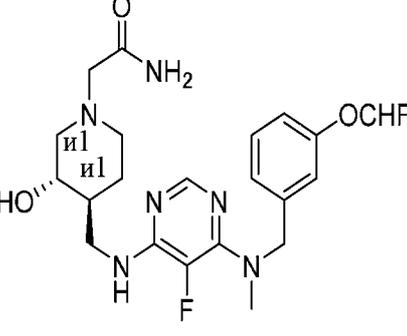
<b>D5-7-2</b>		<p><b>D5-7-2</b>  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-((3<i>R</i>, 4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид  ИЛИ  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-((3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,  2-ой элюируемый основной изомер</p>
<p><b>D5-8''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-8''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>, 4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,  энантимерно обогащенный</p>
<p><b>D5-9''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-9''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>, 4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  энантимерно обогащенный</p>
<p><b>D5-10''</b>, энантимерно обогащенный</p>		<p><b>D5-10''</b>  <i>rel</i>-2-((3<i>R</i>, 4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,  энантимерно обогащенный</p>

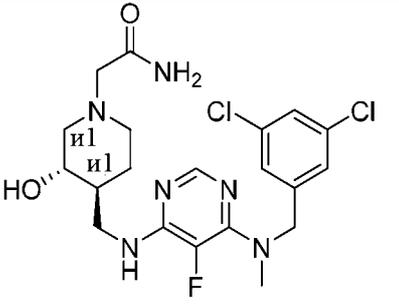
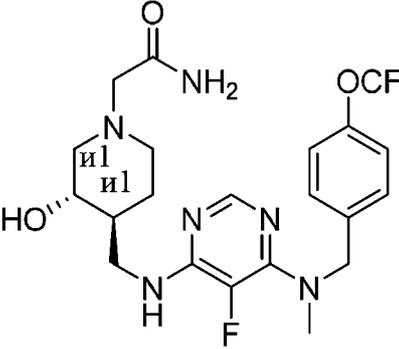
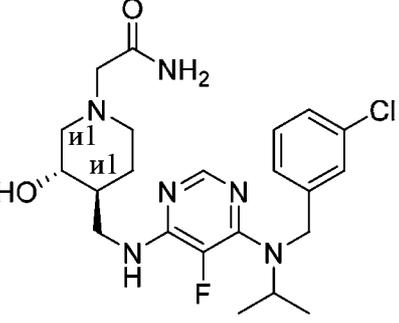
<b>E6-1</b>		<b>E6-1</b> 2-(4-Амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид
<b>F2-1</b>		<b>F2-1</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-Фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
<b>F2-2</b>		<b>F2-2</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((2,6-Дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
<b>F2-3</b>		<b>F2-3</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((2,3-Дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
<b>F2-4</b>		<b>F2-4</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((2,6-Дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

F2-5		<p><b>F2-5</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(1-(<i>o</i>-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-6		<p><b>F2-6</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((1-(2-Хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-7		<p><b>F2-7</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-8		<p><b>F2-8</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3-Цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

F2-9		<b>F2-9</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-Фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
F2-10		<b>F2-10</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((Циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
F2-11		<b>F2-11</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((4-Цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
F2-12		<b>F2-12</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((4-Хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

F2-13		<p><b>F2-13</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(Дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-14		<p><b>F2-14</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(Дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-15		<p><b>F2-15</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-16		<p><b>F2-16</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

F2-17		<p><b>F2-17</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((2,4-  Дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-  фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-  гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-18		<p><b>F2-18</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-  Цианобензил)(метил)амино)-5-  фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-  гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-19		<p><b>F2-19</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((6-  метоксипиримидин-3-  ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-  ил)амино)метил)-3-  гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
F2-20		<p><b>F2-20</b>  <i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3-  (Дифторметокси)бензил)(метил)амино  )-5-фторпиримидин-4-  ил)амино)метил)-3-  гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

F2-21		<b>F2-21</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
F2-22		<b>F2-22</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид
F2-23		<b>F2-23</b> <i>rac</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((6-((3-Хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид

В связанном аспекте предусмотрено пролекарство на основе соединения формулы (I), описанное в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению активны, например, характеризуются  $ROR\gamma$  Gal4 < 1000 нМ, например, < 500 нМ, например, < 100 нМ, и характеризуются значительно меньшим значением logP (например, пониженным значением logP, составляющим 1,5, например, 2,0, например, 2,5 логарифмической единицы), чем соединения, раскрытые в WO 2016020288 и WO 2016020295. В определенных вариантах осуществления LogD и LogP значительно ниже, чем в случае соединений в WO 2016020288 и WO 2016020295. Таким образом, соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются улучшенной липофильностью при аналогичной эффективности. Таким образом, соединения, раскрытые в данном документе, могут представлять собой улучшенные модуляторы  $ROR\gamma$ , например, характеризующиеся притягивающим взаимодействием (например, более высокой способностью к связыванию) с гидрофобными сайтами связывания лиганд-связывающего домена (LBD)  $ROR\gamma$  и низким значением logP и/или низким значением logD.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей физиологически приемлемые поверхностно-активные средства, носители, разбавители, вспомогательные вещества, сглаживающие средства, средства, обеспечивающие образование суспензии, пленкообразующие вещества, и вспомогательные вещества для образования покрытий или их комбинацию и соединение, раскрытое в данном документе, например, соединение формул (I), (II), (III) и (IV), раскрытое в данном документе, или его соль, стереоизомер или соль стереоизомера. Соединение формул (I), (II), (III) и (IV), включенное в фармацевтическую композицию, также может представлять собой любое соединение из предпочтительных вариантов осуществления, описанных выше. В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей физиологически приемлемые поверхностно-активные средства, носители, разбавители, вспомогательные вещества, сглаживающие средства, средства, обеспечивающие образование суспензии, пленкообразующие вещества и вспомогательные вещества для образования покрытий или их комбинацию и соединение любой из формул I, II или III, раскрытое в данном документе. Приемлемые носители или разбавители, а также другие добавки, предназначенные для объединения с одним или несколькими соединениями формул (I), (II), (III) и (IV), раскрытыми в данном документе, с обеспечением фармацевтической композиции для терапевтического применения, широко известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Консерванты, стабилизаторы, красители, подсластители, отдушки, ароматизирующие средства, средства, маскирующие вкус, и т. п. могут быть предусмотрены в фармацевтической композиции. Например, бензоат натрия, аскорбиновую кислоту и сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты можно добавлять в качестве консервантов. Кроме того, можно использовать антиоксиданты и суспендирующие средства. В различных вариантах осуществления в качестве поверхностно-активных средств можно использовать спирты, сложные эфиры, сульфатированные алифатические спирты и т. п.; в качестве вспомогательных веществ можно использовать сахарозу, глюкозу, лактозу, крахмал, кристаллическую целлюлозу, маннит, легкий безводный силикат, алюминат магния, алюмометасиликат магния, синтетический силикат алюминия, карбонат кальция, кислый карбонат натрия, гидрофосфат кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлозу и т. п.; в качестве сглаживающих средств можно использовать стеарат магния, тальк, гидрогенизированное масло и т. п.; в качестве средств для образования суспензии или смазывающих средств можно использовать кокосовое масло, оливковое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, соевое масло; в качестве средств для образования суспензии можно использовать ацетофталат целлюлозы как производное углевода, такого как целлюлоза или сахар, или сополимер метилацетата и метакрилата как производное поливинила, и в качестве средств для образования суспензии можно использовать пластификаторы, такие как сложные эфиры фталатов и т. п.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, раскрытого в данном документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество методик введения соединения, в том числе без ограничения пероральное, инъекционное, аэрозольное, парентеральное и местное введение. Фармацевтические композиции также можно получать посредством осуществления реакции соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п. Аналогично фармацевтические композиции также можно получать посредством

осуществления реакции соединений с неорганическими или органическими основаниями, такими как аммиак, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид натрия и т. п.

Под термином "носитель" определяется химическое соединение, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например и без ограничения диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой повсеместно применяемый носитель, поскольку он облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями организма.

Под термином "разбавитель" определяются химические соединения, разбавленные в воде, которые будут растворять представляющее интерес соединение, а также стабилизировать биологически активную форму соединения. Соли, растворенные в забуференных растворах, применяются в качестве разбавителей в данной области техники. Одним повсеместно используемым забуференным раствором является забуференный фосфатом солевой раствор, поскольку он имитирует солевые условия крови человека. Поскольку буферные соли способны контролировать pH раствора при низких концентрациях, забуференный разбавитель редко изменяет биологическую активность соединения.

Под термином "физиологически приемлемый" определяется носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность и свойства соединения.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить пациенту-человеку *per se* или в виде фармацевтических композиций, где они смешаны с другими активными ингредиентами, как при комбинированной терапии, или подходящими носителями или вспомогательным(-и) веществом(-ами). Методики составления и введения соединений из данной заявки можно найти в "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990.

Подходящие пути введения, например, могут предусматривать пероральное, ректальное, трансмукозальное, местное или кишечное введение; парентеральную доставку, в том числе внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные или внутриглазные инъекции. Соединения также можно вводить в виде лекарственных форм с замедленным или контролируемым высвобождением, включая депо-инъекции, осмотические насосы, пилюли, трансдермальные (в том числе с электропереносом) пластыри и т. п., для длительного и/или отрегулированного по времени, прерывистого введения с заранее определенной скоростью.

Фармацевтические композиции можно изготавливать таким способом, который как таковой известен, например, посредством традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или таблетирования.

Фармацевтические композиции для применения, описанного в данном документе, можно составлять традиционным способом с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений для получения препаратов, которые можно использовать в фармацевтических целях. Надлежащее составление зависит от выбранного пути введения. Можно использовать любые широко известные методики, носители и вспомогательные вещества, как считается приемлемым и как известно в данной области техники; например, в Remington's Pharmaceutical Sciences выше.

Препараты для инъекционного введения можно получать в традиционных формах в виде либо жидких растворов, либо суспензий, в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекционным введением, или в виде эмульсий. Подходящие вспомогательные вещества представляют собой, например, воду, солевой раствор, декстрозу, маннит, лактозу, лецитин, альбумин,

глутамат натрия, гидрохлорид цистеина и т. п. Кроме того, при необходимости, фармацевтические композиции для инъекционного введения могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие средства, pH-буферные средства и т. п. Физиологически совместимые буферы включают без ограничения раствор Хенкса, раствор Рингера или буфер на основе физиологического солевого раствора. При необходимости можно применять препараты, усиливающие абсорбцию (например, липосомы).

Для трансмукозального введения в составе можно использовать средства, обеспечивающие проникновение, подходящие для проникновения через барьер.

Фармацевтические составы для парентерального введения, например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии, предусматривают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных соединений можно получать в виде подходящих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители предусматривают жирные масла, такие как кунжутное масло, или другие органические масла, такие как соевое, грейпфрутовое или миндальное масла, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений, обеспечивая получение высококонцентрированных растворов. Составы для инъекций могут присутствовать в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы, активный ингредиент может присутствовать в форме порошка для составления с подходящей средой-носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Для перорального введения соединения можно легко составлять посредством объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, широко известными из уровня техники. Такие носители обеспечивают возможность составления соединений, раскрытых в данном документе, в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения можно получать посредством объединения активных соединений с твердым вспомогательным веществом, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон (PVP). При необходимости можно добавлять разрыхлители, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Ядра драже получают с подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Окрашивающие вещества или пигменты можно добавлять к

таблеткам или покрытиям драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активных соединений. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбоповый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Окрашивающие вещества или пигменты можно добавлять к таблеткам или покрытиям драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активных соединений.

Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, предусматривают твердые капсулы, выполненные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, выполненные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими средствами, такими как крахмалы, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, можно добавлять стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения.

Для буккального введения композиции могут принимать форму таблеток или пастилок, составленных традиционным способом.

Для введения посредством ингаляции соединения для применения, описанного в данном документе, удобно доставляются в форме распыляемого аэрозоля, находящегося в упаковках под давлением или небулайзере, с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

В данном документе дополнительно раскрыты различные фармацевтические композиции, хорошо известные в области фармацевтики для путей применения, которые предусматривают внутриглазную, интраназальную и интрааурикулярную доставку. Подходящие средства, обеспечивающие проникновение, для данных путей применения, как правило, известны из уровня техники. Офтальмологические композиции для местного применения можно составлять в виде раствора в воде, забуференного при pH 5,0-8,0. Другие ингредиенты, которые могут быть необходимы для применения в офтальмологических препаратах, предусматривают консерванты (такие как хлорид бензалкония, стабилизированный оксихлоридный комплекс, который реализуется как Purite™, или стабилизированный диоксид хлора), соразтворители (такие как полисорбат 20, 60 и 80, Pluronic® F-68, F-84 и P-103, циклодекстрин или Solutol) и средства, обеспечивающие вязкость (такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза). Соединения, раскрытые в данном документе, также можно использовать во внутриглазном имплантате, как описано в патенте США № 7931909, который настоящим включен посредством ссылки. Фармацевтические композиции для внутриглазной доставки предусматривают водные офтальмологические растворы активных соединений в водорастворимой форме, такие как глазные капли, или в желатиновой камеди (Shedden et al., *Clin. Ther.*, 23(3):440-50 (2001)), или в гидрогелях (Mayer et al., *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996)); офтальмологические мази; офтальмологические суспензии, такие как

микрочастицы, малые полимерные частицы, содержащие лекарственное средство, которые суспендированы в жидкой среде носителя (Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.*, 10(1):29-45 (1994)), липидорастворимые составы (Alm et al., *Prog. Clin. Biol. Res.*, 312:447-58 (1989)), и микросферы (Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999)), и глазные вставки. Все из вышеупомянутых источников включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Такие подходящие фармацевтические составы для внутриглазной доставки наиболее часто и предпочтительно составляются таким образом, чтобы они были стерильными, изотоничными и забуференными для обеспечения стабильности и комфорта. Фармацевтические композиции для интраназальной доставки также могут предусматривать капли и спреи, часто полученные таким образом, чтобы разными способами стимулировать назальную секрецию для обеспечения поддержания нормальной работы ресничек. Как раскрыто в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и как хорошо известно специалистам в данной области техники, подходящие составы наиболее часто и предпочтительно являются изотоничными, слегка забуференными для поддержания pH на уровне 5,5-6,5, и наиболее часто и предпочтительно они содержат противомикробные консерванты и соответствующие стабилизаторы лекарственных средств. Фармацевтические составы для интрааурикулярной доставки предусматривают суспензии и мази для местного внесения в ухо. Общепринятые растворители для таких ушных составов предусматривают глицерин и воду.

Соединения, раскрытые в данном документе, также можно составлять в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозиториев, такие как какао-масло или другие глицериды.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также можно составлять в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, соединения, например, можно составлять с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде плохо растворимых производных, например, в виде плохо растворимой соли.

В случае гидрофобных соединений подходящий фармацевтический носитель может представлять собой систему соразтворителей, содержащую бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешиваемый с водой органический полимер и водную фазу. Общепринятая используемая система соразтворителей представляет собой систему соразтворителей VPD, которая представляет собой раствор 3% вес/объем бензинового спирта, 8% вес/объем неполярного поверхностно-активного вещества Polysorbate 80™ и 65% вес/объем полиэтиленгликоля 300, доведенную до конечного объема в абсолютном этаноле. Обычно соотношения соразтворителей в системе могут в значительной степени варьироваться, не нарушая ее характеристики растворимости и токсичности. Более того, могут варьироваться характерные черты компонентов соразтворителей: например, можно использовать другие низкотоксичные неполярные поверхностно-активные вещества вместо POLYSORBATE 80™; можно изменять размер фракции полиэтиленгликоля; полиэтиленгликоль может быть заменен другими биосовместимыми полимерами, например, поливинилпирролидоном, и другие сахара или полисахариды могут заменить декстрозу.

В качестве альтернативы можно применять другие системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами сред-носителей или носителей для доставки гидрофобных лекарственных средств. Также можно применять некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Кроме того, соединения можно

доставлять с применением системы для замедленного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтическое средство. Были созданы различные материалы для замедленного высвобождения, и они хорошо известны специалисту в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы, высвобождать соединения в течение от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента можно применять дополнительные стратегии для стабилизации белка.

Средства, предназначенные для внутриклеточного введения, можно вводить с применением методик, хорошо известных специалистам средней квалификации в данной области техники. Например, такие средства могут быть инкапсулированы в липосомы. Все молекулы, присутствующие в водном растворе во время образования липосом, включаются в водный внутренний объем. Содержимое липосом, с одной стороны, защищено от внешнего микроокружения, а с другой стороны, эффективно доставляется в цитоплазму клеток вследствие слияния липосом с мембранами клеток. Липосома может быть покрыта тканеспецифическим антителом. Липосомы будут селективно нацеливаться на требуемый орган и поглощаться им. В качестве альтернативы малые гидрофобные органические молекулы можно напрямую вводить внутриклеточно.

В фармацевтические композиции можно включать дополнительные терапевтические или диагностические средства. В качестве альтернативы или дополнительно фармацевтические композиции могут быть объединены с другими композициями, которые содержат другие терапевтические или диагностические средства.

#### *Комбинации*

Соединения, раскрытые в данном документе, также можно объединять с другими активными соединениями в лечении и/или предупреждении воспалительных, метаболических, онкологических и аутоиммунных заболеваний или нарушений или их симптома.

Комбинации, предусмотренные в данном документе, содержат соединения, раскрытые в данном документе, и одно или несколько дополнительных активных веществ, таких как:

- a) кортикостероиды, такие как преднизон, метилпреднизолон или бетаметазон;
- b) иммуносупрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, метотрексат, гидроксимочевина, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, сульфасалазин, 6-тиогуанин или азатиоприн;
- c) сложные эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат;
- d) ингибиторы дигидрооротагдегидрогеназы (DHODH), такие как лефлуномид;
- e) ретиноиды, такие как ацитретин или изотретиноин;
- f) противовоспалительные средства, такие как апремиласт, крисаборол, целекоксиб, диклофенак, ацеклофенак, аспирин или напроксен;
- g) ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, руксолитиниб или делгоцитиниб;
- h) антибиотики, такие как гентамицин;
- i) противораковые средства, такие как леналидомид, помалидомид, пембролизумаб, ниволумаб, даратумумаб, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, бендамустин или вентокласт;
- j) блокаторы T-клеток, такие как алефацепт или эфализумаб;
- k) блокаторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа), такие как этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол;

- l) блокаторы интерлейкина 12/23, такие как устекинумаб;
- m) блокаторы IL-23, такие как рисанкизумаб, гуселкумаб или тилдракизумаб;
- n) антагонист IL4/IL13, такой как дупилумаб, лебрикизумаб или тралокинумаб;
- o) блокаторы IL-1 $\beta$ , такие как канакинумаб;
- p) блокаторы IL-альфа, такие как бермекимаб;
- q) блокаторы CD6, такие как итолизумаб;
- r) блокаторы IL-36R, такие как BI-655130 или бимекизумаб;
- s) антагонист IL-6, такой как тоцилизумаб;
- t) ингибиторы кальциневрина, такие как пимекролимус, такролимус или циклоспорин;
- u) фототерапевтические средства, обычно используемые в фототерапии, такие как псорален, метоксипсорален или 5-метоксипсорален + UVA (PUVA), или лечения с применением UVB (со смолой или без нее);
- v) комбинированные препараты на основе кортикостероидов и производных витамина D;
- w) комбинированные препараты на основе кортикостероидов и ретиноидов;
- x) кортикостероидные пластыри и
- y) одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из BMS986165, PF-06700841, PF-06826647, пиклиденозона, фумарата тепамида, LYC-30937, LEO-32731, BI-730357, PRCL-02, LNP-1955, GSK-2982772, CBP-307, KD-025, MP-1032, петесикатиба, JTE-451, Nemaу-005, SM-04755, EDP-1815, BI-730460, SFA-002 ER, JNJ-3534, SAR-441169, BOS-172767, SCD-044, ABBV-157, BAY-1834845, AUR-101, R-835, PBF-1650, RTA-1701, AZD-0284, мирикизумаба, антагониста CD20, салициловой кислоты, каменноугольной смолы, Mical-1, DUR-928, AM-001, BMX-010, TA-102, SNA-125, тозилата брепоцитиниба, пэгкантратиниба, ESR-114, NP-000888, SM-04755, BOS-475, SB-414, LEO-134310, CBS-3595, PF-06763809, XCUR-17 и BTX-1308.

Активные соединения в комбинации, т. е. соединения, раскрытые в данном документе, и другие необязательные активные соединения можно вводить вместе в одной и той же фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для отдельного, одновременного, сопутствующего или последовательного введения одним и тем же путем или разными путями.

#### *Пути применения*

Описанные выше соединения или фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, можно использовать для модулирования активности орфанного рецептора, родственного рецептору ретиноевой кислоты (ROR), такого как рецептор ROR $\alpha$ , ROR $\beta$  и/или ROR $\gamma$ . Обзор модуляторов ROR $\gamma$  был проведен В. Fauber и S. Magnuson в J. Med. Chem., February 6, 2014, и Pandya et al в J. Med. Chem. 2018, 61, 24, 10976-10995, которые настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. Примерами рецепторов ROR $\gamma$  являются рецепторы ROR $\gamma$ 1 и ROR $\gamma$ t. Соединения или фармацевтические композиции, описанные выше, могут также проявлять селективную модуляцию в отношении определенного рецептора ROR относительно другого рецептора ROR. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытым в данном документе, некоторые соединения или фармацевтические композиции модулируют активность рецептора ROR $\gamma$  в большей степени, чем они модулируют активность рецепторов ROR $\alpha$  и/или ROR $\beta$ .

Соединения или фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, также можно использовать для модулирования активности клеток, продуцирующих IL-17A ROR $\gamma$ t-зависимым образом,

например,  $\gamma\delta$ T-клеток, клеток Th17, клеток Tc17 и клеток ILC3. Соединения или фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, также можно использовать для подавления функции ROR $\gamma$ t после стимуляции с помощью IL-23, что в свою очередь негативно влияет на дифференцировку и размножение патогенных Tc17 и Th17.

Публикации, в которых представлена полезная обзорная информация, представляют собой *Arthritis & Rheumatism*, 2014, 66, 579-588; *Curr Top Microbial Immun*, 2014, 378, 171-182; *Drug Disc. Today*, 2014, May; *Nature Rev. Drug Disc.* 2012, 11, 763-776 и *Nature Rev. Drug Disc.*, 2014, 13, 197-216, все из которых настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединения или фармацевтические композиции, описанные в данном документе в данном разделе и выше, также можно использовать в терапии или можно использовать для лечения воспалительных, метаболических, онкологических и аутоиммунных заболеваний или нарушений или их симптома. Примерами таких заболеваний или нарушений являются воспалительные, метаболические, онкологические и аутоиммунные заболевания или нарушения, опосредованные или находящиеся под воздействием IL-17A и/или ROR $\gamma$ . Роль ROR $\gamma$  в патогенезе аутоиммунных или воспалительных заболеваний была раскрыта в *Immunity* 2007, 26(5), 643-654; *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 205-217; *J. Immunol.* 2009, 183, 7169-7177; *Brain Pathol.* 2004, 14, 164-174; *Brain* 2007, 130, 1089-1104, и в *Nat Rev. Immunol.* 2008, 8, 183-192, все из которых настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Более конкретные примеры заболеваний или нарушений или их симптома включают астму, акне, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), бронхит, атеросклероз, инфекцию, вызываемую *Helicobacter pylori*, аллергические заболевания, включая аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и увеит, спру и пищевую аллергию, атопический дерматит, красный плоский лишай, муковисцидоз, отторжение аллотрансплантата легкого, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, виды ихтиоза, буллезные заболевания, гнойный гидраденит, стеатоз, стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), красную волчанку, болезнь Хашимото, панкреатит, аутоиммунный диабет, аутоиммунное заболевание глаз, язвенный колит, колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспалительный синдром кишечника (IBS), синдром Шегрена, неврит зрительного нерва, диабет I типа, оптиконевромиелит, тяжелую миастению, синдром Гийена-Барре, болезнь Грейвса, склерит, ожирение, резистентность к инсулину, вызываемую ожирением, диабет II типа и рак.

Более предпочтительно заболевания или нарушения или их симптом предусматривают акне, атопический дерматит, красный плоский лишай, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, виды ихтиоза, буллезные заболевания, гнойный гидраденит, язвенный колит, колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника (IBD) и красную волчанку.

Примером симптома является физический или психический признак, который рассматривается как указывающий на состояние заболевания, в частности такой признак, который является очевидным для пациента, например, лечение или предупреждение симптома не считается модифицирующим заболевание, но предупреждает или ослабляет один или несколько симптомов, которые обычно испытываются в связи с таким заболеванием.

Более конкретно соединения или фармацевтические композиции, характеризующиеся антагонистическим или обратным агонистическим эффектом в отношении ROR $\gamma$ , можно использовать для снижения уровней IL-17A и/или продуктов других генов, таких как интерлейкины и цитокины, регулируемые с помощью ROR $\gamma$ . Это может иметь место, например, у субъектов, страдающих, например, астмой, акне, хронической обструктивной болезнью легких (COPD), бронхитом, атеросклерозом, инфекцией, вызываемой *Helicobacter pylori*, аллергическими заболеваниями, включая аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и увеит, спру и пищевую аллергию, атопическим дерматитом, красным плоским лишаем, муковисцидозом, отторжением аллотрансплантата легкого, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, остеоартритом, видами ихтиоза, буллезными заболеваниями, гнойным гидраденитом, анкилозирующим спондилитом, псориазом, псориазическим артритом, стеатозом, стеатогепатитом, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольным стеатогепатитом (NASH), красной волчанкой, болезнью Хашимото, панкреатитом, аутоиммунным диабетом, аутоиммунным заболеванием глаз, язвенным колитом, колитом, болезнью Крона, воспалительным заболеванием кишечника (IBD), воспалительным синдромом кишечника (IBS), синдромом Шегрена, невритом зрительного нерва, диабетом I типа, оптиконевромиелитом, тяжелой миастенией, синдромом Гийена-Барре, болезнью Грейвса, склеритом, ожирением, резистентностью к инсулину, вызываемой ожирением, и диабетом II типа.

С другой стороны, соединения или фармацевтические композиции, характеризующиеся агонистическим эффектом в отношении ROR $\gamma$ , можно использовать для повышения уровней IL-17A. Повышение уровней IL-17A может быть особенно полезным в условиях ослабленного иммунитета или при стимулировании ответа иммунной системы, например, при инфекциях и раке.

Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения воспалительных, метаболических, онкологических и аутоиммунных заболеваний или нарушений или их симптома.

#### *Способы введения*

Соединения или фармацевтические композиции можно вводить пациенту любыми подходящими способами. Неограничивающие примеры способов введения включают, среди прочих, (a) введение посредством пероральных путей, при этом введение предусматривает введение в виде капсулы, таблетки, гранулы, спрея, сиропа или других таких форм; (b) введение посредством путей, отличных от пероральных, таких как ректальное, вагинальное, интрауретральное, внутриглазное, интраназальное или интрааурикулярное, при этом введение предусматривает введение в виде водной суспензии, масляного препарата или подобного или в виде капель, спрея, суппозитория, крема, мази или подобного; (c) введение посредством инъекции, подкожно, интраперитонеально, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, интраорбитально, интракапсулярно, интраспинально, интрастернально или подобным образом, включая доставку с применением инфузионного насоса; (d) введение локально, такое как введение посредством инъекции непосредственно в область почки или сердца, например, посредством депо-имплантации, посредством внутриопухолевой инъекции или посредством инъекции внутрь лимфатических узлов; (e) местное введение, а также (f) введение в клетки *ex vivo* с последующим введением указанных клеток в организм пациента; которые считаются специалистами в данной области техники подходящими для приведения соединения, раскрытого в данном документе, в контакт с живой тканью.

Фармацевтические композиции, подходящие для введения, предусматривают композиции, где активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения их предполагаемой цели.

Необходимое терапевтически эффективное количество соединений, раскрытых в данном документе, в виде дозы будет зависеть от пути введения, типа животного, в том числе млекопитающего, например, человека, подлежащего лечению, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно адаптировать для достижения требуемого эффекта, но она будет зависеть от таких факторов, как вес, рацион, сопутствующее медикаментозное лечение и других факторов, которые известны специалисту в области медицины. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединения, эффективное для предупреждения, ослабления или снижения интенсивности симптомов заболевания или повышения выживаемости субъекта, подлежащего лечению. Определение терапевтически эффективного количества находится в рамках компетентности специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного раскрытия, предусмотренного в данном документе.

Специалист в данной области техники легко поймет, что применяемая дозировка *in vivo*, которую нужно вводить, и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса и вида млекопитающего, подлежащего лечению, конкретных применяемых соединений и конкретного применения, для которого эти соединения применяются. Определение эффективных уровней дозировки, то есть уровней дозировки, необходимых для достижения требуемого результата, может осуществляться специалистом в данной области техники с применением стандартных фармакологических способов. Как правило, клиническое применение продуктов у человека начинают при низких уровнях дозировки, при этом уровень дозировки повышают до достижения требуемого эффекта. В качестве альтернативы приемлемые *in vitro* исследования можно использовать для установления применимых доз и путей введения композиций, идентифицированных посредством настоящих способов, с применением установленных фармакологических способов.

При исследованиях на животных, отличных от человека, применение потенциальных продуктов начинают при более высоких уровнях дозировки, при этом дозировку снижают до тех пор, пока необходимый эффект уже не будет достигаться, или пока не исчезнут нежелательные побочные эффекты. Дозировка может варьироваться в широком диапазоне в зависимости от требуемых эффектов и терапевтических показаний.

Как правило, дозировки могут составлять от приблизительно 10 микрограмм/кг до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 100 микрограмм/кг до 10 мг/кг веса тела. В качестве альтернативы дозировки могут основываться и рассчитываться, исходя из площади поверхности тела пациента, что понятно специалисту в данной области техники.

Точный состав, путь введения и дозировка для фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, могут быть выбраны отдельным врачом, исходя из состояния пациента. (См., например, Fingl *et al.* 1975, в "The Pharmacological Basis of Therapeutics", который настоящим включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте с конкретной ссылкой на р. 1, стр. 1.) Как правило, диапазон доз композиции, вводимой пациенту, может составлять от приблизительно 0,5 до 1000 мг/кг веса тела пациента. Дозировка может представлять собой отдельную одну дозу или серию из двух или более доз, вводимых на протяжении курса, составляющего один или несколько дней, как это необходимо для пациента. В случаях, если дозировки соединений для человека были установлены для по меньшей мере некоторого состояния, можно использовать те же самые дозировки или дозировки, которые составляют от приблизительно 0,1% до 500%, более предпочтительно от приблизительно 25% до 250% от установленной дозировки для человека. В случае, если не существует установленной для человека дозировки, как будет в случае недавно открытых фармацевтических соединений, подходящую для человека дозировку можно вывести, исходя из значений

ED<sub>50</sub> или ID<sub>50</sub> или других соответствующих значений, полученных в *in vitro* или *in vivo* исследованиях, которые проверяют посредством исследований токсичности и исследований эффективности на животных.

Следует отметить, что лечащий врач будет знать, как и когда завершить, прервать или откорректировать введение вследствие токсичности или дисфункций органов. С другой стороны, лечащий врач также будет знать, как откорректировать лечение в сторону более высоких уровней, если клинический ответ был недостаточным (исключая токсичность). Величина вводимой дозы при контроле нарушения, представляющего интерес, будет варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего лечению, и от пути введения. Тяжесть состояния, например, частично, можно оценить посредством стандартных прогностических способов оценки. Кроме того, доза и, возможно, частота введения доз также будут варьироваться в соответствии с возрастом, весом тела и ответом конкретного пациента. Программа, сравнимая с обсуждаемой выше, может использоваться в ветеринарной медицине.

Хотя точная дозировка будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения в отношении дозировки. Суточный режим дозировки для взрослого пациента-человека может представлять собой, например, дозу для перорального введения, составляющую от 0,1 мг до 2000 мг каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 мг до 500 мг, например, от 5 до 200 мг. Концентрация капель для глаз может находиться в диапазоне от 0,005 до 5 процентов. В одном варианте осуществления концентрация глазных капель может находиться в диапазоне от 0,01 до 1 процента или от 0,01 до 0,3 процента в другом варианте осуществления. В других вариантах осуществления используют дозу каждого активного ингредиента для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения, составляющую от 0,01 мг до 100 мг, предпочтительно от 0,1 мг до 60 мг, например, 1-40 мг. В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозировки можно выражать в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят 1-4 раза в сутки. В качестве альтернативы композиции, раскрытые в данном документе, можно вводить посредством непрерывной внутривенной инфузии, предпочтительно в дозе каждого активного ингредиента до 1000 мг в сутки. Специалисты в данной области техники поймут, что в определенных ситуациях может быть обязательным введение соединений, раскрытых в данном документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеуказанный предпочтительный диапазон доз или частоту введения доз, для осуществления эффективного и агрессивного лечения особенно агрессивных заболеваний или инфекций. В некоторых вариантах осуществления соединения будут вводить в течение периода непрерывной терапии, например, в течение недели или больше или в течение месяцев или лет.

Размер дозы и интервал введения доз можно корректировать отдельно для обеспечения уровней активного фрагмента в плазме крови или тканях, которые являются достаточными для поддержания модулирующих эффектов, или минимальной эффективной концентрации (МЕС). МЕС будет варьироваться для каждого соединения, но может оцениваться, исходя из данных *in vitro*. Дозировки, необходимые для достижения МЕС, будут зависеть от отдельных характеристик и пути введения. Тем не менее анализы HPLC или биоанализы можно использовать для определения концентраций в плазме крови.

Интервалы между введением доз также можно определять с применением значения МЕС. Композиции следует вводить с применением режима, который поддерживает уровни в плазме крови выше МЕС в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90% и наиболее предпочтительно 50-90%.

В случаях локального или *ex vivo* введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация лекарственного средства может не быть связана с концентрацией в плазме крови.

Количество вводимой композиции может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, от веса субъекта, тяжести болезни, способа введения и решения лечащего врача.

Соединения, раскрытые в данном документе, можно оценивать в отношении эффективности и токсичности с применением известных способов. Например, токсикологические характеристики конкретного соединения или подгруппы соединений, содержащих некоторые одинаковые химические фрагменты, можно установить посредством *in vitro* определения токсичности в отношении линии клеток, такой как линия клеток млекопитающего и предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто являются прогностическими в отношении токсичности у животных, таких как млекопитающие или, более конкретно, люди. В качестве альтернативы токсичность конкретных соединений в животной модели, например, у мышей, крыс, кроликов или обезьян, можно определить с применением известных способов. Эффективность конкретного соединения можно установить с применением нескольких признанных способов, таких как *in vitro* способы, животных моделей или клинических испытаний с участием человека. Существуют признанные *in vitro* модели для почти каждого класса состояний, включая без ограничения рак, сердечно-сосудистое заболевание и различные иммунные дисфункции. Аналогично приемлемые животные модели можно использовать для установления эффективности химических веществ для лечения таких состояний. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области техники может руководствоваться уровнем техники для выбора соответствующей модели, дозы и пути введения, а также режима. Конечно, клинические испытания с участием человека также можно использовать для определения эффективности соединения у людей.

Композиции, при необходимости, могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может содержать, например, металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению. К упаковке или дозирующему устройству также может прилагаться примечание на контейнере в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем в данном примечании отражено одобрение этим органом формы лекарственного средства для введения человеку или введения в ветеринарии. Такое примечание, например, может представлять собой этикетку, одобренную Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для рецептурных лекарственных средств, или вкладыш, обозначающий одобренный продукт. Также можно получать композиции, содержащие соединение, раскрытое в данном документе, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещать их в соответствующий контейнер и снабжать этикеткой для лечения указанного состояния.

#### *Общие примечания*

Как описано выше в отношении конкретных иллюстративных вариантов осуществления, не предполагается, чтобы они ограничивались конкретной формой, изложенной в данном документе. Любая комбинация вышеупомянутых вариантов осуществления должна рассматриваться как находящаяся в пределах объема настоящего изобретения. Точнее, настоящее изобретение ограничивается только прилагающейся формулой изобретения, и варианты осуществления, отличные от конкретных вышеупомянутых, в равной степени возможны в пределах объема этой приложенной формулы изобретения.

В формуле изобретения термин "содержит/содержащий" не исключает наличие других компонентов или стадий. Кроме того, хотя отдельные признаки могут быть включены в разные пункты формулы изобретения, они, возможно, могут быть преимущественно объединены, и включение в разные пункты

формулы изобретения не подразумевает, что комбинация признаков не является возможной и/или преимущественной. Кроме того, ссылки на единственное число не исключают множественное число. Формы единственного числа, термины "первый", "второй" и т. п. не исключают множественное число. Фразы "по меньшей мере один" или "один или несколько" относятся к 1 или числу, большему чем 1, например, к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Во всех случаях, если представлено химическое название или структура, они получены традиционными способами или с помощью соответствующего программного обеспечения. Названия соединений получали с помощью ChemDraw Professional, версии 17.1.0.105 (19).

В настоящем изобретении в графических изображениях структур обозначения "или1", "или2", "и1" или "и2" при каждом стереогенном центре указывают на "стереохимическую группу", к которой принадлежит центр.

В случае групп "или" они обозначают структуру, которая представляет собой один стереоизомер, содержащий изображенную одну из двух "стереохимических групп" ((R, S), например), или стереоизомер, в котором стереогенные центры группы характеризуются противоположной конфигурацией (S, R).

В случае групп "и" "и" в комбинации с приведенным числом (например, "и1") указывает на смесь обозначенных асимметрично замещенных атомов. Если нумерация объединяет несколько асимметрично замещенных атомов, она отображает их конфигурацию друг относительно друга. Если они отображены как (R,S), то противоположная конфигурация (S,R) также присутствует для указанной объединенной группы.

В данном раскрытии символ " обозначает "энантимерно обогащенный". Любое соединение или промежуточное соединение, синтезированные энантимерно обогащенным образом, и для которых не проводили хирального разделения, идентифицированы с помощью ".

#### **Экспериментальная часть**

Следующие примеры являются всего лишь примерами, и их не следует интерпретировать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Наоборот, настоящее изобретение ограничивается только пунктами приложенной формулы изобретения.

#### **Общие химические процедуры**

#### **Общая информация**

Если не указано иное, исходные материалы получали от коммерческих поставщиков, таких как (без ограничения) AbVchem, ABCR, Alfa Aesar, Anaspec, Anichem, Apollo Scientific, ASDI-Inter, Asiba Pharmatech, Astatech, ArkPharm, Bachem, Chem-Impex, ChemCollect, Chembridge, Combi-Blocks, Enamine, FCH, Fluka, Fluorochem, Frontier Scientific, HDH Pharma, InFarmatik, InterBioScreen, Life Chemicals, Manchester organics, Matrix, MercaChem, NetChem, Oakwood Chemical, PepTech, Pharmcore, PrincetonBio, Sigma-Aldrich, TRC, Tyger Scientific и Ukrorgsyn и использовали без дополнительной очистки. Растворители, такие как DMF, DMSO и DCM и т. п., использовали непосредственно или высушивали на молекулярных ситах.

#### **Оборудование**

#### **ЯМР**

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали с применением следующего: спектрометра Bruker Avance 300 (при 300 МГц), спектрометра Bruker Avance III 400 (при 400 МГц), Bruker Avance Neo (400 МГц), Bruker Avance III 600 (при 600 МГц), VNMR-спектрометра Varian (при 400 МГц) с применением растворителей  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMSO}-d_6$ . Химические сдвиги записывали в ppm ( $\delta$ ) с применением остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта;  $\text{CDCl}_3$ : 7,26 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 ppm;  $\text{DMSO}-d_6$ : 2,50 ppm. Константы взаимодействия ( $J$ ) даны в Гц.

### Аналитическая U/HPLC

Для аналитической U/HPLC использовали следующее оборудование:

систему Waters Acquity, оборудованную Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 0,5 мл/мин, и DAD при температуре окружающей среды в комбинации с SQD I для MS-выявления.

Agilent Infinity I/II-TOF6230B/CLND Antek 8060, оборудованный Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 0,75 мл/мин, в комбинации с DAD.

Agilent 1200series-1260 Infinity, оборудованный Waters XBridge C18 (5 мкм, 4,6 x 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 1,5 мл/мин, и УФ-выявления при 214 нм или 254 нм в комбинации с MS-выявлением (Agilent).

Shimadzu Nexera, оборудованный Waters XBridge C18 (5 мкм, 4,6 x 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 1,5 мл/мин, и УФ-выявления при 214 нм или 254 нм в комбинации с MS-выявлением (Shimadzu).

систему Waters Acquity, оборудованную Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 0,65 мл/мин, и DAD при температуре окружающей среды в комбинации со спектрометром от Waters для MS-выявления.

### Препаративная HPLC

Для преп. HPLC использовали следующее оборудование:

систему Waters Acquity, оборудованную Supelco DISCOVERY C18 (5 мкм, 25 см x 21,2 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 45 мл/мин, и УФ-выявления при 254 нм в комбинации с MS-выявлением на Waters Micromass ZQ Quadrupole MS.

Shimadzu Nexera X2, оборудованный Merck Chromolith SpeedROD RP-18E (5 мкм, 10 x 100 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 4-7 мл/мин, и УФ-выявления при 254 нм в комбинации с MS-выявлением на Shimadzu LCMS-2020.

Систему Waters Masslynx, оборудованную колонкой Waters XBridge C18 (5 мкм, 19 x 150 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 15 мл/мин, и УФ-выявления при 214 нм или 254 нм в комбинации с MS-выявлением (Waters).

Gilson GX-281 TRILUTION, оборудованный колонкой Phenomenex Gemini NX-C18 (5 мкм, 21,2 x 150 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 15 мл/мин, и УФ-выявления при 214 нм или 254 нм в комбинации с MS-выявлением (Waters).

Использовали следующие линейные градиенты:

HCO<sub>2</sub>H – (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/HCO<sub>2</sub>H (от 100/0/0,1% до 0/100/0,1%)),

NH<sub>4</sub>OAc – (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>OAc (от 100/0/0,02% до 0/100/0,02%)),

TFA – (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA (от 100/0/0,1% до 0/100/0,1%)),

NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> – (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (от 100/0/0,1% до 0/100/0,1%)),

NH<sub>4</sub>OH – (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>OH (от 100/0/0,1% до 0/100/0,1%)),

$\text{HCO}_2 \text{NH}_4$  – ( $\text{H}_2\text{O}/50\% \text{ MeOH} + 50\% \text{ CH}_3\text{CN}/\text{HCO}_2\text{H}/\text{NH}_3$  (от 95/5/0,05%/0,01% до 5/95/0,05%/0,01%)).

Флэш-СС чаще всего проводили на автоматических системах Isolera®. Флэш-СС и преп. TLC проводили с применением  $\text{SiO}_2$ , если не указано иное. Но также применяли колонки C18 (с применением градиента вода-ацетонитрил/MeOH (1:1) с 0,1% объем/объем формиата аммония или без него в обеих фазах, от 0% до 100% смеси ацетонитрил/MeOH (1:1)).

#### **Аналитическая хиральная хроматография**

Проводили на системе Waters UPC2, соединенной с детектором DAD и MS-детектором Waters QDa, оборудованной хиральной колонкой, с градиентным элюированием с применением скорости потока, составляющей 1 мл/мин. Доступные хиральные колонки представляли собой CHIRALPAK (3 мкм, 4,6 x 100 мм) IA, IB, IC и ID и Trefoil AMY1 (2,5 мкм, 2,1 x 150 мм).

Для аналитической UPC2 использовали следующие линейные градиенты:

$\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{DEA}$  (от 99/1/0,2% до 60/40/0,2%),

$\text{CO}_2/\text{EtOH}/\text{DEA}$  (от 99/1/0,2% до 60/40/0,2%),

$\text{CO}_2/\text{IPA}/\text{DEA}$  (от 99/1/0,2% до 60/40/0,2%).

#### **Препаративная хиральная хроматография**

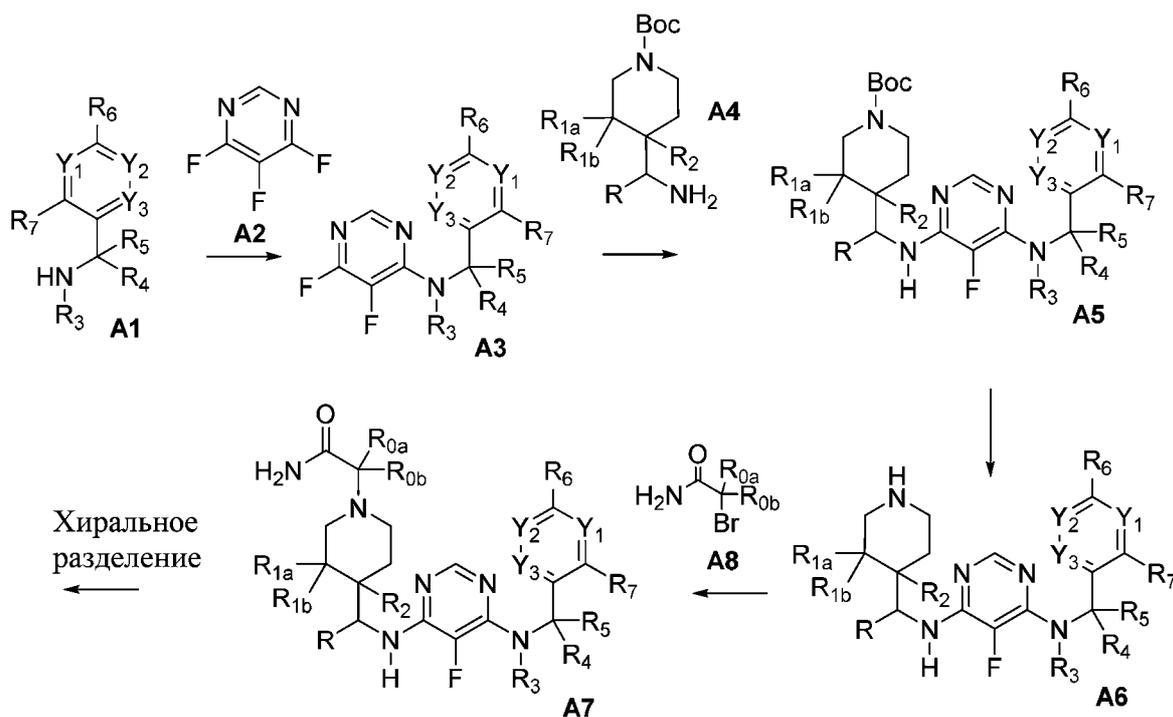
Перед хиральным разделением соединения очищали посредством ранее описанных стандартных способов с применением подходящих растворителей.

Процедуры препаративного хирального разделения проводили либо на Gilson (306, GX-281 trilution, 156-UV/Vis, Waters 3100 MSD), либо на Waters SFC-80, оборудованных хиральной колонкой, с применением указанных растворителей с применением скоростей потока, составляющих 10-50 мл/мин (но 50 г/мин для SCF), и выявления при 214 или 230 нм; доступные хиральные колонки представляли собой Reprosil AMS (5 мкм, 20 мм x 250 мм), Lux C2 (5 мкм, 21,2 мм x 250 мм), Lux C4 (5 мкм, 21,2 мм x 250 мм), колонку Chiralpak® IA, IB, IC, ID, IF или IG (5 мкм, 20 мм x 250 мм) или Chiralcel® OJ-H или OD-H. Конкретные используемые колонка и условия элюирования для каждого соединения описаны в экспериментальной части.

#### **Способы синтеза**

Соединения, раскрытые в данном документе, можно синтезировать посредством одного из следующих общих способов: общий способ А, общий способ 2А, общий способ 3А, общий способ 4А, общий способ 5А, общий способ 6А, общий способ В, общий способ С, общий способ 1D, общий способ 2D, общий способ 2D', общий способ 3D, общий способ Е и общий способ F.

#### **Общий способ А – синтез из Вос-защищенных пиперидинов**



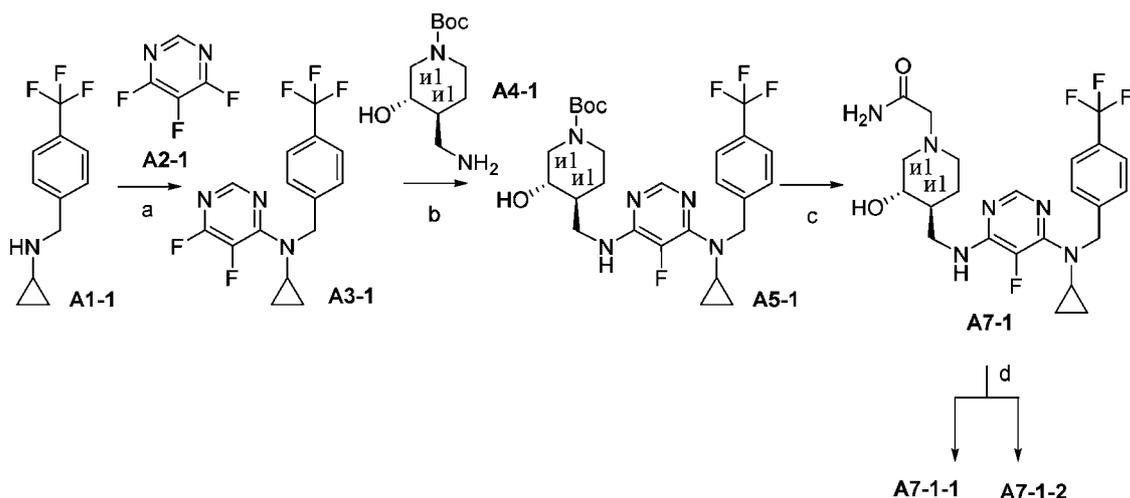
Вторичный амин **A1** вводили в реакцию с **A2** (при температуре окружающей среды или несколько выше, 30°C) вместе с подходящим основанием (таким как DIEA, TEA или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) при к. т. После того, как реакция считалась завершенной, промежуточное соединение **A3** обрабатывали и очищали посредством хроматографии (флэш-CC или HPLC) или использовали в неочищенном виде. Промежуточное соединение **A3**, основание (такое как DIEA, TEA или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и первичный амин **A4** затем растворяли в растворителе (таком как DMSO или смеси DMSO-H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O-EtOH) и температуру повышали до 70-100°C в теч. ночи или до тех пор, пока реакция не считалась завершенной. Посредством обработки и очистки затем получали промежуточное соединение **A5**, которое подвергали удалению защитной группы. Промежуточное соединение **A6**, образованное после удаления защитной группы boc, чаще всего использовали непосредственно в виде соответствующей соли пиперидиния (HCl или TFA) в реакции алкилирования с 2-бромацетамидами **A8** и подходящим основанием, таким как DIEA, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при к. т. или нагревании до не более чем 100°C. Продукты **A7** сначала очищали посредством стандартных хроматографических способов.

В случаях, если продукты **A7** представляли собой смесь стереоизомеров, их часто (но не всегда) подвергали хиральному разделению (хроматографии) с получением отдельных стереоизомеров в качестве конечных продуктов.

Все соединения в **таблице А** синтезировали с применением этой методики в масштабе, находящемся в диапазоне от 2 мкмоль до не более чем припл. 1 моль.

### Пример А7-1

Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, **A7-1**, и хиральное разделение на **A7-1-1** и **A7-1-2**

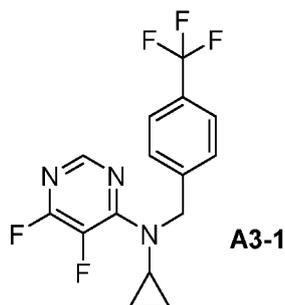


a) DIEA, DMSO, к. т., в теч. ночи, b) DIEA, DMSO, 80°C, в теч. ночи, c) i) HCl, диоксан, 60 мин, ii) DIEA, 2-бромоацетамид, d) хиральная хроматография.

#### Схема A7-1

Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, A7-1

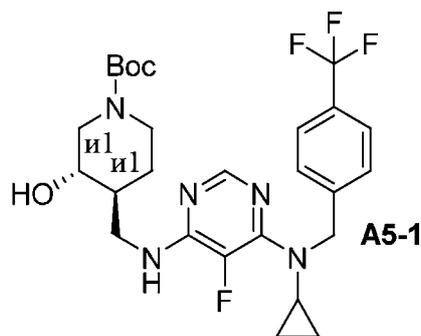
#### N-Циклопропил-5,6-дифтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4-амин, A3-1



В сухой DMSO (7 мл) добавляли A2-1 (375 мг, 2,8 ммоль), A1-1 (737 мг, 3,1 ммоль) и DIEA (1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в теч. ночи. Затем реакционную смесь выливали на водн. раствор LiCl (40 мл, 5%), три раза экстрагировали с помощью EA. Затем объединенную фазу EA два раза промывали водн. раствором LiCl (5%), один раз солевым раствором и далее высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фильтрация с последующим концентрированием при пониженном давлении обеспечивала получение неочищенного вещества, которое после этого очищали посредством флэш-СС (EA:гепт.) с получением A3-1 (832 мг).

LCMS: расчит. значение MS: 329; наблюдаемое значение MS: 330 ([M+1]<sup>+</sup>).

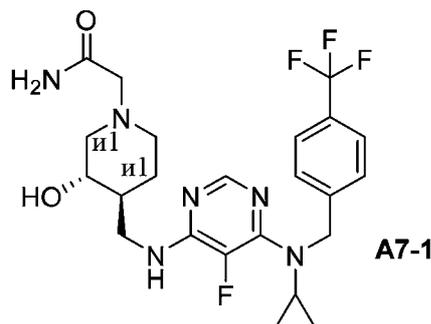
*rac*-трет-Бутил-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, A5-1



Соединение **A3-1** (828 мг, 2,5 ммоль) растворяли в сухом DMSO (8 мл) с последующим добавлением **A4-1** (750 мг, 3,26 ммоль) и DIEA (2,2 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в теч. ночи. Реакционную смесь охлаждали и затем выливали на водн. раствор LiCl (40 мл, 5%) и три раза экстрагировали с помощью EA. Затем объединенную фазу EA два раза промывали водн. раствором LiCl (5%), соевым раствором и затем высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фильтрация с последующим концентрированием при пониженном давлении обеспечивала получение неочищенного вещества, которое затем очищали посредством флэш-СС (EA:гепт.) с получением **A5-1** (1,28 г).

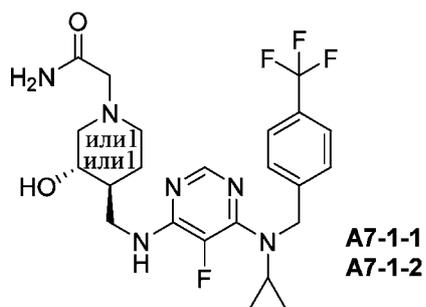
LCMS: расчит. значение MS: 539; наблюдаемое значение MS: 540 ([M+1]<sup>+</sup>).

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, **A7-1**



Соединение **A5-1** (1,27 г, 2,35 ммоль) добавляли в HCl в диоксане (2 M, 10 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 мин и после этого концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в растворе DIEA (3,3 мл) в DCM (30 мл) на ледяной бане. После этого добавляли 2-бромацетамид (0,39 г, 2,8 ммоль) и обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. и затем перемешивали в теч. ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. После этого водн. раствор NaHCO<sub>3</sub> (нас.) добавляли в полученную взвесь, затем полученную смесь три раза экстрагировали с помощью EA. Объединенную фазу EA промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и очищали, флэш-СС (MeOH:DCM), с получением **A7-1** (1,0 г, 2,0 ммоль, 71% за 4 стадии).

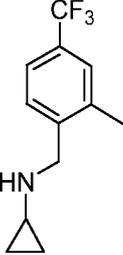
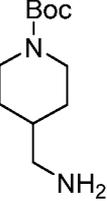
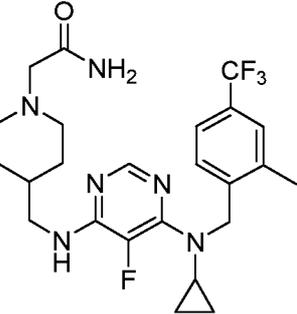
*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, **A7-1-1** и **A7-1-2**

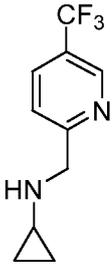
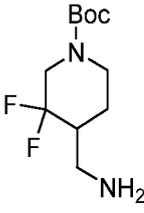
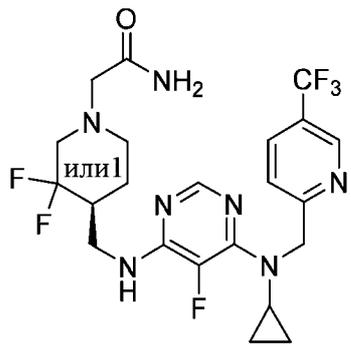
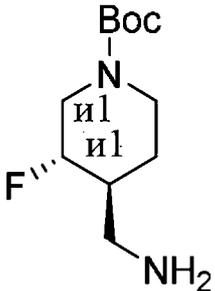
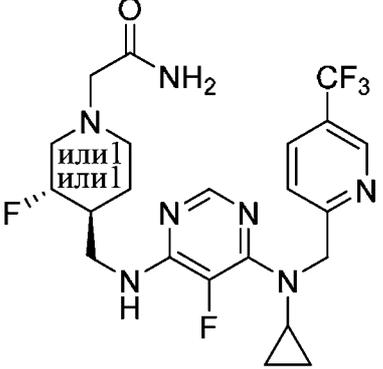


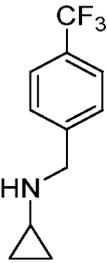
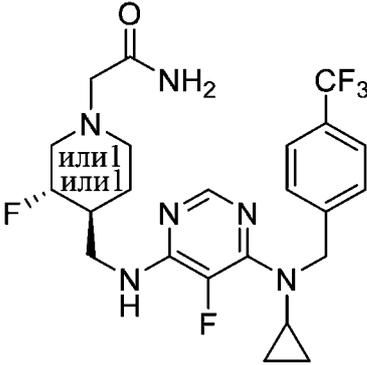
Затем соединение **A7-1** (0,95 г) подвергали хиральной хроматографии с получением оптически чистых соединений: **A7-1-1** (380 мг) в виде 1-го элюируемого изомера и **A7-1-2** (365 мг) в виде 2-го элюируемого изомера.

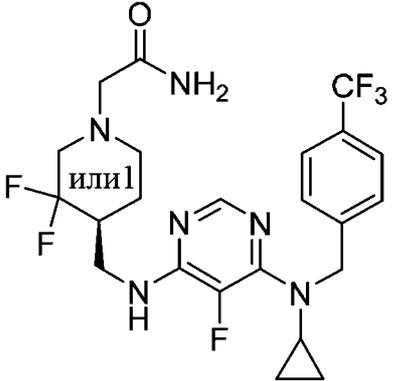
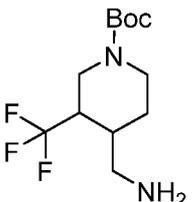
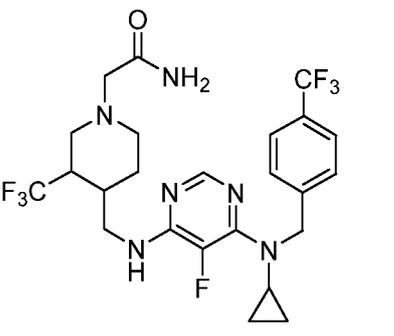
**Общий способ А** использовали для получения иллюстративных соединений под следующими номерами с применением указанных исходных материалов (таблица А).

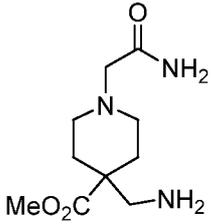
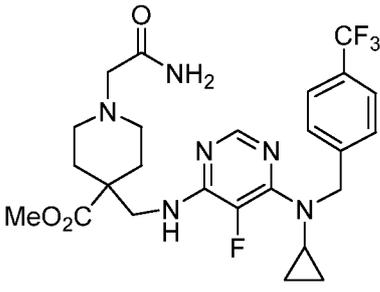
Таблица А

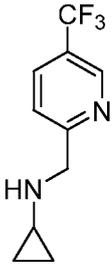
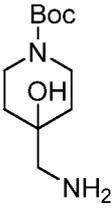
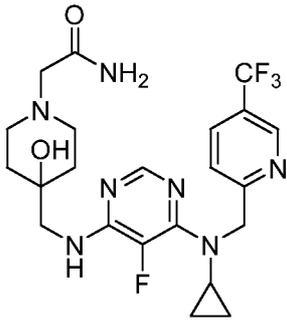
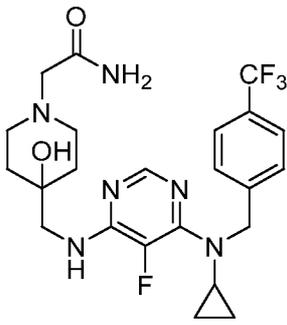
A1	A4	A7
<p><b>A1-2</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Метил-4-(трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-2</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

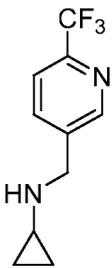
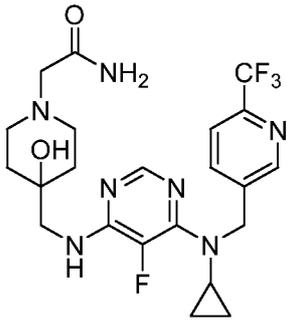
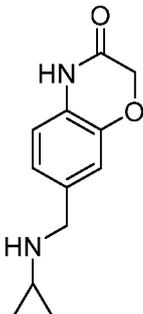
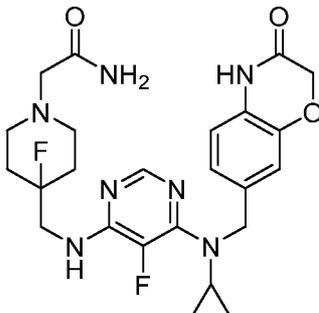
<p><b>A1-3</b></p>  <p><i>N</i>-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-3</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-3-1</b></p>  <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер,</p>
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-3</b></p>	<p><b>A7-3-2</b></p> <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-4</b></p>  <p><i>rac-tert</i>-Бутил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-4-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>

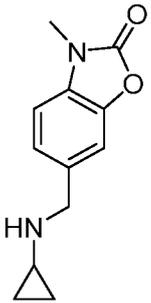
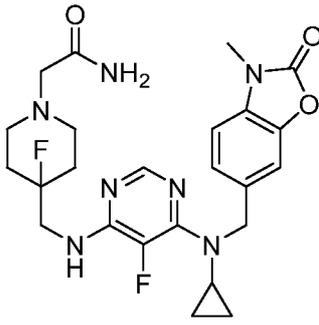
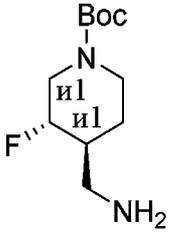
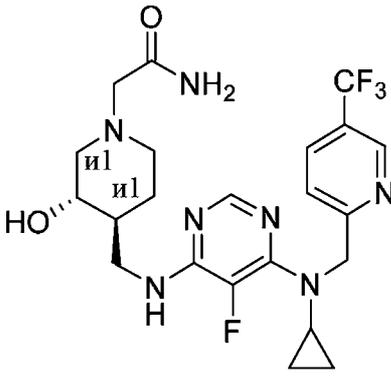
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-4</b></p>	<p><b>A7-4-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-1</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-4</b></p>	<p><b>A7-5-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-4</b></p>	<p><b>A7-5-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

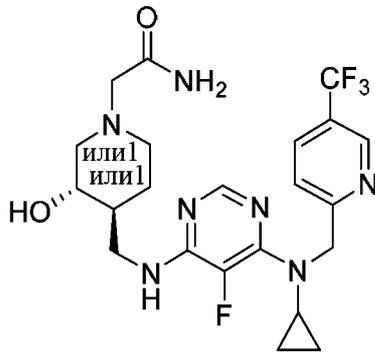
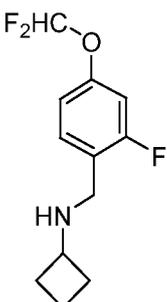
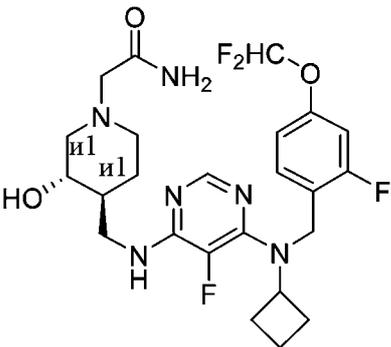
A1-1	A4-3	<p>A7-6-1</p>  <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A1-1	A4-3	<p>A7-6-2</p> <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
A1-1	<p>A4-5</p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>A7-7-1</p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>

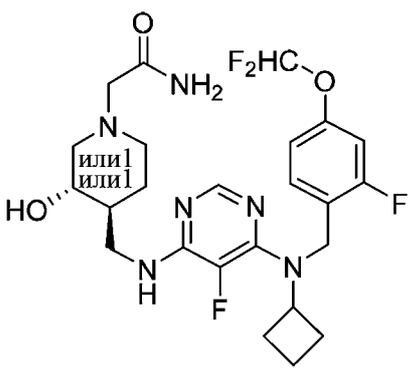
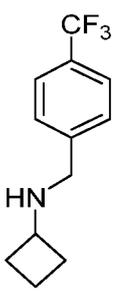
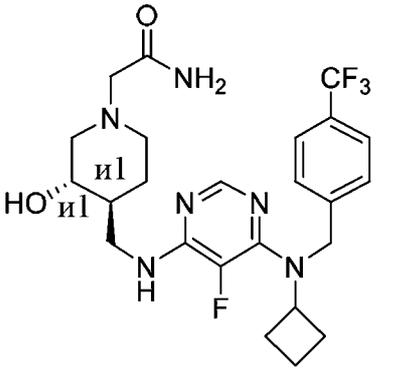
A1-1	A4-5	<p>A7-7-2</p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
A1-1	A4-5	<p>A7-7-3</p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид, 3-ий элюируемый изомер</p>
A1-1	A4-5	<p>A7-7-4</p> <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамид, 4-ый элюируемый изомер</p>
A1-1	<p>A4-6</p>  <p>Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(аминометил)пиперидин-4-карбоксилат</p>	<p>A7-8</p>  <p>Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилат</p>

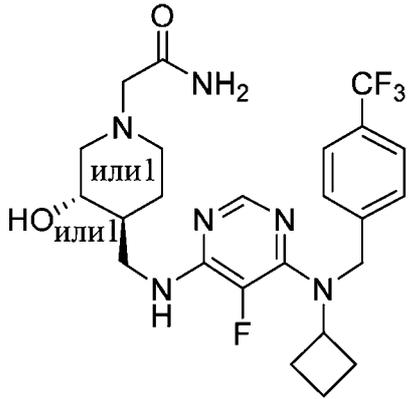
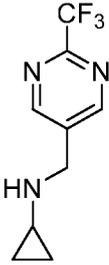
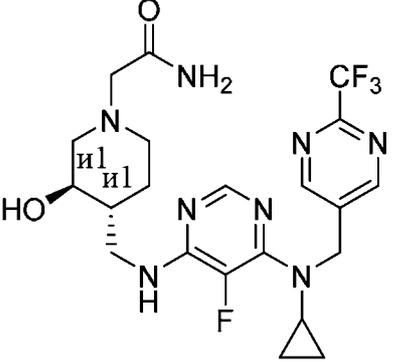
<p><b>A1-3</b></p>  <p><i>N</i>-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-7</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-9</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-7</b></p>	<p><b>A7-10</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>

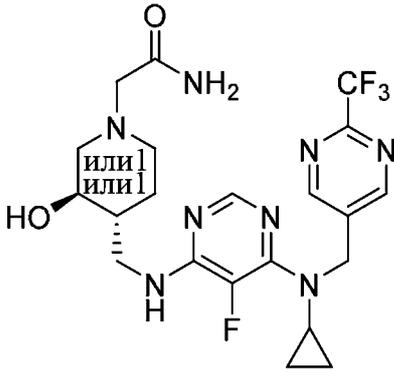
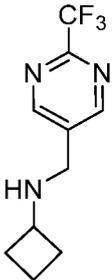
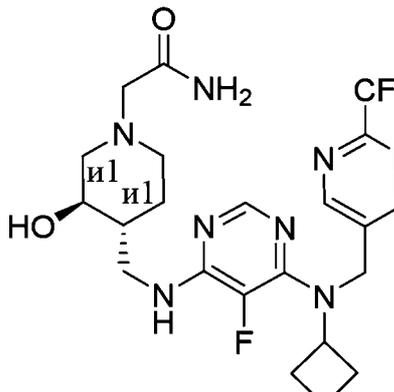
<p><b>A1-4</b></p>  <p>N-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-7</b></p>	<p><b>A7-11</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-5</b></p>  <p>7-((Циклопропиламино)метил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	<p><b>A4-8</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-12</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)ацетамид</p>

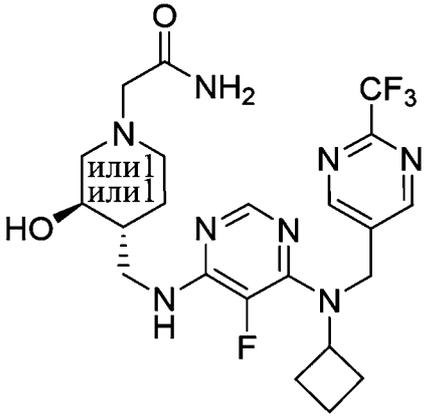
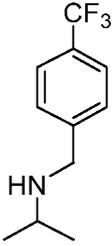
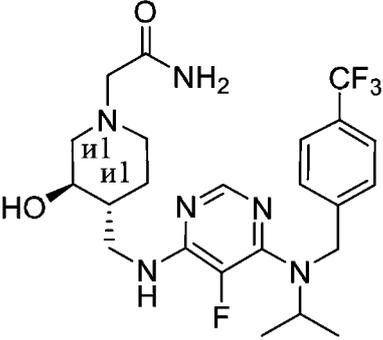
<p><b>A1-6</b></p>  <p>6- ((Циклопропиламино)метил)-3-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2(3<i>H</i>)-он</p>	<p><b>A4-8</b></p>	<p><b>A7-13</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[<i>d</i>]оксазол-6-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>  <p><i>rac</i>-<i>tert</i>-Бутил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-14</b></p>  <p><i>rac</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

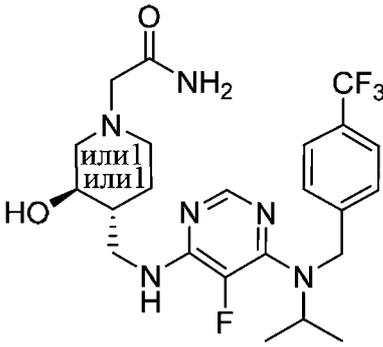
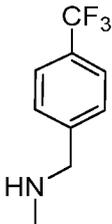
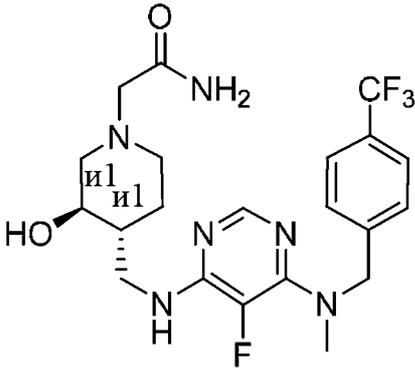
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-14-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-3</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-14-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-7</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Дифторметокси)-2-фторбензил)циклобутана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-15</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

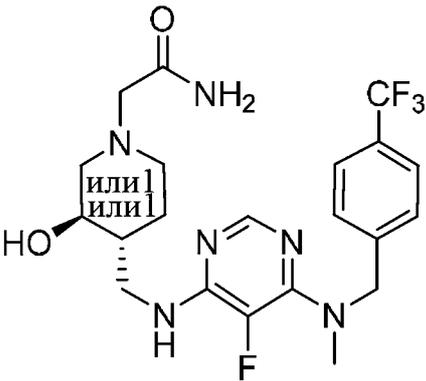
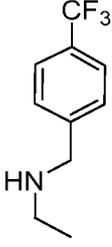
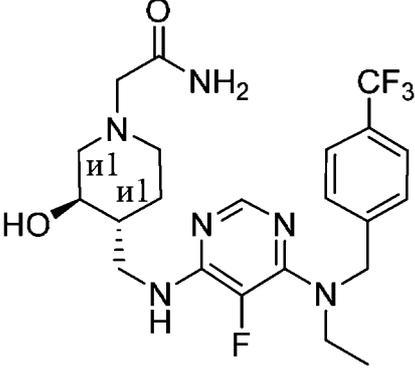
<p><b>A1-7</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-15-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(дифторметокси)-2-(фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-7</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-15-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(дифторметокси)-2-(фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-8</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)циклобутанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-16</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

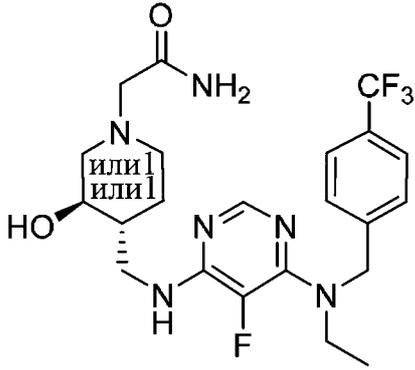
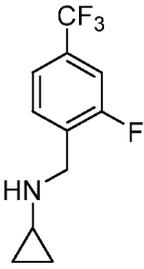
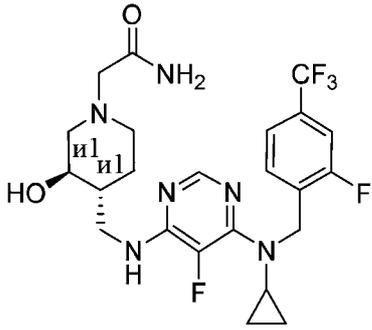
<p><b>A1-8</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-16-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-8</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-16-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-9</b></p>  <p><i>N</i>-((2-(Трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-17</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

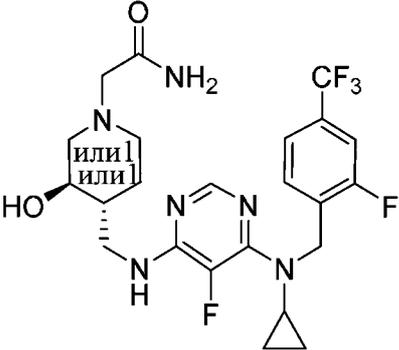
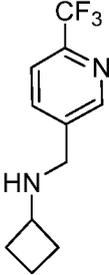
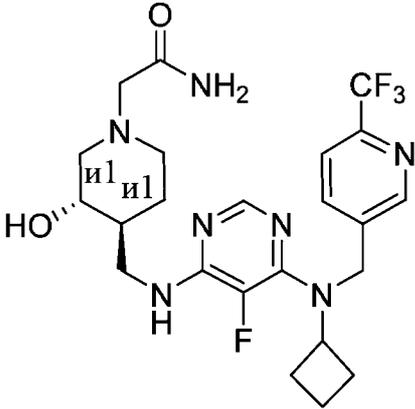
<p><b>A1-9</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-17-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-9</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-17-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-10</b></p>  <p><i>N</i>-((2-(Трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)циклобутанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-18</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

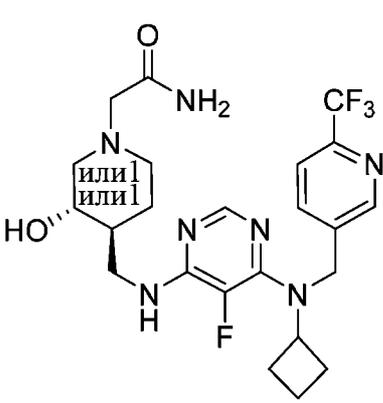
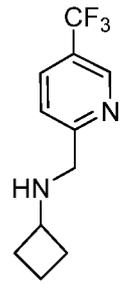
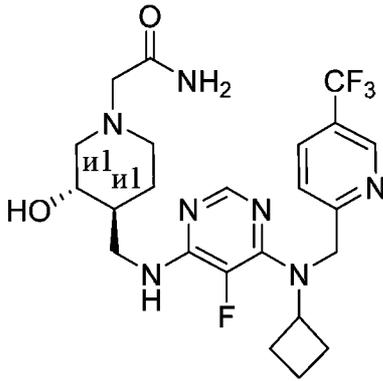
<p><b>A1-10</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-18-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-10</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-18-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-11</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)пропан-2-амин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-19</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

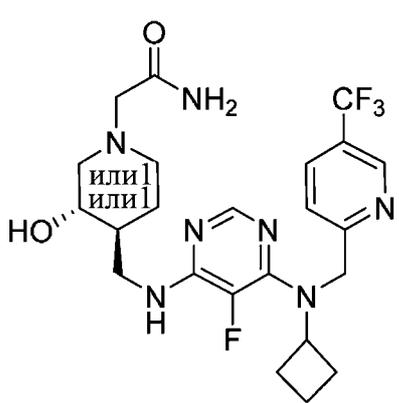
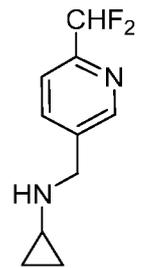
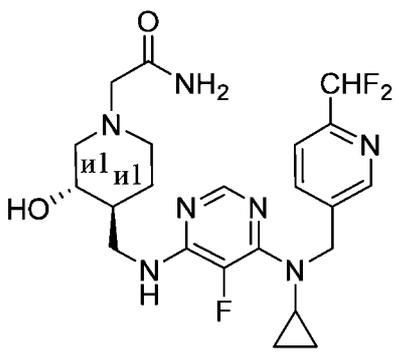
<p><b>A1-11</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-19-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-11</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-19-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-12</b></p>  <p><i>N</i>-Метил-1-(4-(трифторметил)фенил)метанами́н</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-20</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

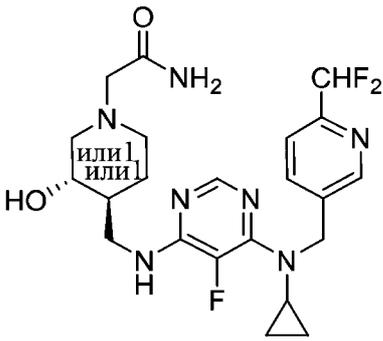
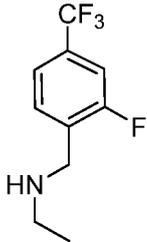
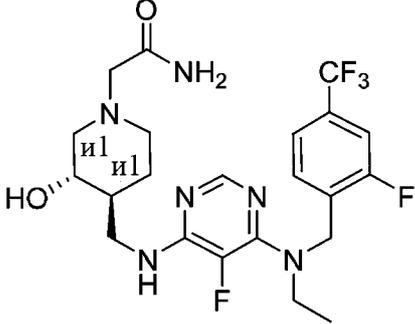
<p><b>A1-12</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-20-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-12</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-20-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-13</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-21</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

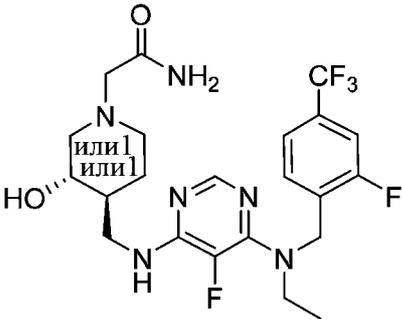
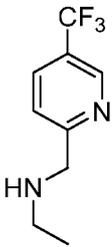
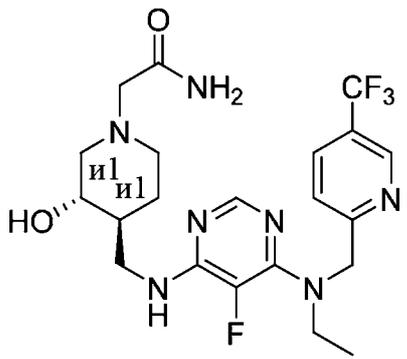
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-21-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-21-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-14</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Фтор-4-(трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-22</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>

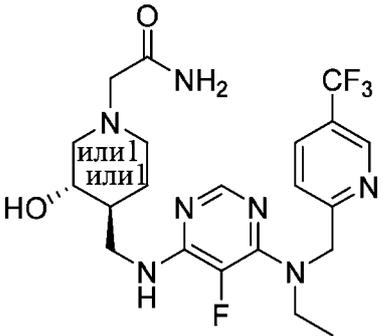
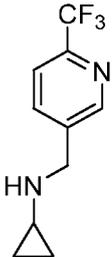
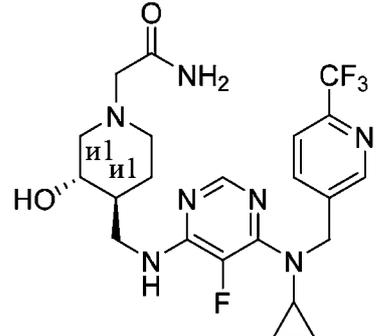
<p><b>A1-14</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-22-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-14</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-22-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-15</b></p>  <p><i>N</i>-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метил)циклобутанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-23</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

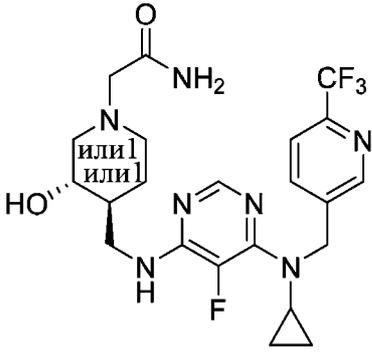
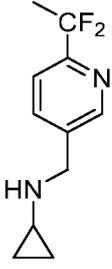
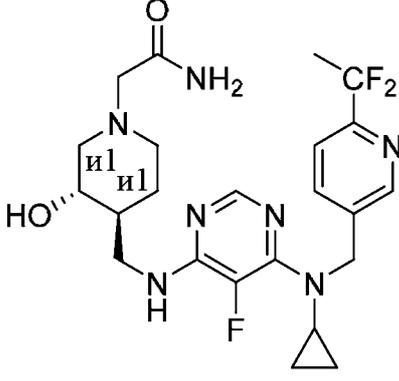
<p><b>A1-15</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-23-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-15</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-23-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-16</b></p>  <p><i>N</i>-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклобутанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-24</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

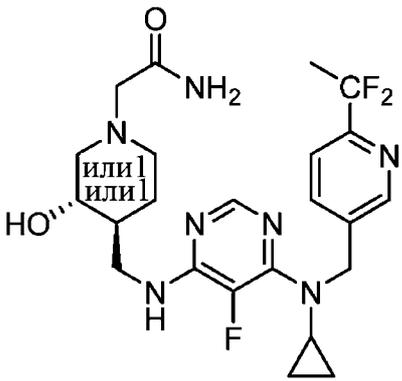
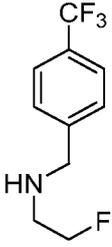
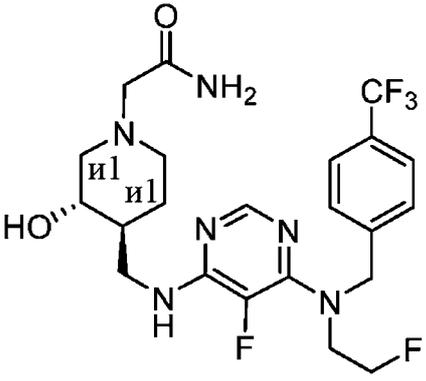
<p><b>A1-16</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-24-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-16</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-24-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклобутил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-17</b></p>  <p><i>N</i>-((6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-25</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

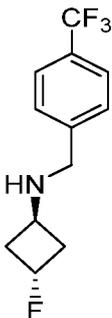
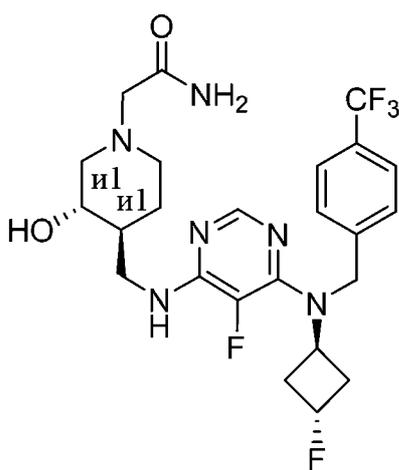
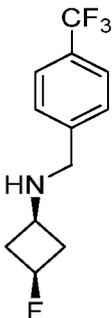
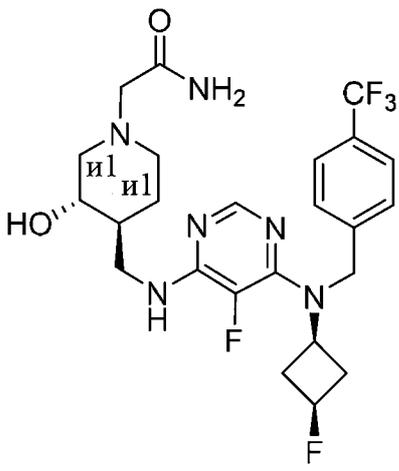
<p><b>A1-17</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-25-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-17</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-25-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((дифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-18</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Фтор-4-(трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-26</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

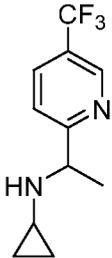
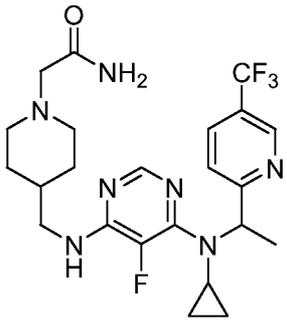
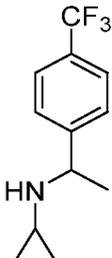
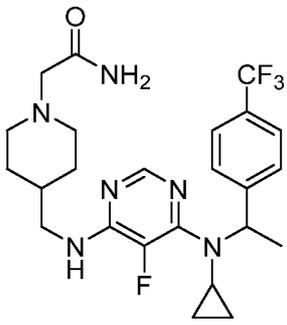
<p><b>A1-18</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-26-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-18</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-26-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-19</b></p>  <p><i>N</i>-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-27</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

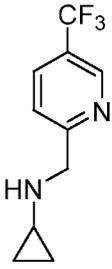
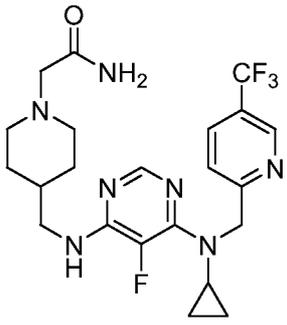
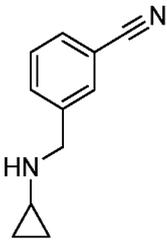
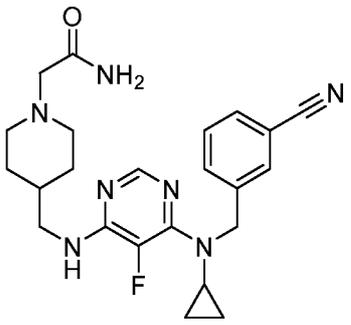
<p><b>A1-19</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-27-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-19</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-27-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-4</b></p>  <p><i>N</i>-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-28</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

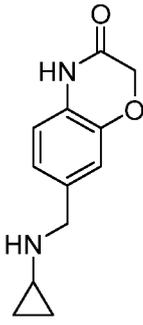
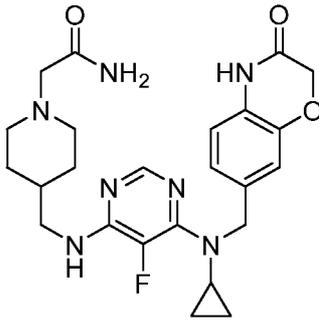
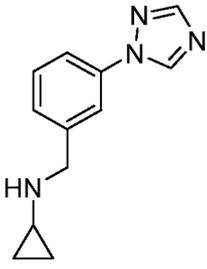
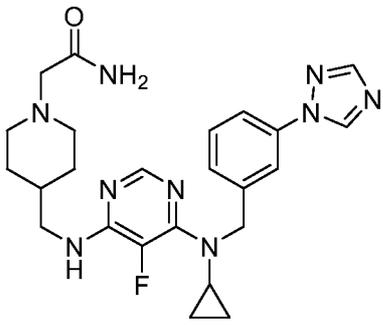
<p><b>A1-4</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-28-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-4</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-28-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-20</b></p>  <p><i>N</i>-((6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-29</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

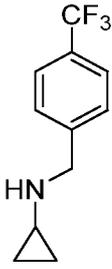
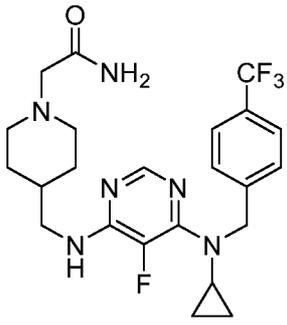
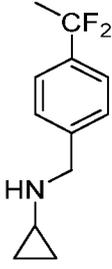
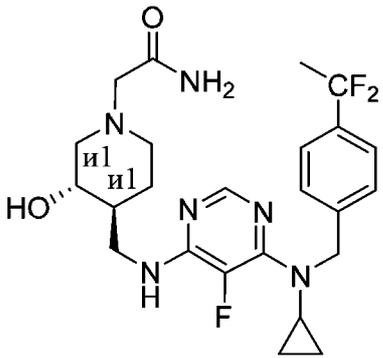
<p><b>A1-20</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-29-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-20</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-29-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил((6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-21</b></p> 	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-30</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((2-фторэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

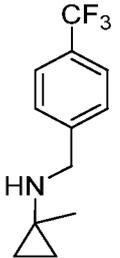
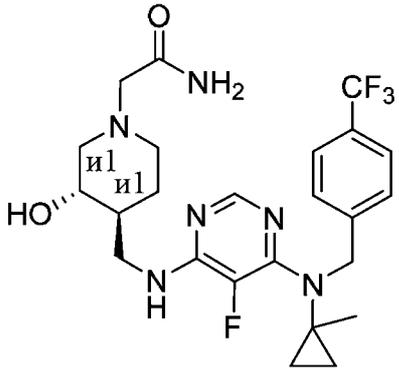
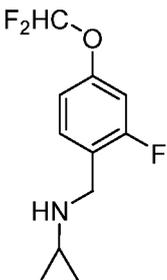
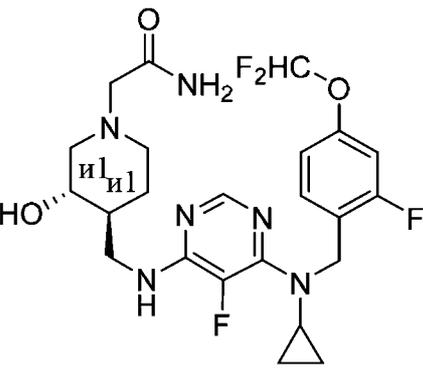
<p><b>A1-22a</b></p>  <p>(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-Фтор-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензил)циклобутан-1-амин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-31</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-22b</b></p>  <p>(1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-Фтор-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензил)циклобутан-1-амин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-32</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((1<i>s</i>,3<i>R</i>)-3-фторциклобутил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

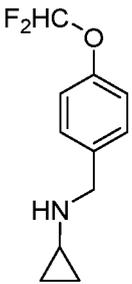
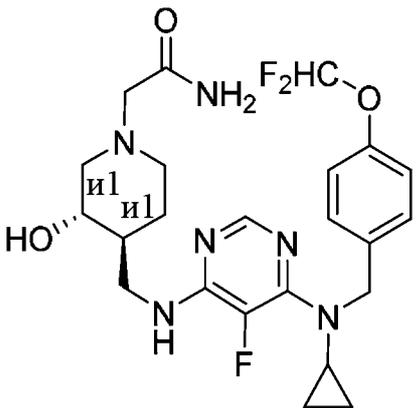
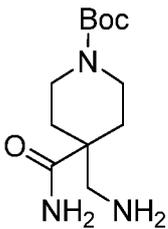
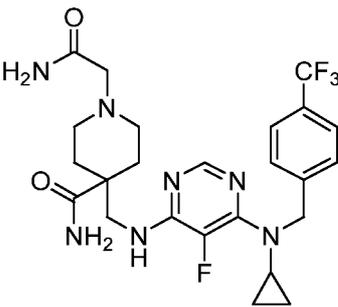
<p><b>A1-23</b></p>  <p><i>N</i>-(1-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)этил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-33</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-24</b></p>  <p><i>N</i>-(1-(4-(Трифторметил)фенил)этил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-34</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

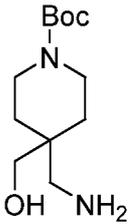
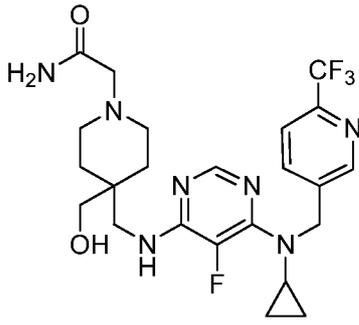
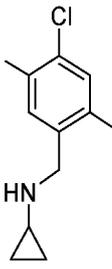
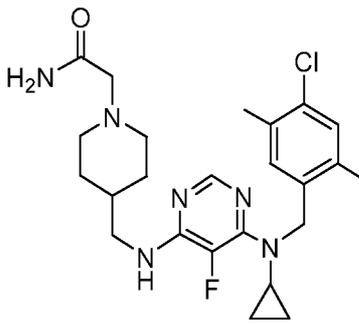
<p><b>A1-3</b></p>  <p><i>N</i>-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-35</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-25</b></p>  <p>3-((Циклопропиламино)метил)бензонитрил</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-36</b></p>  <p>2-(4-(((6-((3-Цианобензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

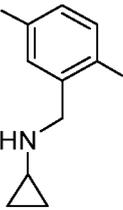
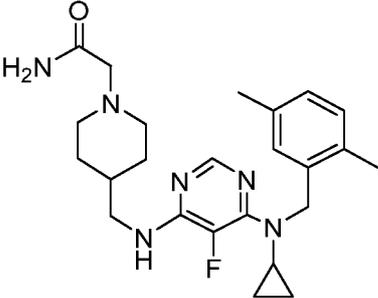
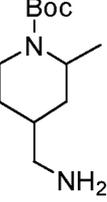
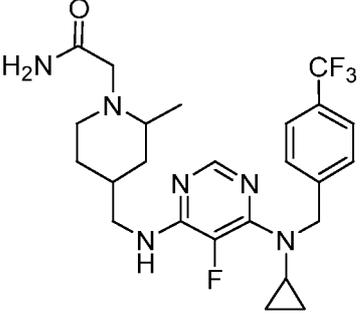
<p><b>A1-5</b></p>  <p>7- ((Циклопропиламино)метил)-2H-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-37</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-7-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-26</b></p>  <p><i>N</i>-(3-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)бензил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-38</b></p>  <p>2-(4-(((6-((3-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

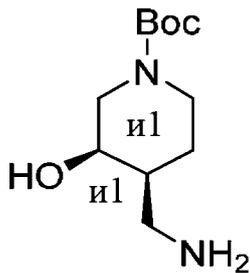
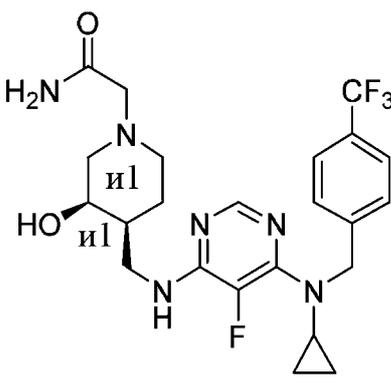
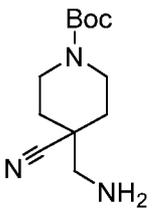
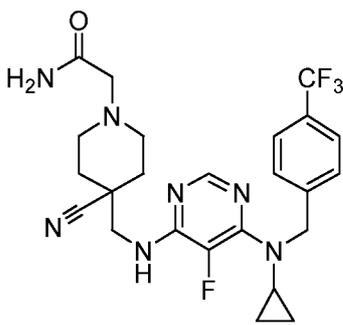
<p><b>A1-1</b></p>  <p>N-(4-(Трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-39</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-27</b></p>  <p>N-(4-(1,1-Дифторэтил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-40</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

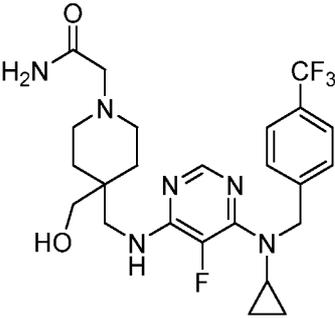
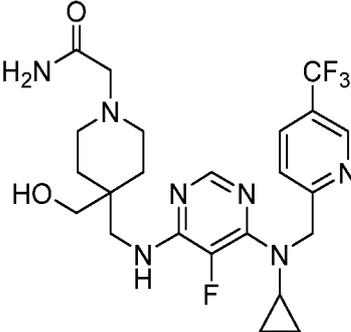
<p><b>A1-28</b></p>  <p>1-Метил-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензил)циклопропан-1-амин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-41</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-29</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Дифторметокси)-2-фторбензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-42</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

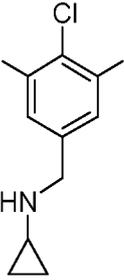
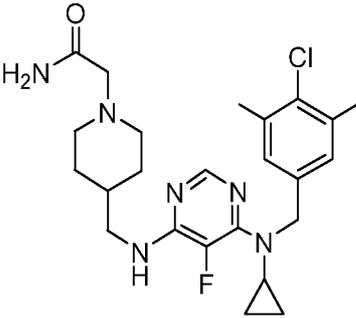
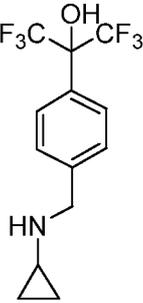
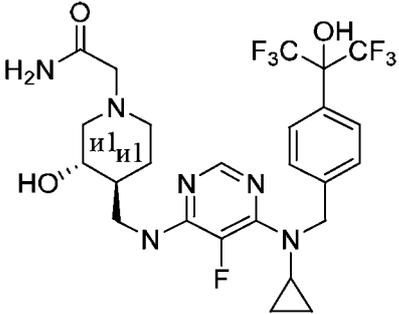
<p><b>A1-30</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Дифторметокси)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-43</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-9</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-44</b></p>  <p>1-(2-Амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамид</p>

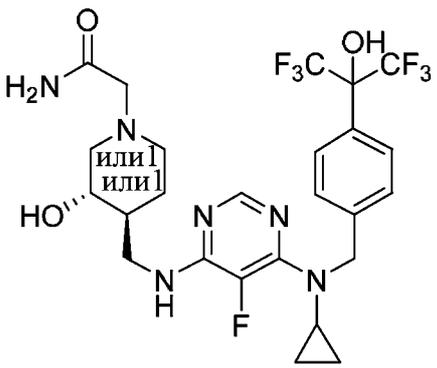
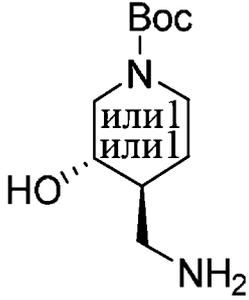
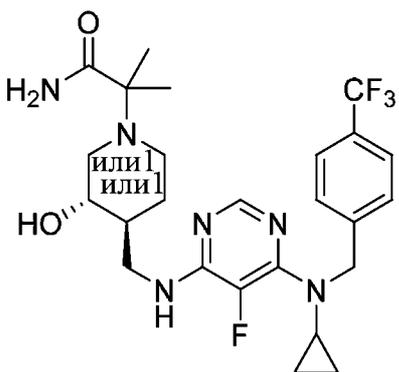
<p><b>A1-4</b></p>	<p><b>A4-10</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-45</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-31</b></p>  <p><i>N</i>-(4-Хлор-2,5-диметилбензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-46</b></p>  <p>2-(4-(((6-((4-Хлор-2,5-диметилбензил)циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

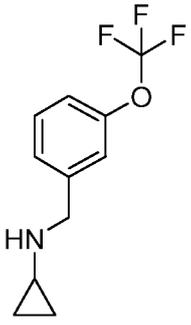
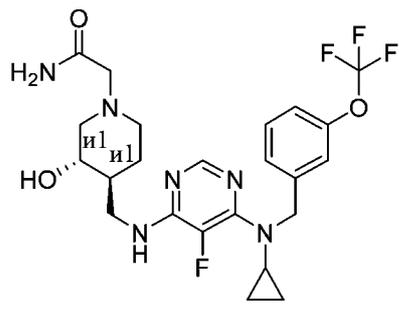
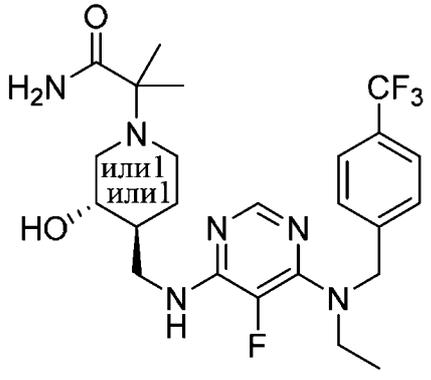
<p><b>A1-32</b></p>  <p><i>N</i>-(2,5- Диметилбензил)циклопро- панамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-47</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(2,5- диметилбензил)амино)-5- фторпиримидин-4- ил)амино)метил)пиперидин-1- ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-11</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4- (аминометил)-2- метилпиперидин-1- карбоксилат</p>	<p><b>A7-48</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4- (трифторметил)бензил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-2- метилпиперидин-1-ил)ацетамид</p>

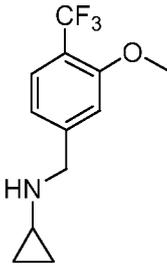
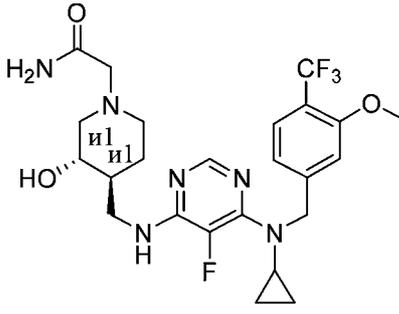
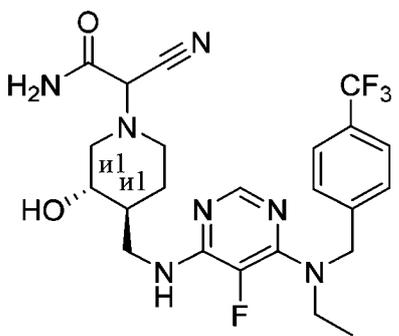
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-12</b></p>  <p><i>rac</i>-<i>tert</i>-Бутил-(3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-49</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-13</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(аминометил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-50</b></p>  <p>2-(4-Циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

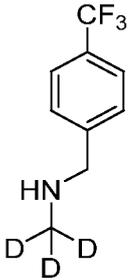
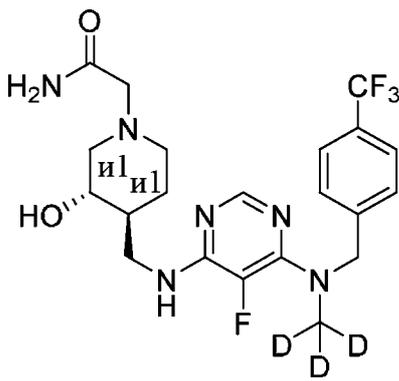
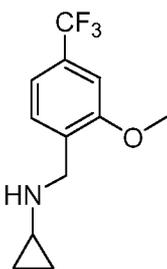
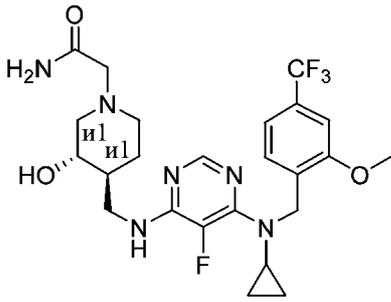
A1-1	A4-10	<p data-bbox="916 154 986 181">A7-51</p>  <p data-bbox="916 584 1362 797">2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
A1-3	A4-10	<p data-bbox="916 815 986 842">A7-52</p>  <p data-bbox="916 1263 1362 1520">2-(4-(((6-(Циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

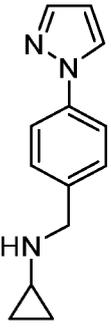
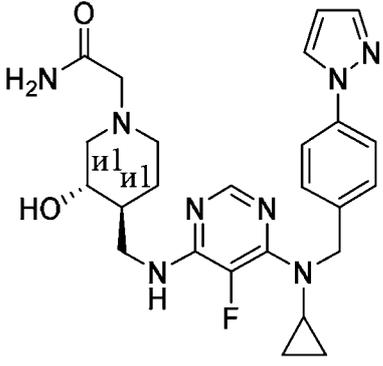
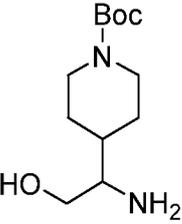
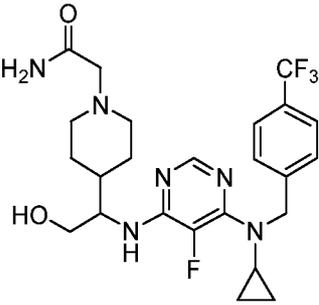
<p><b>A1-33</b></p>  <p><i>N</i>-(4-Хлор-3,5-диметилбензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-2</b></p>	<p><b>A7-53</b></p>  <p>2-(4-(((6-((4-Хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-34</b></p>  <p>2-(4-((Циклопропиламино)метил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-54</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

A1-34	A4-1	<p>A7-54-1</p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A1-34	A4-1	<p>A7-54-2</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
A1-1	<p>A4-1''</p>  <p><i>rel</i>-<i>mpet</i>-Бутил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, энантимерно обогащенный</p>	<p>A7-55''</p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид, энантимерно обогащенный</p>

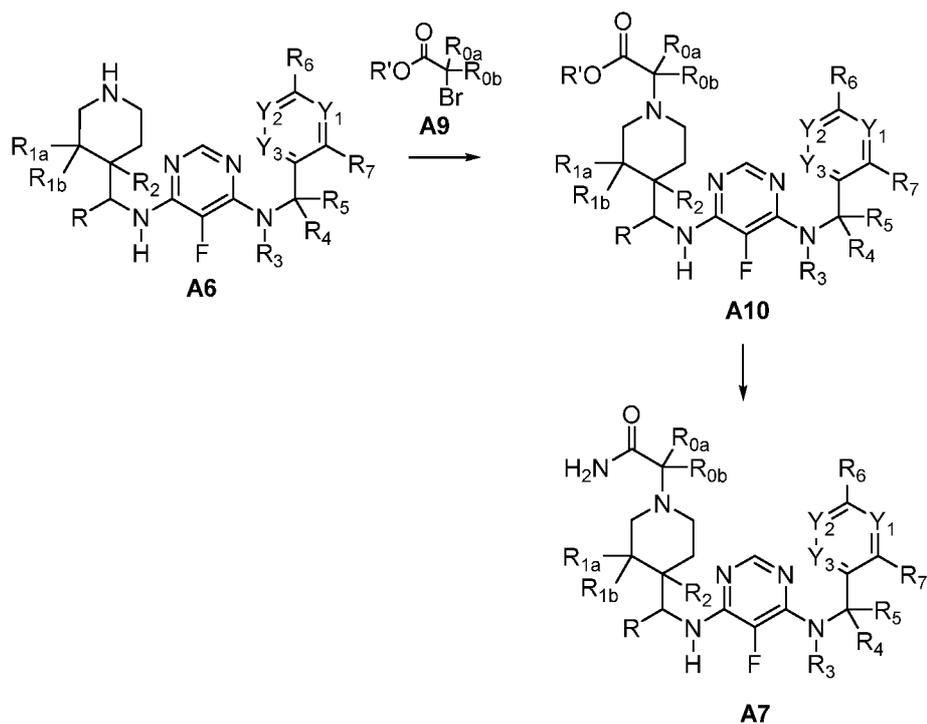
<p><b>A1-35</b></p>  <p><i>N</i>-(3-(Трифторметокси)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-56</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>A4-1''</b>, энантимерно обогащенный</p>	<p><b>A7-57''</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид, энантимерно обогащенный</p>

<p><b>A1-36</b></p>  <p><i>N</i>-(3-Метокси-4-(трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-58</b></p>  <p><i>rac</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-59</b></p>  <p><i>rac</i>-2-Циано-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-37</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)метан-<i>d</i><sub>3</sub>-амин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-60</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((метил-<i>d</i><sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-40</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Метокси-4-(трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-61</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-66</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(1<i>H</i>-Пиразол-1-ил)бензил)циклопропана мин</p>	<p><b>A4-1</b></p>	<p><b>A7-86</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(1<i>H</i>-Пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>A4-14</b></p>  <p><i>tert</i>-Бутил-4-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p><b>A7-87</b></p>  <p>2-(4-(1-(((6-(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>

**Общий способ 2А – синтез с применением замещенных бромацетамидов**

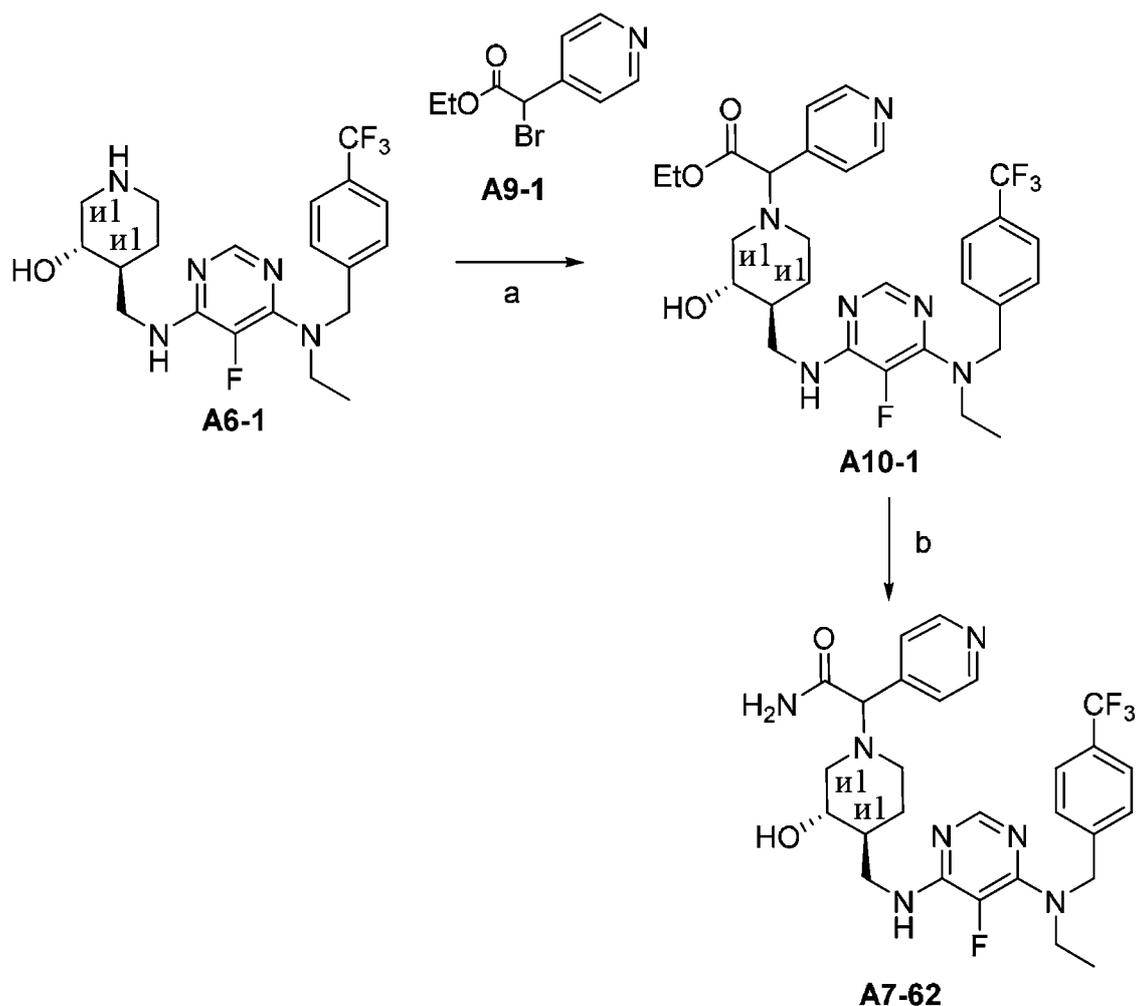


**A7** также получали посредством алкилирования **A6** с помощью **A9** с получением **A10** с последующим аминлизом ( $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ ) с получением **A7**. Однако в дополнение к описанной выше процедуре алкилирования для алкилирования может потребоваться повышенная температура (не более чем  $100^\circ\text{C}$ ).

Если **A7** представляла собой смесь стереоизомеров, их часто (но не всегда) подвергали хиральному разделению (хроматографии) с получением отдельных стереоизомеров в качестве конечных продуктов.

### Пример A7-62

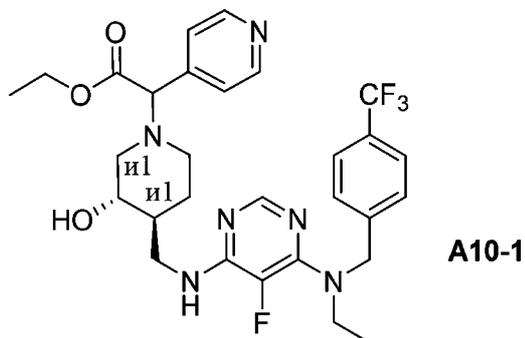
Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида, **A7-62**



a) DIEA, DMF, b) NH<sub>3</sub>, MeOH.

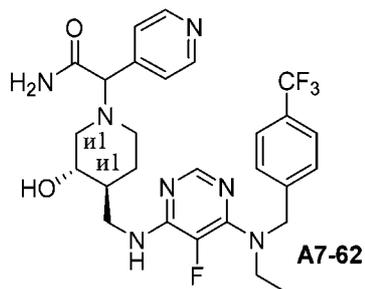
Схема A7-62

*rac*-Этил-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетат, A10-1



DIEA (0,89 мл, 5,1 ммоль) и этил-2-бром-2-(4-пиридил)ацетат (229 мг, 0,94 ммоль) по очереди добавляли в раствор **A6-1** (425 мг, 0,85 ммоль) в DMF (11 мл) и реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (60 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 15 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (DCM:MeOH = от 100:0 до 93:7) с получением **A10-1** (218 мг, 0,37 ммоль).

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид, A7-62**

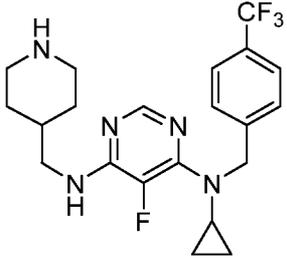
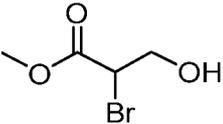
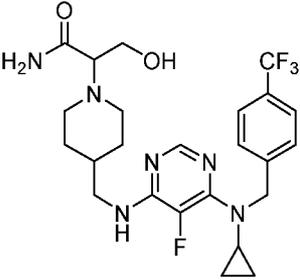
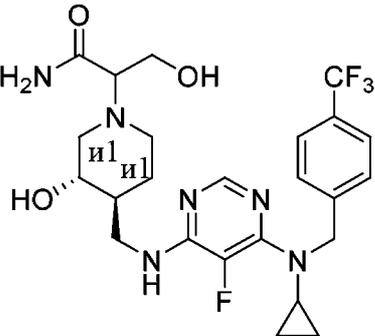


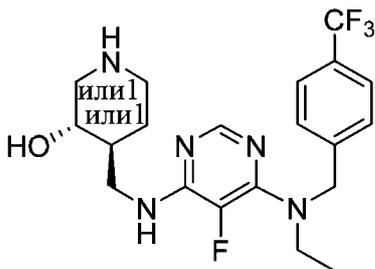
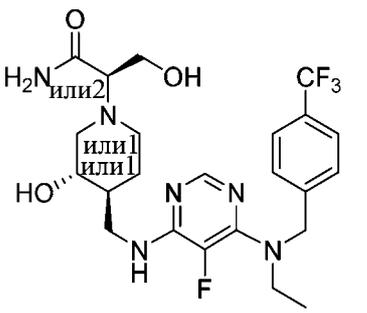
**A10-1** (218 мг, 0,37 ммоль) растворяли в 7 н. аммиаке в MeOH (10 мл) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 45 ч в закрытой колбе. Раствор концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии, первая колонка C18 (H<sub>2</sub>O:MeOH = от 100:0 до 0:100), и после этого очищенный материал подвергали флэш-СС (DCM:MeOH = от 10:0 до 9:1) с получением **A7-62** (18 мг, 32 мкмоль).

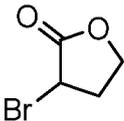
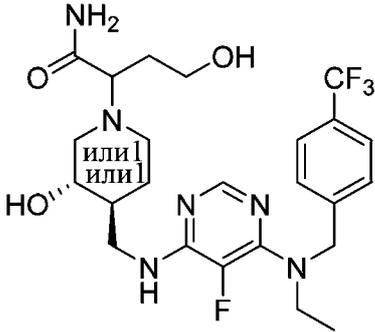
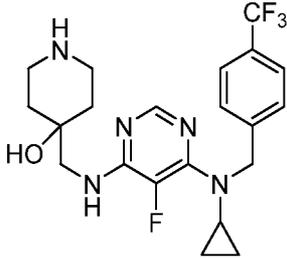
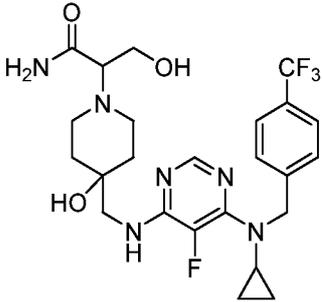
Следующие иллюстративные соединения синтезировали согласно общему способу 2А.

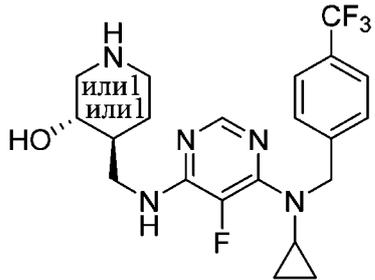
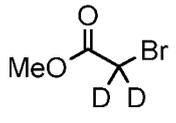
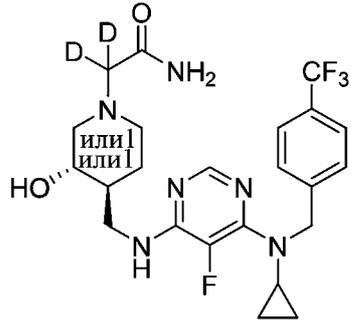
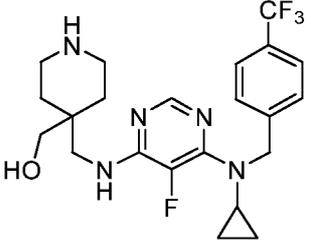
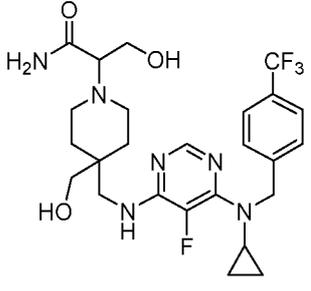
**Таблица 2А**

<b>A6</b>	<b>A9</b>	<b>A7</b>
<p><b>A6-2</b></p> <p><i>rac</i>-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол</p>	<p><b>A9-1</b></p> <p>Этил-2-бром-2-(пиридин-4-ил)ацетат</p>	<p><b>A7-63</b></p> <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид</p>

<p><b>A6-5</b></p>  <p><i>N</i><sup>4</sup>-Циклопропил-5-фтор-<i>N</i><sup>6</sup>- (пиперидин-4-илметил)-<i>N</i><sup>4</sup>-(4- (трифторметил)бензил)пиримид ин-4,6-диамин</p>	<p><b>A9-2</b></p>  <p>Метил-2-бром-3- гидроксипроаноат</p>	<p><b>A7-64</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4- (трифторметил)бензил)амино)-5- фторпиримидин-4- ил)амино)метил)пиперидин-1- ил)-3-гидроксипропанамида</p>
<p><b>A6-2</b></p>	<p><b>A9-2</b></p>	<p><b>A7-65</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6- (Циклопропил(4- (трифторметил)бензил)амино)-5- фторпиримидин-4- ил)амино)метил)-3- гидроксипиперидин-1-ил)-3- гидроксипропанамида</p>

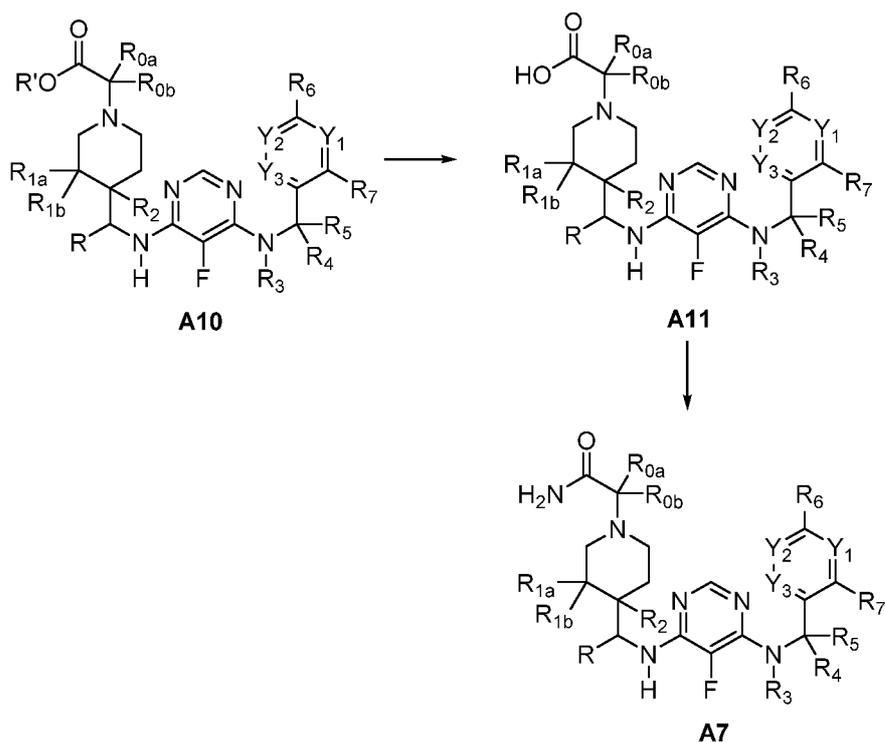
<p><b>A6-1''</b></p>  <p><i>rel</i>-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол, энантимерно обогащенный</p>	<p><b>A9-2</b></p>	<p><b>A7-66-1</b></p>  <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид ИЛИ <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид, 1-ый элюируемый основной изомер</p>
<p><b>A6-1''</b></p>	<p><b>A9-2</b></p>	<p><b>A7-66-2</b></p> <p><i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид ИЛИ <i>rel</i>-(<i>R</i>)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид, 2-ой элюируемый основной изомер</p>

<p><b>A6-1''</b></p>	<p><b>A9-3</b></p>  <p>3-Бромдигидрофуран- 2(3<i>H</i>)-он</p>	<p><b>A7-67''</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксибутанамид, энантимерно обогащенный</p>
<p><b>A6-6</b></p>  <p>4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-ол</p>	<p><b>A9-2</b></p>	<p><b>A7-68</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамид</p>

<p><b>A6-2''</b></p>  <p><i>rel</i>-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол, энантимерно обогащенный</p>	<p><b>A9-4</b></p> 	<p><b>A7-69''</b></p>  <p><i>rel</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-<i>d</i><sub>2</sub>, энантимерно обогащенный</p>
<p><b>A6-7</b></p>  <p>(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-ил)MeOH</p>	<p><b>A9-2</b></p>	<p><b>A7-70</b></p>  <p>2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида</p>

Для соединений A7-66-1 и A7-66-2 выделяли только 2 основных изомера.

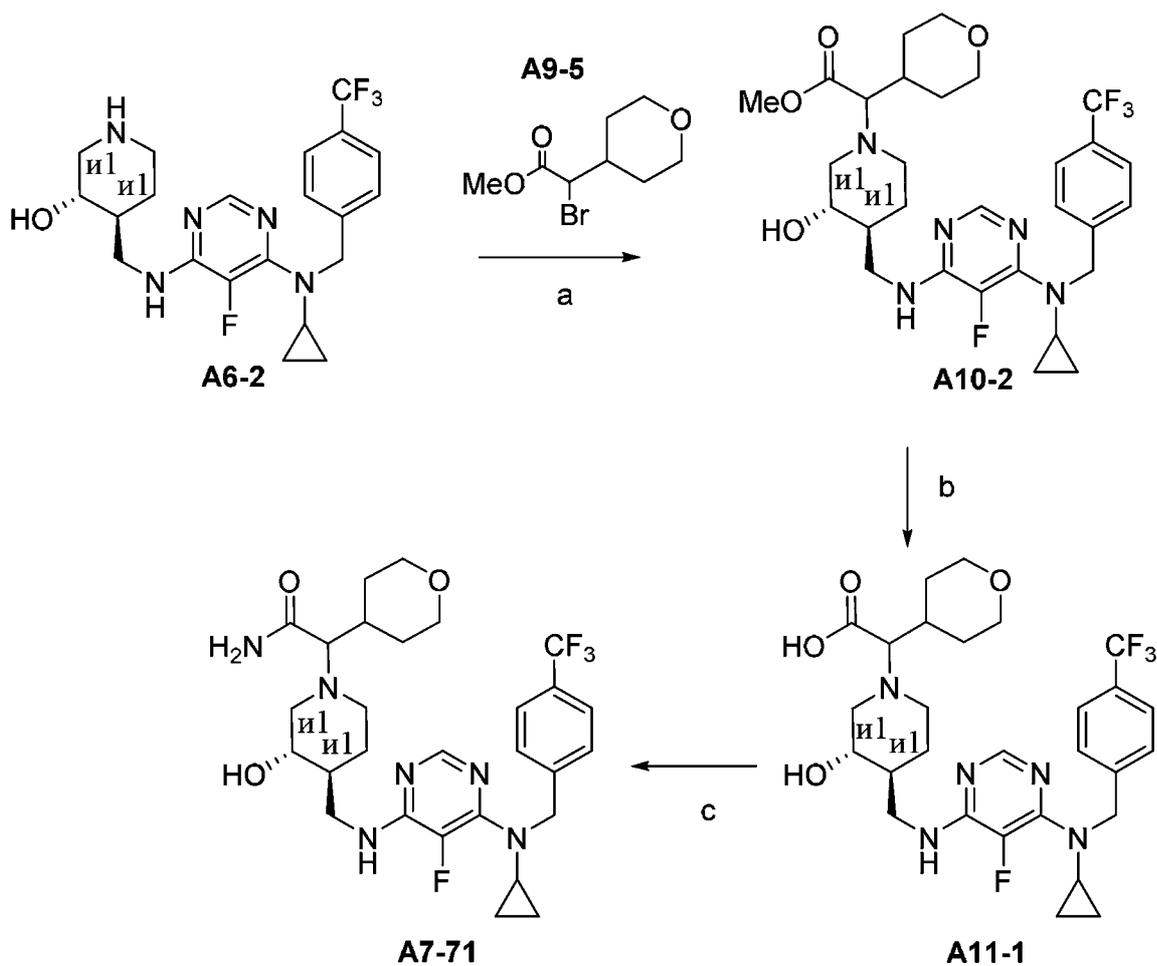
**Общий способ 3А – синтез с применением замещенных бромоацетамидов**



**A7** также синтезировали из **A10** посредством гидролиза сложного эфира (с подходящим основанием, таким как LiOH или NaOH) с получением **A11** (или соответствующей соли металла) с последующим осуществлением реакции сочетания с NH<sub>3</sub> (с применением стандартных реагентов для реакции сочетания, таких как HATU).

### Пример A7-71

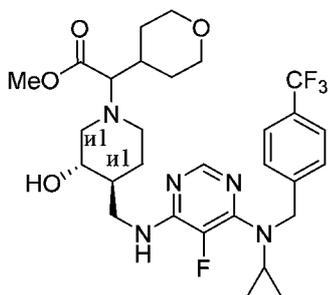
**Синтез** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамида, **A7-71**



a) DIEA, DMF, b) LiOH, THF/MeOH (1/1), c) NH<sub>3</sub>, TEA, HATU, THF.

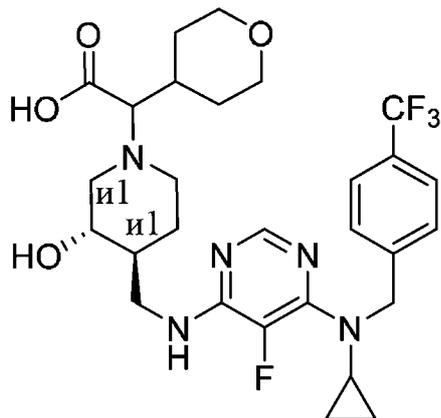
**Схема A7-71**

***rac*-Метил-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетат, A10-2**



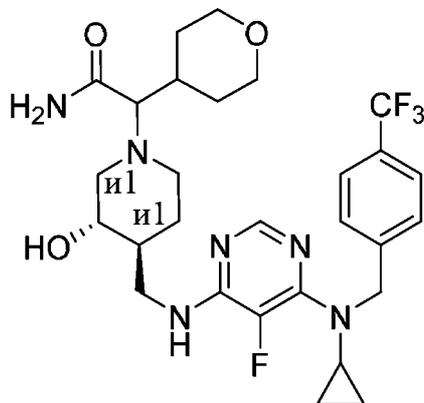
DIEA (0,82 мл, 4,7 ммоль) и метил-2-бром-2-(тетрагидропиран-4-ил)-ацетат (383 мг, 1,61 ммоль) по очереди добавляли в раствор промежуточного соединения **A6-2** (400 мг, 0,78 ммоль) в DMF (8,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 60°C. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (60 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 15 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (DCM:MeOH = от 100:0 до 95:5) с получением **A10-2** (131 мг, 0,22 ммоль).

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусная кислота, **A11-1**



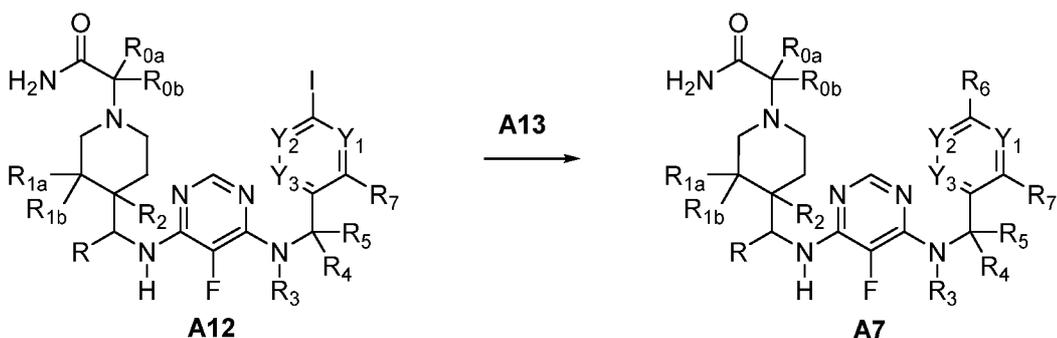
**A10-2** (131 мг, 0,22 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и MeOH (1 мл), и добавляли раствор моногидрата LiOH (33 мг, 0,79 ммоль) и смесь перемешивали в теч. ночи при 60°C. Растворитель выпаривали с получением 125 мг неочищенного вещества. Это неочищенное вещество очищали с применением колонки C18 (H<sub>2</sub>O:MeOH = от 100:0 до 0:100) с получением **A11-1** (34 мг, 0,058 ммоль).

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид, **A7-71**



**A11-1** (34 мг, 0,058 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли 0,4 М раствор аммиака в THF (22 мкл, 0,18 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламин (40 мкл, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. Обработку осуществляли посредством добавления H<sub>2</sub>O и экстрагирования с помощью EA (3 x 20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 н. водн. раствора NaOH и солевого раствора с получением 7 мг неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-СС (DCM:MeOH = от 100:0 до 90:10) с получением **A7-71** (2,8 мг, 0,005 ммоль).

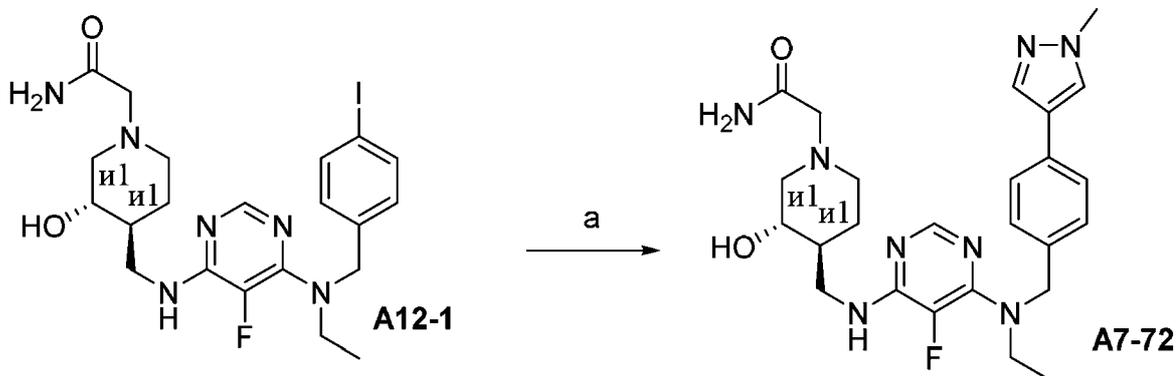
#### Общий способ 4А



Если **R6** представляла собой гетероциклическое кольцо, йодсодержащее промежуточное соединение **A12**, синтезированное, как описано в **общем способе А**, из соответствующего йодбензиламина, подвергали либо реакции сочетания Сузуки (вместе с Pd и бороновой кислотой или сложными эфирами), либо стандартной реакции сочетания Бухвальда (вместе с Cu и азотсодержащим гетероциклическим кольцом) с получением **A7**.

### Пример A7-72

Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, **A7-72**



а) Стандартная реакция сочетания Сузуки

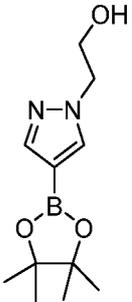
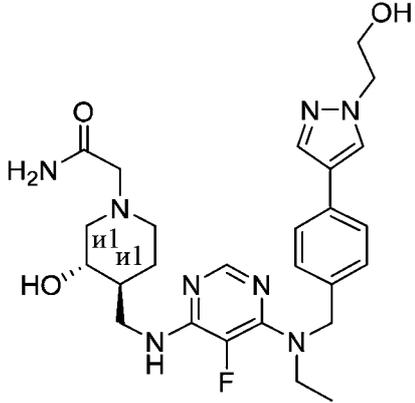
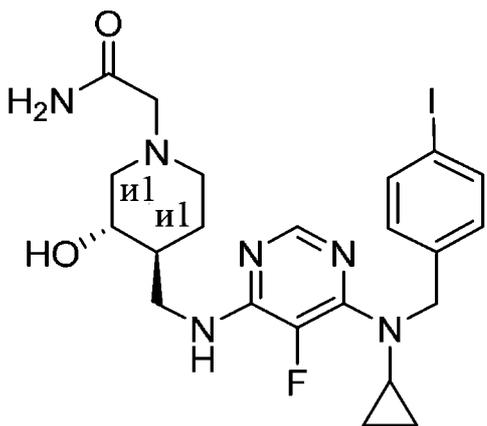
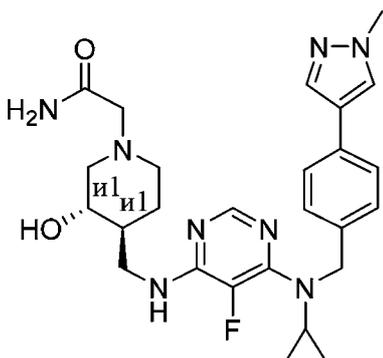
### Схема A7-72

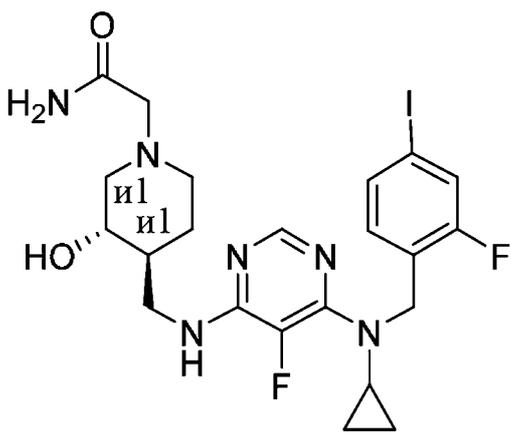
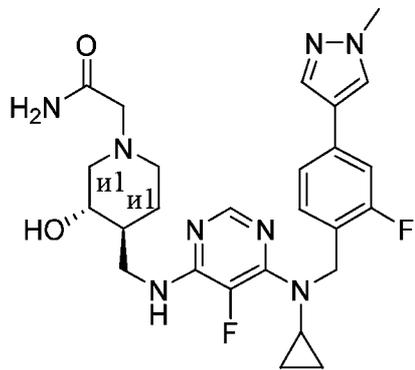
В атмосфере  $N_2$  в раствор **A12-1** (40 мг, 74 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол **A13-1** (17 мг, 82 мкмоль), 2 М  $Cs_2CO_3$  (111 мкл, 0,22 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (6 мг, 7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли  $H_2O$  и продукт экстрагировали с помощью EA (x 3). Объединенный органический слой промывали с помощью  $H_2O$ , солевого раствора, высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток сначала очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:9), а затем с помощью колонки C18 ( $H_2O$ :MeOH = от 100:0 до 0:100) с получением **A7-72** (8 мг, 16 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 496,6; наблюдаемое значение MS: 497 ( $[M+H]^+$ ).

Следующие соединения синтезировали согласно способу 4А, как в примере А7-72, с применением указанных исходных материалов (таблица 4А).

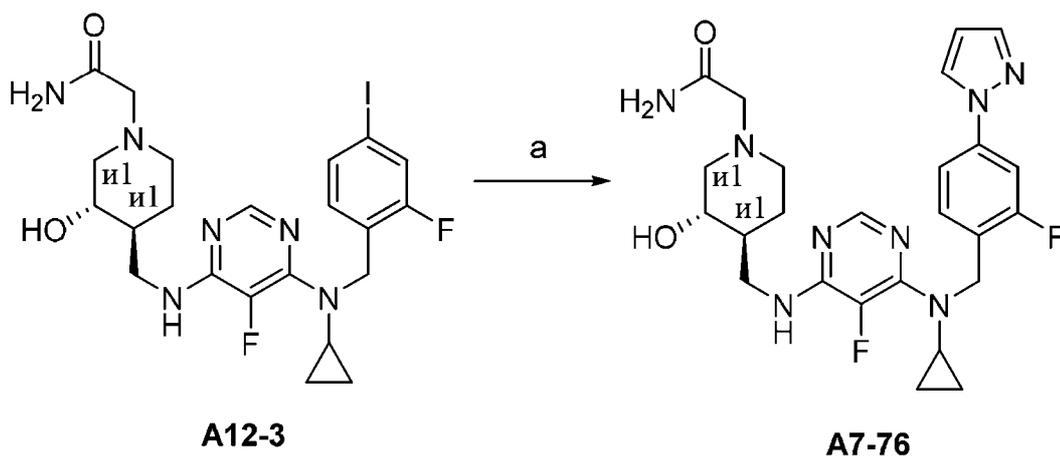
Таблица 4А

A13	A12	A7
<p data-bbox="215 387 295 409">A13-2</p>  <p data-bbox="215 891 400 1193">2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол</p>	<p data-bbox="427 387 507 409">A12-1</p>	<p data-bbox="979 387 1059 409">A7-73</p>  <p data-bbox="979 913 1417 1126"><i>rac</i>-2-((3R,4R)-4-(((6-(Этил(4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p data-bbox="215 1216 295 1238">A13-1</p>	<p data-bbox="427 1216 507 1238">A12-2</p>  <p data-bbox="427 1832 919 2000"><i>rac</i>-2-((3R,4R)-4-(((6-(Этил(4-йодбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>	<p data-bbox="979 1216 1059 1238">A7-74</p>  <p data-bbox="979 1809 1422 2022"><i>rac</i>-2-((3R,4R)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A13-1</b></p>	<p><b>A12-3</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-йодбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>	<p><b>A7-75</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
---------------------	--	--

### Пример A7-76

Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, A7-76



а) Стандартная реакция сочетания Бухвальда

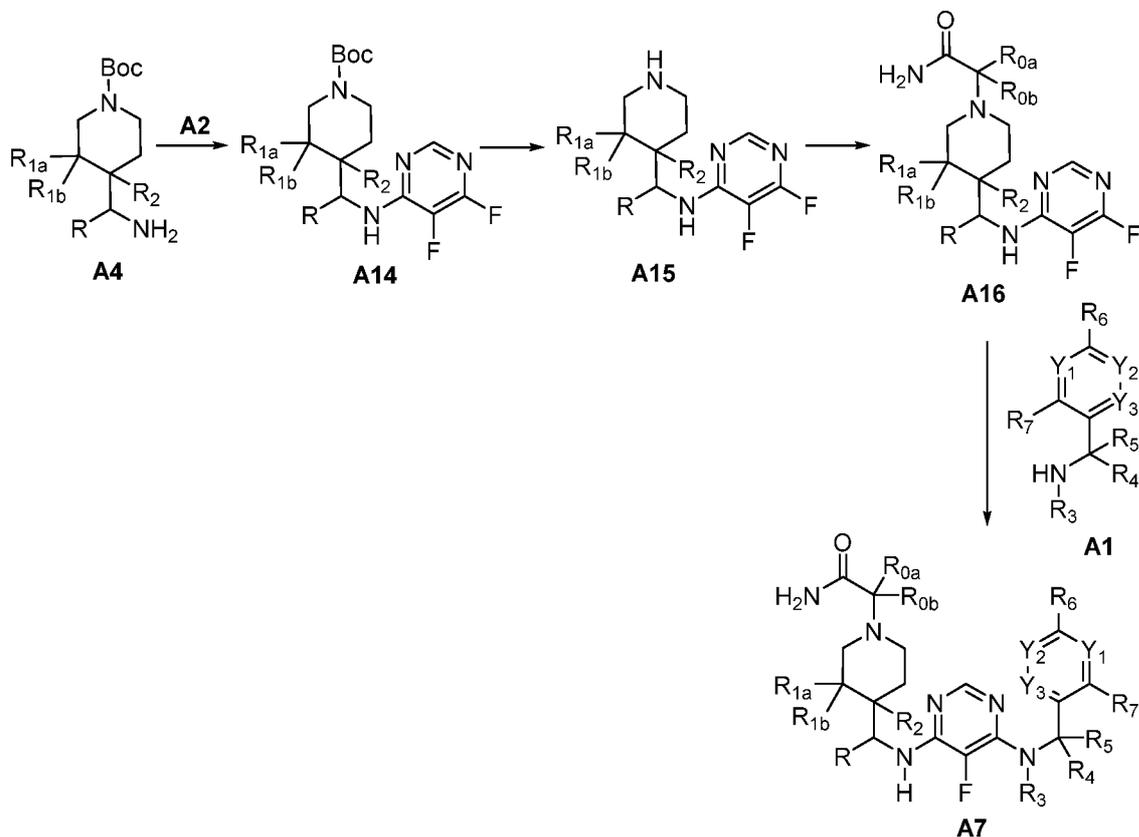
#### Схема A7-76

В атмосфере  $N_2$  в раствор **A12-3** в NMP (2 мл) добавляли 1*H*-пиразол (30 мг, 0,44 ммоль),  $K_2CO_3$  (38 мг, 0,27 ммоль), транс-1,2-циклогексан-1,2-диамин (6,6 мкл, 55 мкмоль) и CuI (2,6 мг, 14 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали до температуры образования флегмы в теч. ночи. Добавляли дополнительное количество всех реагентов и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение

еще одних суток. Добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали с помощью EA (x3). Объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, солевого раствора, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очишали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 15:85), а затем с помощью колонки C18 (H<sub>2</sub>O:MeOH = от 100:0 до 0:100) с получением **A7-76** (35 мг, 68 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 512,6; наблюдаемое значение MS: 513 ([M+H]<sup>+</sup>).

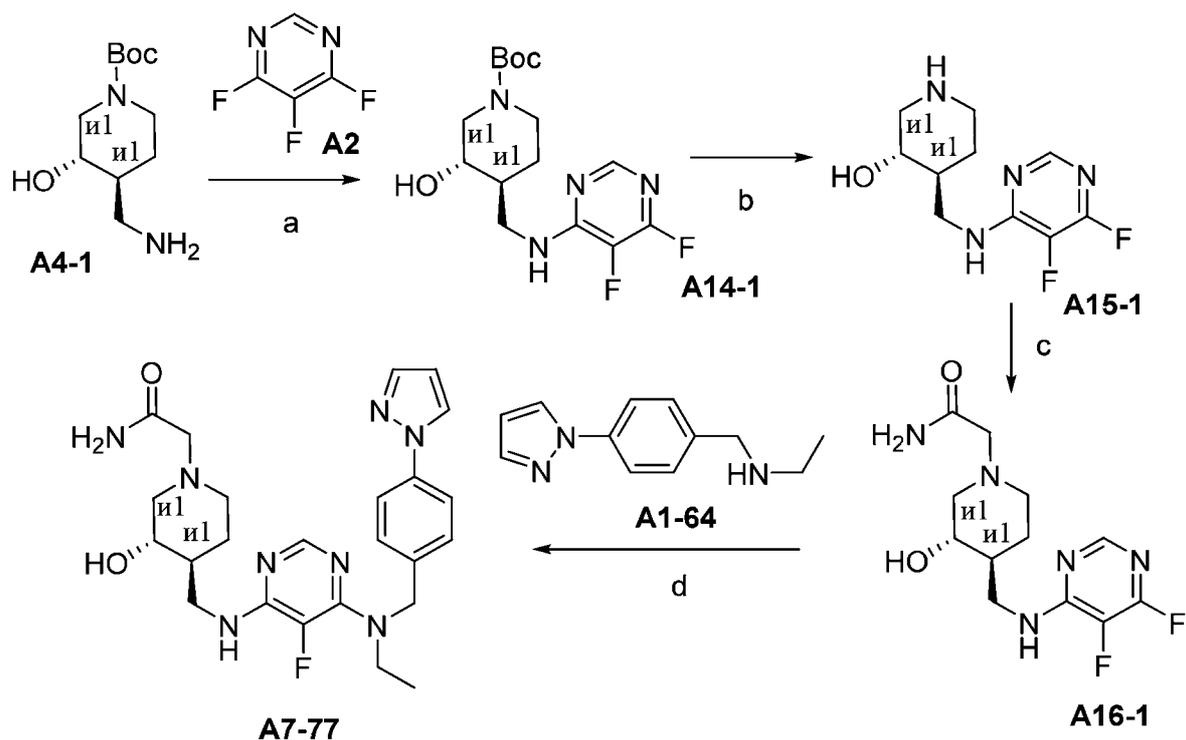
**Общий способ 5A: слева направо**



Первичный амин **A4** вводили в реакцию с **A2** (при температуре окружающей среды или несколько выше, т. е. 30°C) вместе с подходящим основанием (таким как DIEA, TEA или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). После того, как реакция считалась завершенной, промежуточное соединение **A14** обрабатывали и очищали посредством хроматографии (флэш-СС или HPLC) или использовали в неочищенном виде. Удаление защитной группы из промежуточного соединения **A14** в кислотной среде (TFA или HCl) при к. т. обеспечивало получение промежуточного соединения **A15**, которое использовали непосредственно на следующей стадии алкилирования с применением 2-бромацетамида и подходящего основания (такого как DIEA, TEA или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Полученное промежуточное соединение **A16** затем перемешивали с вторичным амином **A1** в растворителе (таком как DMSO или смеси DMSO-H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O-этанол) и при температуре, составляющей 70-150°C, в теч. ночи или до тех пор, пока реакция не считалась завершенной. Обработка и очистка затем обеспечивали получение требуемых конечных соединений **A7**.

**Пример A7-77**

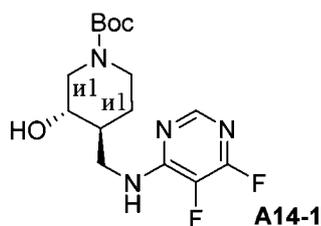
Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида



a) DIEA, DMSO, b) TFA, DCM, c) DIEA, DMF, 2-бромацетамид, d) DIEA, DMSO

Схема A7-77

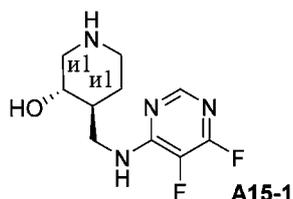
*rac*-трет-Бутил-(3*R*,4*R*)-4-(((5,6-дифторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, A14-1



A2 (367 мкл, 4,0 ммоль) растворяли в DMSO (17 мл) и добавляли DIEA (2,09 мл, 12,0 ммоль) и A4-1 (970 мг, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи. Неочищенное вещество выливали в H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EA (2x). Органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O (2x) и солевого раствора. Затем органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением A14-1 (1,38 г, 4,0 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 344; наблюдаемое значение MS: 345 ([M+H]<sup>+</sup>).

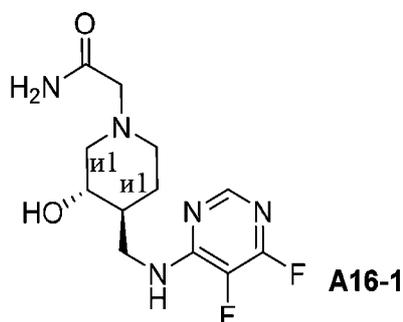
*rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((5,6-Дифторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол, A15-1



**A15-1** (1,47 г, 4,27 ммоль) растворяли в DCM (8,5 мл) и добавляли TFA (3,3 мл, 43,1 ммоль). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Два раза добавляли циклогексан и выпаривали. **A15-1** (1,04 г, 4,27 ммоль) использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 244; наблюдаемое значение MS: 245 ( $[M+H]^+$ ).

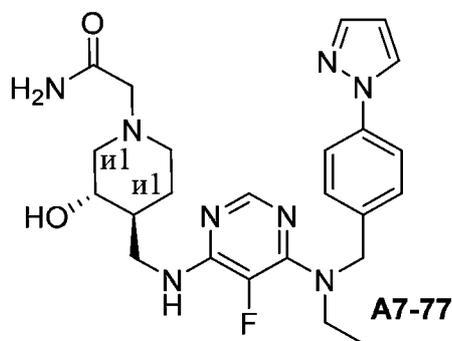
*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5,6-Дифторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, **A16-1**



**A15-1** (1,04 г, 4,27 ммоль) растворяли в DMF (56 мл), добавляли DIEA (4,5 мл, 25,77 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли 2-бромацетамид (650 мг, 4,71 ммоль) и смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH (10 мл) и пропускали через ионообменную колонку для SCX массой 15 г. Дополнительные 50 мл MeOH пропускали через колонку с последующим добавлением 40 мл 3,5 М раствора  $NH_3$  в MeOH для высвобождения продукта из колонки. После выпаривания растворителей получали **A16-1** (981 мг, 3,2 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 301; наблюдаемое значение MS: 302 ( $[M+H]^+$ ).

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-Пиразол-1-ил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, **A7-77**



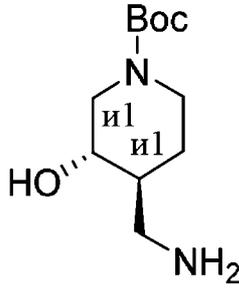
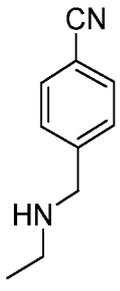
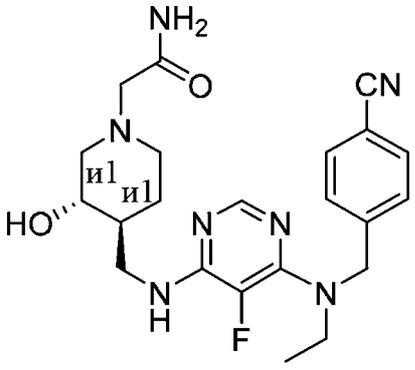
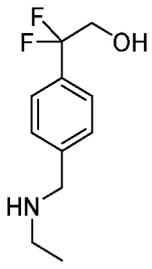
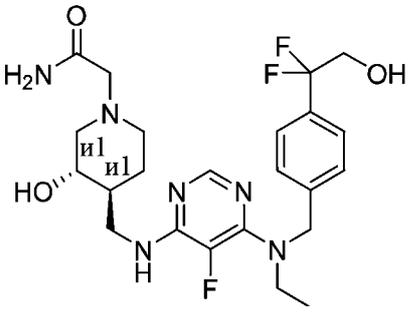
**A16-1** (90 мг, 0,30 ммоль) растворяли в DMSO (0,8 мл), и добавляли DIEA (160 мкл, 0,92 ммоль) и *N*-[(4-пиразол-1-илфенил)метил]этанамин **A1-64** (63 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. Неочищенное вещество выливали в  $H_2O$  и экстрагировали с помощью EA (2x).

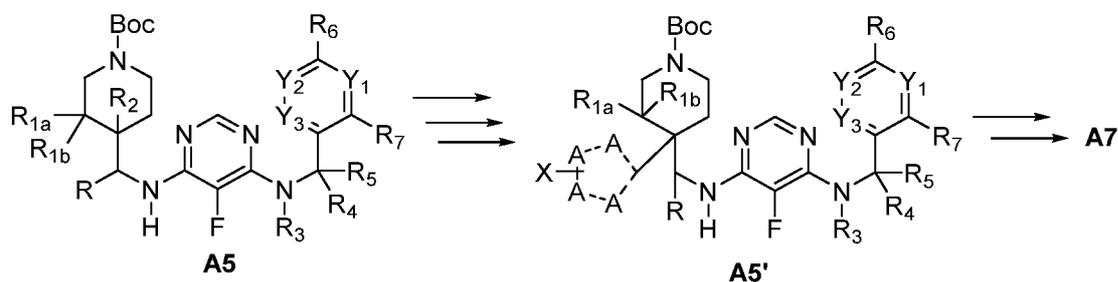
Органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O (2x) и солевого раствора, высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением 115 мг неочищенного материала. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-СС (DCM:MeOH = от 100:0 до 90:10) с получением **A7-77** (53 мг, 0,11 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 482; наблюдаемое значение MS: 483 ([M+H]<sup>+</sup>).

Следующие соед. синтезировали согласно общему способу **5A** с применением указанных исходных материалов (таблица **5A**).

Таблица 5A

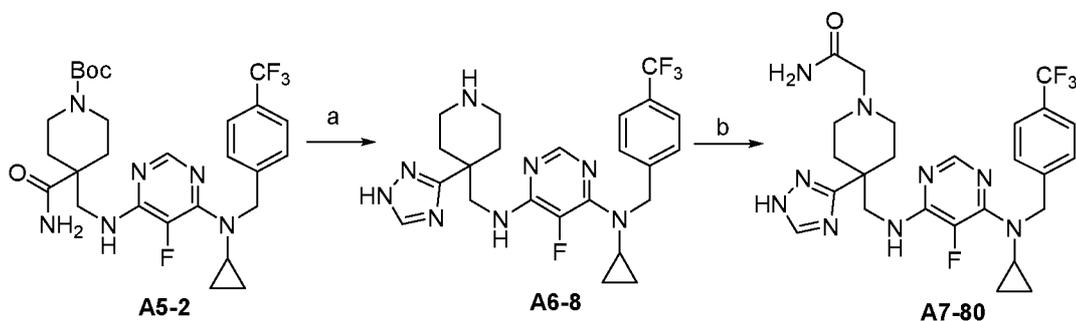
A4	A1	A7
<p data-bbox="199 667 263 701"><b>A4-1</b></p>  <p data-bbox="199 1019 494 1198"><i>rac</i>-мет-Бутил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(аминометил)-3-гидроксиперидин-1-карбоксилат</p>	<p data-bbox="523 667 598 701"><b>A1-38</b></p>  <p data-bbox="523 1008 869 1131">4-((Этиламино)метил)бензонитрил</p>	<p data-bbox="898 667 973 701"><b>A7-78</b></p>  <p data-bbox="898 1131 1316 1355"><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Цианобензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p data-bbox="199 1373 263 1406"><b>A4-1</b></p>	<p data-bbox="523 1373 598 1406"><b>A1-39</b></p>  <p data-bbox="523 1691 853 1814">2-(4-((Этиламино)метил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-ол</p>	<p data-bbox="898 1373 973 1406"><b>A7-79</b></p>  <p data-bbox="898 1780 1316 2038"><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(1,1-Дифтор-2-гидроксиэтил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксиперидин-1-ил)ацетамид</p>

**Общий способ 6А – превращение R<sub>2</sub> в 5-членное гетероциклическое кольцо**

Если группа R<sub>2</sub> в A<sub>5</sub> представляла собой либо карбоксамид, либо циано, либо сложный эфир, то группу R<sub>2</sub> в описанных ниже примерах превращали в 5-членное гетероциклическое кольцо. После этого соединения превращали из A<sub>5'</sub> в A<sub>7</sub>, которые представляли собой конечные продукты, с применением процедуры удаления защитной группы и алкилирования, как описано в общем способе А.

**Пример А7-80**

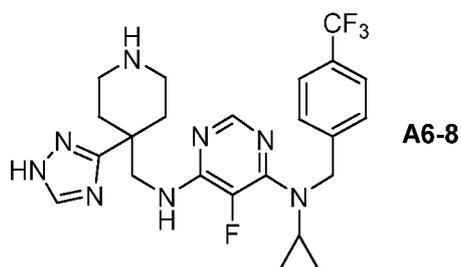
**Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида, А7-80**



a) i) DMF-DMA, ii) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·2HCl, NaOH, диоксан, iii) AcOH, b) i) HCl, диоксан, ii) 2-бромацетамид, DIEA.

**Схема А7-80**

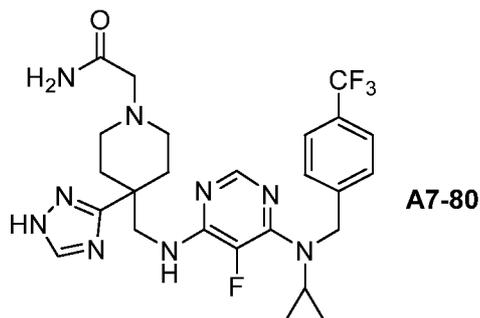
**N<sup>4</sup>-((4-(1H-1,2,4-Триазол-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-N<sup>6</sup>-циклопропил-5-фтор-N<sup>6</sup>-(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4,6-диамин, А6-8**



DMF-DMA (0,35 мл, 2,5 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-4-карбамоил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилату **A5-2** (61 мг, 0,11 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение приблизительно 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением соответствующего амидинового промежуточного соединения. Дигидрохлорид гидразина (57 мг, 0,54 ммоль) в 5 М водн. растворе NaOH (0,15 мл, 0,75 ммоль) добавляли в раствор этого амидинового промежуточного соединения в 1,4-диоксане (0,3 мл). Добавляли ледяную AcOH (1,6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 30 мин при к. т., а затем при 90°C в течение 5 ч. Затем добавляли 0,8 мл 4 М HCl в диоксане с полным удалением защитной Boc-группы и смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т. Обработку осуществляли посредством добавления H<sub>2</sub>O (20 мл) и промывки с помощью EA (20 мл). Повышали основность водн. фазы с помощью 2 н. NaOH и экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Эту органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением **A6-8** (36 мг, 0,07 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 490,5; наблюдаемое значение MS: 491 ([M+H]<sup>+</sup>).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, **A7-80****

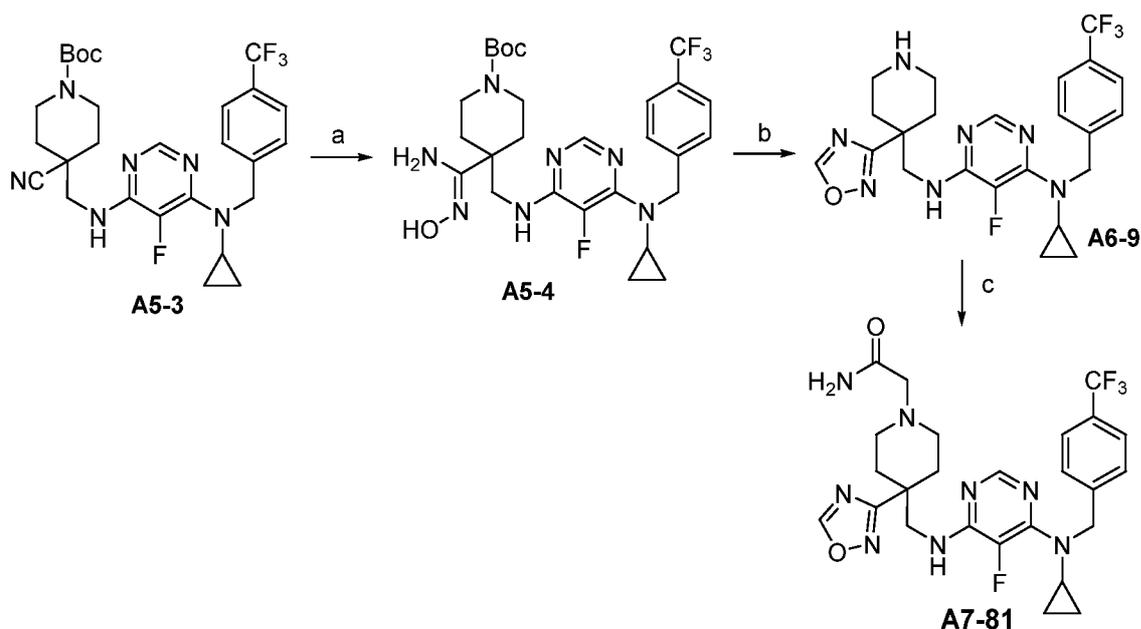


Это соединение получали посредством алкилирования **A6-8** с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения **A7-1**.

LCMS: расчит. значение MS: 547,6; наблюдаемое значение MS: 548 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Пример **A7-81**

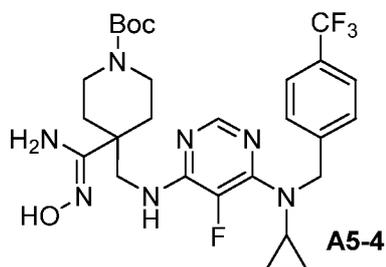
**Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида**



а) гидрохлорид гидроксиламина,  $\text{NaHCO}_3$ , MeOH, б) i)  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , ii)  $\text{HCl}$ /диоксан, с) 2-бромацетамид, DIEA.

#### Схема A7-81

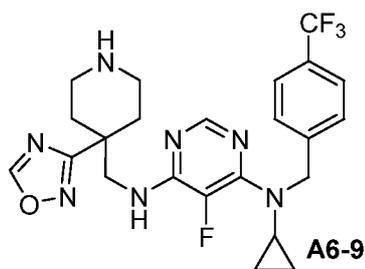
*tert*-Бутил-(*Z*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(*N*<sup>1</sup>-гидроксикарбамимидоил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-4



Суспензию *tert*-бутил-4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата **A5-3** (50 мг, 0,09 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (26 мг, 0,37 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (38 мг, 0,45 ммоль) в MeOH (0,5 мл) нагревали до 75°C в течение ночи с образованием соответствующего амидоксимного промежуточного соединения. Обработку осуществляли посредством фильтрации реакционной смеси с DCM и затем отфильтрованное вещество промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и солевого раствора (20 мл). Органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением **A5-4** (37 мг, 0,06 ммоль).

LCMS: расчет. значение MS: 581,6; наблюдаемое значение MS: 582 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

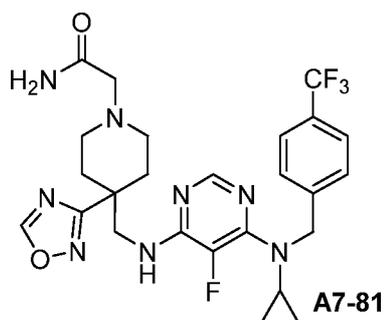
*N*<sup>4</sup>-((4-(1,2,4-Оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-*N*<sup>6</sup>-циклопропил-5-фтор-*N*<sup>6</sup>-(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4,6-диамин, A6-9



В раствор **A5-4** (37 мг, 0,06 ммоль) в триэтилортоформате (100 мкл, 0,6 ммоль) добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5 мкл, 0,04 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли в нее 4 н.  $\text{HCl}$  в диоксане (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при к. т. После этого периода времени реакционную смесь снова концентрировали и соответствующее оксадиазоловое промежуточное соединение использовали непосредственно на следующей стадии синтеза.

LCMS: расчит. значение MS: 491,5; наблюдаемое значение MS: 492 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, A7-81**

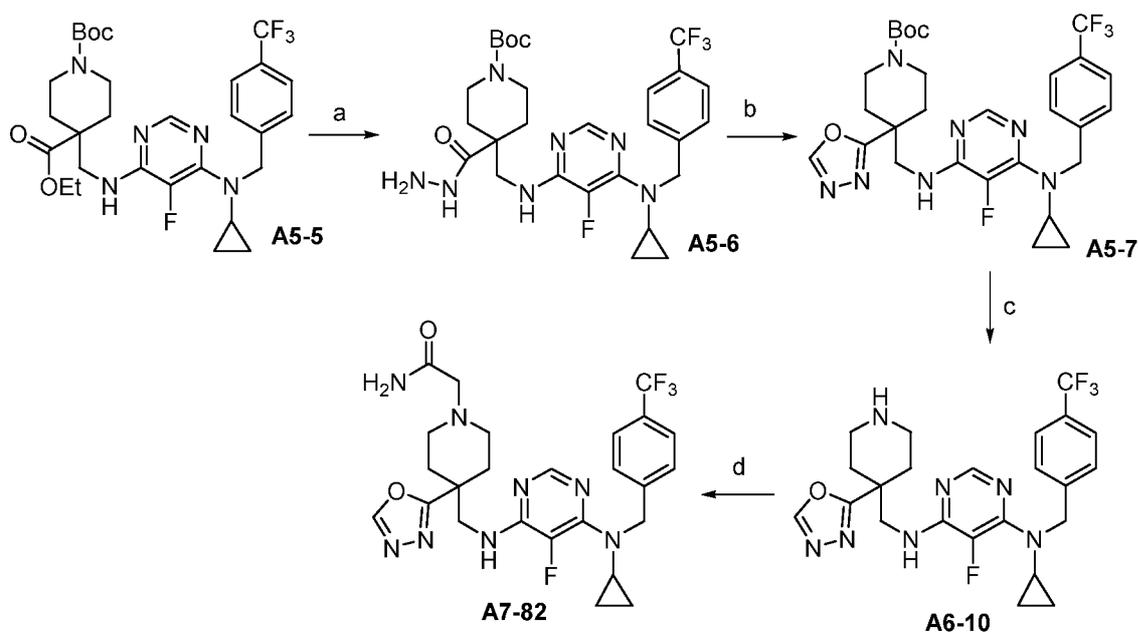


Это соединение получали посредством алкилирования **A6-9** с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения **A7-1**.

LCMS: расчит. значение MS: 548,5; наблюдаемое значение MS: 549 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Пример A7-82**

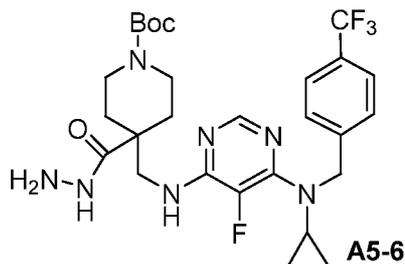
**Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида, A7-82**



a) гидрат гидразина, EtOH, b)  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , c) TFA, DCM, d) DIEA, 2-бромацетамид.

Схема A7-82

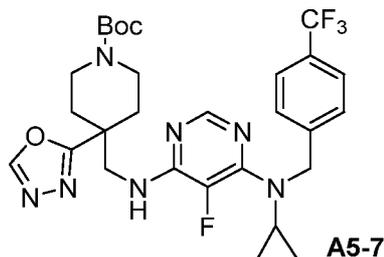
*tert*-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-6



Смесь 1-(*tert*-бутил)-4-этил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата A5-5 (356 мг, 0,60 ммоль) и гидрата гидразина (0,6 мл, 10 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали до 120°C в течение 18 ч. в микроволновом реакторе. Растворитель выпаривали и добавляли Et<sub>2</sub>O (30 мл) с промыванием с помощью 2 н. водн. раствора NaOH (30 мл) и солевого раствора (30 мл). Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением A5-6 (258 мг, 0,11 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 581,6; наблюдаемое значение MS: 582 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

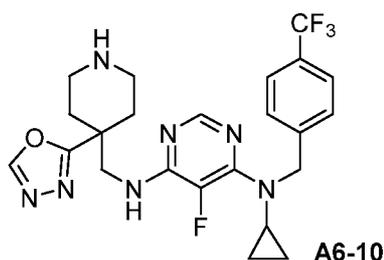
*tert*-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-7



Смесь **A5-6** (258 мг, 0,11 ммоль) и  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  (0,24 мл, 2,2 ммоль) нагревали до  $125^\circ\text{C}$  в герметично закрытой пробирке в теч. ночи. Затем добавляли EA (30 мл) и органическую фазу промывали с помощью водн. нас. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и солевого раствора (30 мл). После высушивания ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривания получали 217 мг неочищенного вещества. Это неочищенное вещество очищали посредством флэш-СС (Hex:EA = от 100:0 до 50:50). Сбор фракций, содержащих продукт, обеспечивал получение **A5-7** (9 мг, 0,015 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 591,6; наблюдаемое значение MS: 592 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

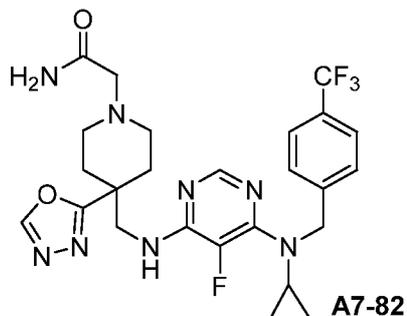
***N***<sup>4</sup>-((4-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-***N***<sup>6</sup>-циклопропил-5-фтор-***N***<sup>6</sup>-(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4,6-диамин, **A6-10**



**A5-7** (9 мг, 0,015 ммоль) растворяли в DCM (50 мкл), и добавляли TFA (12 мкл), и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением **A6-10**.

LCMS: расчит. значение MS: 491,5; наблюдаемое значение MS: 492 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**2**-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, **A7-82**

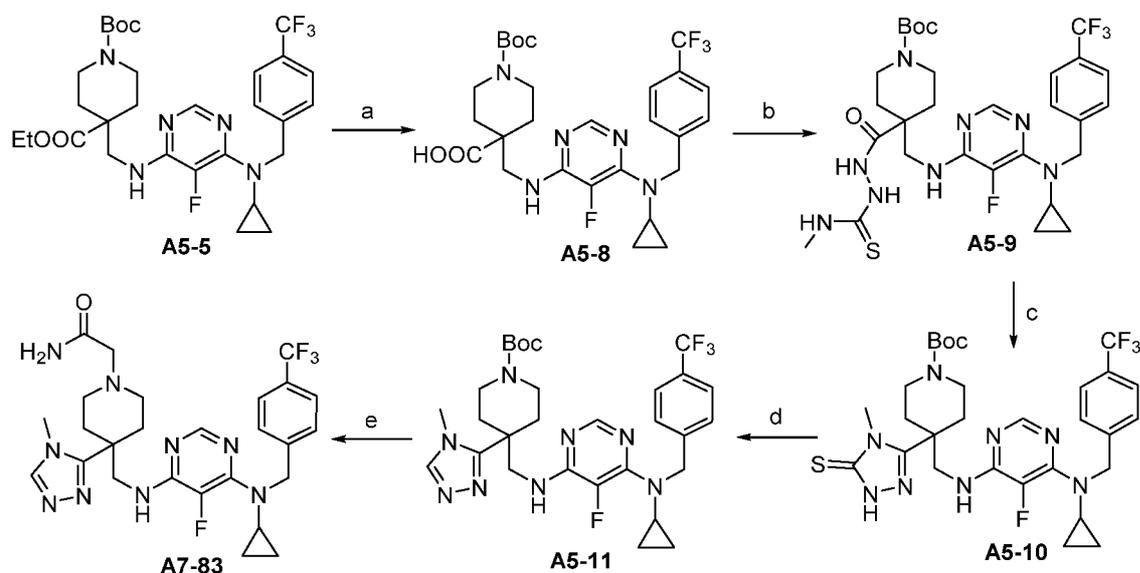


Это соединение получали посредством алкилирования вышеуказанного промежуточного соединения с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения **A7-1**.

LCMS: расчит. значение MS: 548,5; наблюдаемое значение MS: 549 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### Пример **A7-83**

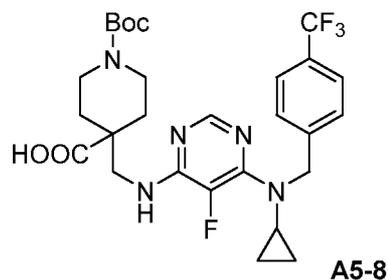
Синтез **2**-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида, **A7-83**



a) i) NaOH, EtOH, ii) EDC.HCl, HOBT, *N*-метилгидразинкарботиоамид, DCM, iii) NaOH, EtOH, iv) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, DCM, b) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-бромацетамид.

Схема A7-83

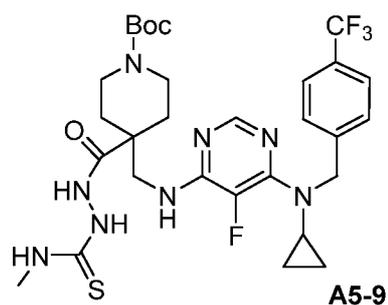
**1-(*tert*-Бутоксикарбонил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота, A5-8**



2 н. NaOH (1,6 мл, 3,2 ммоль) добавляли в раствор A5-5 (181 мг, 0,30 ммоль) в EtOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Органический растворитель удаляли, добавляли H<sub>2</sub>O и раствор подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH 3. Продукт экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали *in vacuo*. A5-8 получали (168 мг, 0,29 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 567,6; наблюдаемое значение MS: 568 ([M+H]<sup>+</sup>).

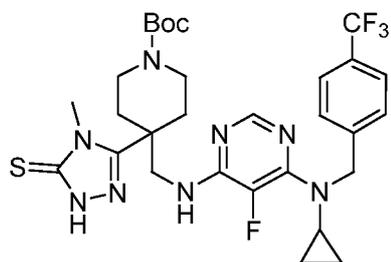
***tert*-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(2-(метилкарбамотионил)гидразин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-9**



EDC.HCl (85 мг, 0,44 ммоль), HOBt (60 мг, 0,44 ммоль) и *N*-метилгидразинкарботиоамид (47 мг, 0,45 ммоль) добавляли в раствор **A5-8** (168 мг, 0,29 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество *N*-метилгидразинкарботиоамида (47 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Смесь разбавляли с помощью DCM, и органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали (картридж для разделения фаз) и растворитель удаляли *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:9) с получением **A5-9** (121 мг, 0,18 ммоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 654,7; наблюдаемое значение MS: 655 ([M+H]<sup>+</sup>).

**трет-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-10**

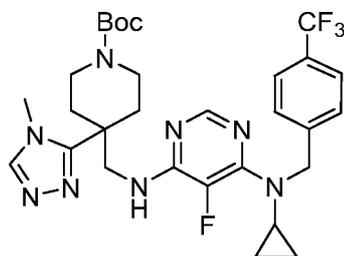


**A5-10**

**A5-9** (114 мг, 0,17 ммоль) растворяли в EtOH (1,8 мл), и добавляли 8 н. NaOH (0,55 мл, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при 80°C. H<sub>2</sub>O добавляли в реакционную смесь и добавляли 2 н. HCl до тех пор, пока pH не составлял 4. Продукт экстрагировали с помощью DCM (x3), объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O и солевого раствора, высушивали (картридж для разделения фаз) и растворитель удаляли *in vacuo*. Продукт **A5-10** (98 мг, 0,15 ммоль) использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 636,7; наблюдаемое значение MS: 637 ([M+H]<sup>+</sup>).

**трет-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-11**

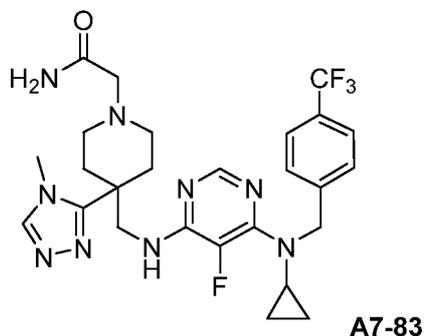


**A5-11**

35% раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50 мкл, 64 мкмоль) в AcOH (280 мкл) добавляли в охлажденный на льду раствор **A5-10** в DCM (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, неочищенное вещество разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O и добавляли 2 н. NaOH до pH 12. Продукт экстрагировали с помощью DCM (x3), объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали (картридж для разделения фаз) и растворитель удаляли *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:9) с получением **A5-11** (39 мг, 64 мкмоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 604,6; наблюдаемое значение MS: 605 ( $[M+H]^+$ ).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, A7-83**

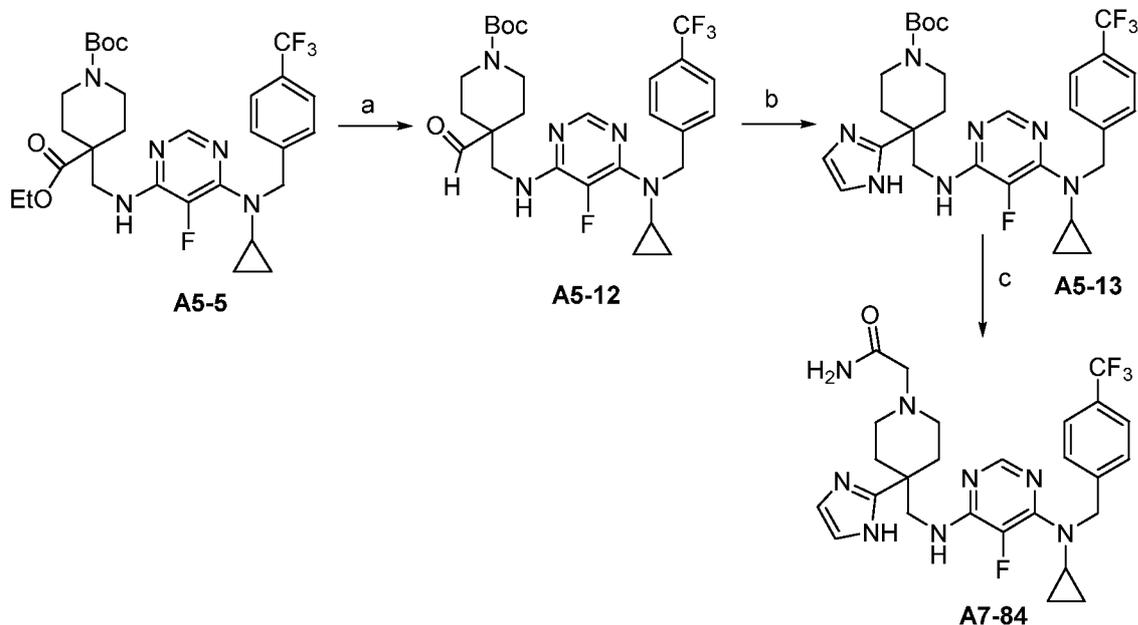


Это соединение получали сначала посредством удаления защитной группы Boc, а затем посредством алкилирования с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения A7-1.

LCMS: расчит. значение MS: 561,6; наблюдаемое значение MS: 562 ( $[M+H]^+$ ).

**Пример A7-84**

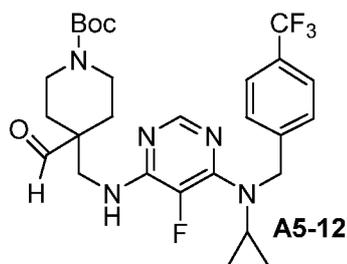
**Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида, A7-84**



a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, b) глиоксаль,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , MeOH, c) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-бромацетамид

**Схема A7-84**

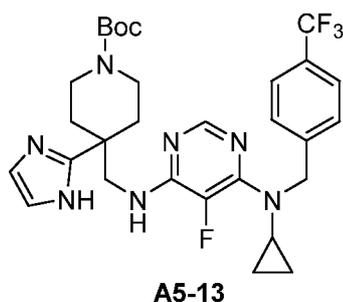
***tert*-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилат, A5-12**



1 M LiAlH<sub>4</sub> в THF (1,1 мл, 1,1 ммоль) добавляли по каплям в суспензию **A5-5** (520 мг, 0,87 ммоль) в THF (8 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и затем ее гасили посредством добавления H<sub>2</sub>O (0,15 мл), 2 н. NaOH (0,75 мл) и H<sub>2</sub>O (2,25 мл). Суспензию фильтровали через Celite® и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-СС (Hex:EA = от 100:0 до 0:100) с получением **A5-12** (340 мг, 0,61 ммоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчет. значение MS: 551,6; наблюдаемое значение MS: 552 ([M+H]<sup>+</sup>).

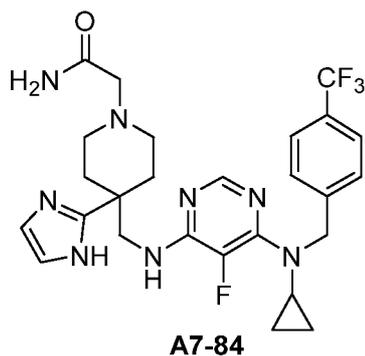
**трет-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-13**



Моногидрат глиоксаля (213 мг, 2,79 ммоль) добавляли в раствор **A5-12** (141 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (7,5 мл) и 32% вес/вес NH<sub>4</sub>OH (3,75 мл, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 32% вес/вес NH<sub>4</sub>OH (2 мл, 34 ммоль) и моногидрата глиоксаля (150 мг, 2 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Растворитель удаляли *in vacuo*, добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали с помощью EA (x3), объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-СС (Hex:EA = от 100:0 до 0:100) с получением **A5-13** (25 мг, 0,04 ммоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчет. значение MS: 589,6; наблюдаемое значение MS: 590 ([M+H]<sup>+</sup>).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, A7-84**

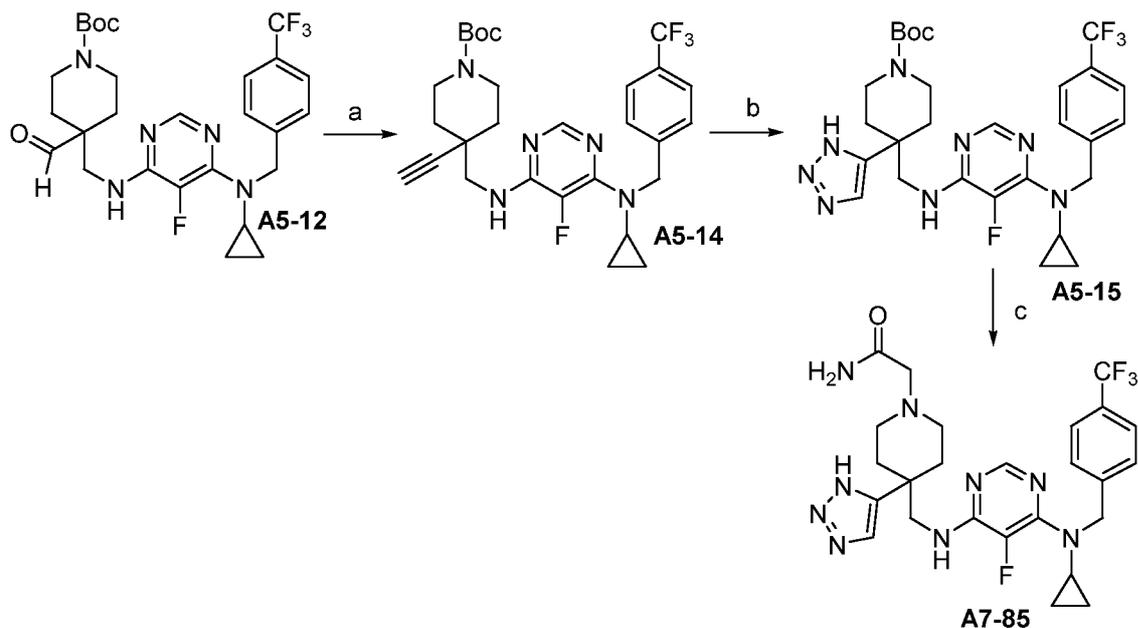


Это соединение получали сначала посредством удаления защитной группы Boc, а затем посредством алкилирования с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения A7-1.

LCMS: расчит. значение MS: 546,6; наблюдаемое значение MS: 547 ( $[M+H]^+$ ).

### Пример A7-85

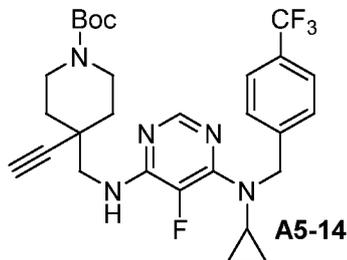
**Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида, A7-85**



a) Диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат,  $K_2CO_3$ , MeOH, b) CuI, азидотриметилсилан, DMF, c) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-бромацетамид

### Схема A7-85

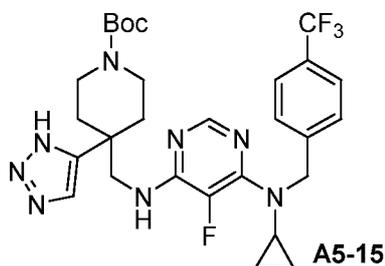
***tert*-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат, A5-14**



$K_2CO_3$  (66 мг, 0,48 ммоль) добавляли в охлажденный на льду раствор A5-12 (100 мг, 0,18 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (36 мкл, 0,239 ммоль) в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. Смесь разбавляли с помощью  $H_2O$  и продукт экстрагировали с помощью EA (x3), объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-CC (Hex:EA = от 100:0 до 0:100) с получением A5-14 (78 мг, 0,14 ммоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 547,6; наблюдаемое значение MS: 548 ( $[M+H]^+$ ).

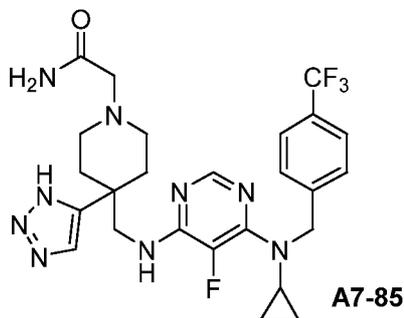
**трет-Бутил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат, A5-15**



В атмосфере  $N_2$  в раствор **A5-14** (75 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) и MeOH (0,11 мл) добавляли CuI (1,1 мг, 5,8 мкмоль). Затем добавляли азидотриметилсилан (28 мкл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при 100°C. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (15 мкл, 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали в теч. ночи при 100°C. Смесь разбавляли с помощью EA и органический слой промывали с помощью  $H_2O$  и солевого раствора, высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:9) с получением **A5-15** (18 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 590,6; наблюдаемое значение MS: 591 ( $[M+H]^+$ ).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид, A7-85**



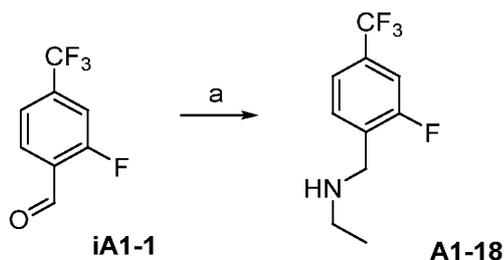
Это соединение получали сначала посредством удаления защитной группы Boc, а затем посредством алкилирования с помощью 2-бромацетамида согласно процедуре, описанной ранее для синтеза иллюстративного соединения **A7-1**.

LCMS: расчит. значение MS: 547,6; наблюдаемое значение MS: 548 ( $[M+H]^+$ ).

**Синтез бензильных аминов A1**

Структурные элементы **A1** были либо коммерчески доступны, либо синтезированы посредством восстановительного аминирования, как описано ниже.

**Синтез N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)этанамин, A1-18**



a) EtNH<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, DCM

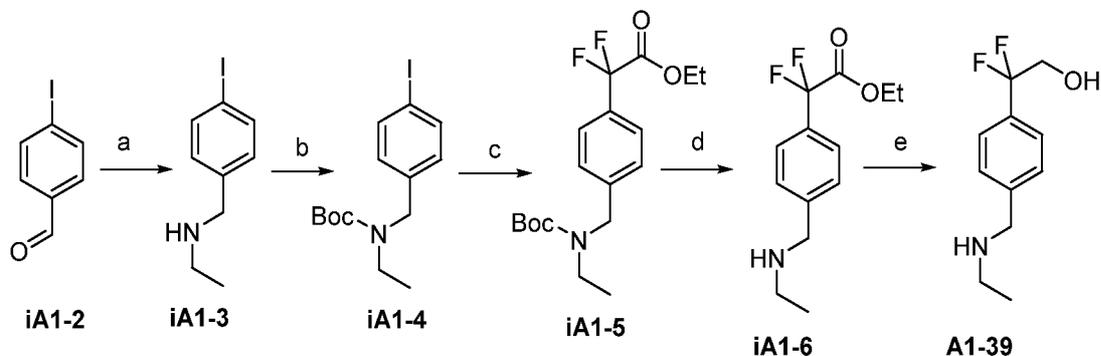
**Схема A1-18**

Сухой MgSO<sub>4</sub> (375 мг, 3,12 ммоль) добавляли в раствор соединения 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида **iA1-1** (200 мг, 1,04 ммоль) и EtNH<sub>2</sub> (0,52 мл, 1,04 ммоль) в DCM (8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, и затем NaBH<sub>4</sub> (119 мг, 3,12 ммоль) добавляли в смесь и реакцию перемешивали в теч. ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного **A1-18** (267 мг, 1,04 ммоль) в виде бесцветного масла. Неочищенный **A1-18** использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 221; наблюдаемое значение MS: 222 ([M+H]<sup>+</sup>).

**A1-34** и **A1-65** получали посредством восстановительного аминирования из соответствующего алкиламина и 4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензальдегида. Этот альдегид получали, как описано в Michael et al, международной заявке согласно PCT, 2013011033, январь 2013 г.

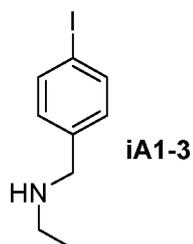
**Синтез 2-(4-((этиламино)метил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-ола, A1-39**



a) EtNH<sub>2</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, MeOH, b) Boc<sub>2</sub>O, TEA, MeOH, c) этил-2-бром-2,2-дифторацетат, Cu, DMSO, d) TFA, DCM, e) LiAlH<sub>4</sub>, THF.

**Схема A1-39**

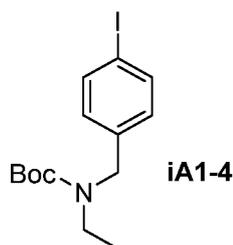
**N-(4-Йодбензил)этанамин, iA1-3**



4-Йодбензальдегид **iA1-2** (2 г, 8,6 ммоль) растворяли в MeOH (90 мл) и добавляли EtNH<sub>2</sub> (4,8 мл, 2 М в MeOH), AcOH (0,5 мл, 8,7 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (650 мг, 10,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи. После этого добавляли по каплям HCl (10 мл, 2 М) и, когда заканчивалось выделение газа, добавляли H<sub>2</sub>O и MeOH выпаривали при пониженном давлении. Водн. остаток экстрагировали с помощью DCM (x2). pH водн. фазы доводили до основного с помощью 2 н. NaOH и экстрагировали с помощью DCM (3x). Органическую фазу, полученную посредством экстрагирования в основной среде, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением **iA1-3** (980 мг, 3,75 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 261; наблюдаемое значение MS: 262 ([M+H]<sup>+</sup>).

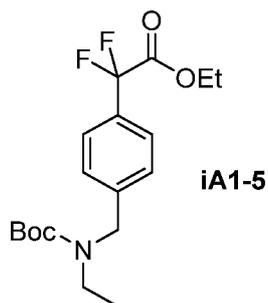
**трет-Бутил-этил(4-йодбензил)карбамат, iA1-4**



**iA1-3** (980 мг, 3,75 ммоль) суспендировали в MeOH (30 мл) и добавляли TEA (1,0 мл, 7,2 ммоль) с последующим добавлением Вос<sub>2</sub>O (1 г, 4,6 ммоль). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DCM и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (x3) и солевого раствора (x1), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением **iA1-4** (1,16 г, 3,2 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 361; наблюдаемое значение MS: 362 ([M+H]<sup>+</sup>).

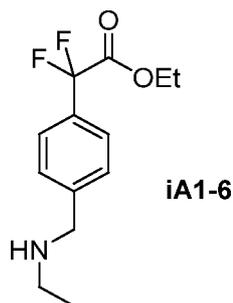
**Этил-2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)этил)амино)метил)фенил)-2,2-дифторацетат, iA1-5**



**iA1-4** (400 мг, 1,1 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,3 мл, 2,3 ммоль) и Cu (250 мг, 3,9 ммоль) суспендировали в DMSO (8 мл) в герметично закрытой пробирке и нагревали в теч. ночи до 60°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл). Эту водн. фазу экстрагировали с помощью EA (x3) и объединенную фазу EA высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Остаток (650 мг) очищали посредством флэш-СС (Hex:EA = от 100:0 до 90:10) с получением **iA1-5** (365 мг, 1,0 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 357; наблюдаемое значение MS: 358 ([M+H]<sup>+</sup>).

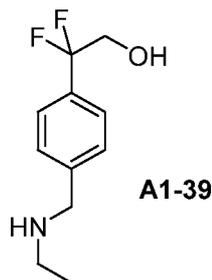
Этил-2-(4-((этиламино)метил)фенил)-2,2-дифторацетат, **iA1-6**



**iA1-5** (365 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и затем добавляли TFA (2 мл, 26,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение нескольких часов и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в H<sub>2</sub>O и доводили до основного pH посредством добавления Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> по порциям и затем водн. фазу экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (x2). Эту объединенную органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O (x1), высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением **iA1-6** (136 мг, 0,53 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 257; наблюдаемое значение MS: 258 ([M+H]<sup>+</sup>).

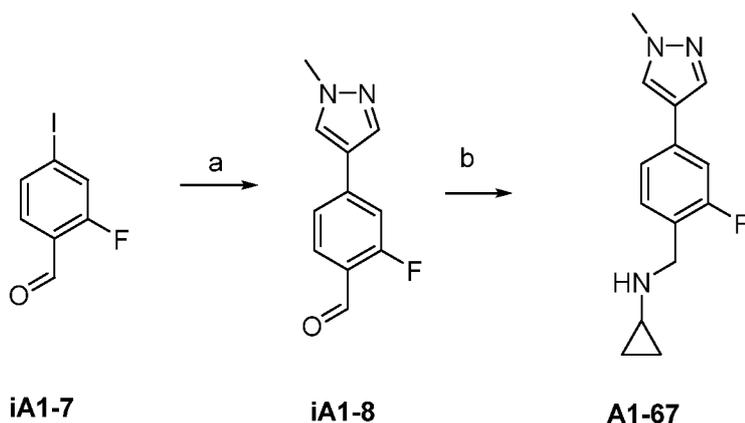
2-(4-((Этиламино)метил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-ол, **A1-39**



Суспензию LiAlH<sub>4</sub> (80 мг, 2,1 ммоль) в THF (4 мл) охлаждали на ледяной бане и затем добавляли по каплям раствор **iA1-6** (136 мг, 0,53 ммоль) в THF (2 мл). Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. В эту смесь по каплям и по очереди добавляли следующее: H<sub>2</sub>O (0,2 мл), NaOH (2 н., 0,2 мл) и, наконец, H<sub>2</sub>O (0,6 мл). После фильтрации через Celite® фильтрат высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **A1-39** (92 мг, 0,43 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 215; наблюдаемое значение MS: 216 ([M+H]<sup>+</sup>).

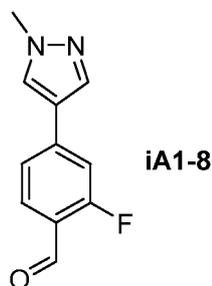
Синтез *N*-(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)циклопропанамина, **A1-67**



a) 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол, PdCl<sub>2</sub>dppf, DCM, NaHCO<sub>3</sub>, диоксан, b) циклопропанамин, NaBH<sub>4</sub>, MeOH.

#### Схема A1-67

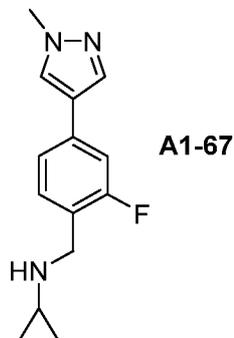
#### 2-Фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензальдегид, iA1-8



2-Фтор-4-йодбензальдегид **iA1-7** (1,05 г, 4,20 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (1,75 г, 8,41 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12 мл) и добавляли NaHCO<sub>3</sub> (6,3 мл, 13 ммоль, 2 М). N<sub>2</sub> барботировали через раствор и затем добавляли PdCl<sub>2</sub>dppf.DCM. Реакционную смесь нагревали при 80°C в герметично закрытой пробирке в теч. ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью EA и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-СС (Hex:Et<sub>2</sub>O) с получением **iA1-8** (826 мг, 4,05 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 204; наблюдаемое значение MS: 205 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### *N*-(2-Фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)циклопропанамин, A1-67



Циклопропанамин (310 мкл, 4,47 ммоль) добавляли в раствор **iA1-8** (826 мг, 4,05 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в теч. ночи, охлаждали до 0°C, и затем добавляли NaBH<sub>4</sub> (306 мг, 8,09 ммоль), и затем перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали с помощью DCM. Объединенную органическую

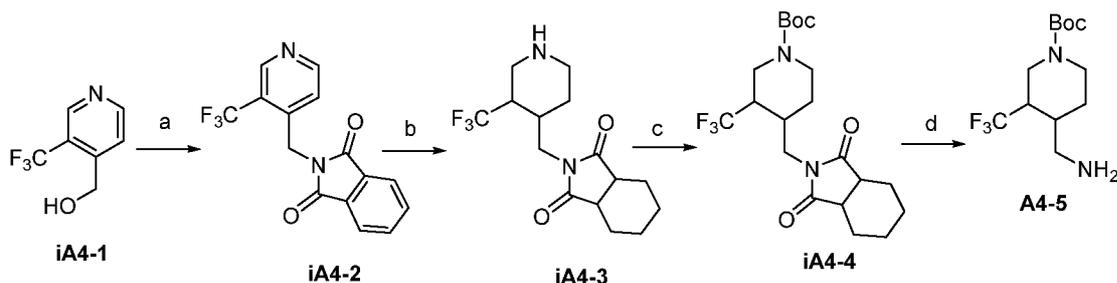
фазу промывали с помощью  $H_2O$ , солевого раствора, высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и концентрировали с получением **A1-67** (806 мг, 3,29 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 245; наблюдаемое значение MS: 256 ( $[M+H]^+$ ).

#### Синтез Вос-защищенных пиперидинов, A4

Структурные элементы **A4** были либо коммерчески доступны, либо синтезированы, как описано ниже.

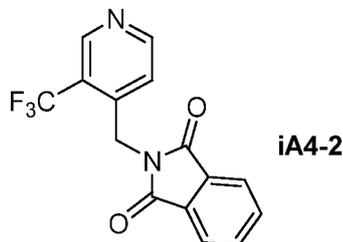
#### Синтез *tert*-бутил-4-(аминометил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата, A4-5



а) Фталимид, DCM,  $Ph_3P$ , DIAD, б)  $PtO_2$ ,  $H_2$ , AcOH, в) TEA, DCM,  $Boc_2O$ , г) гидразин, EtOH.

#### Схема A4-5

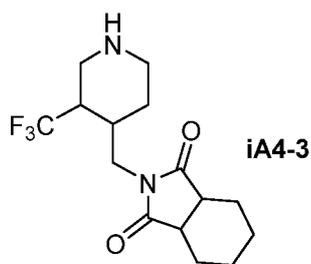
#### 2-((3-(Трифторметил)пиридин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион, iA4-2



При перемешивании и при 0 °C DIAD (1,20 г, 5,97 ммоль) добавляли в раствор (3-(трифторметил)пиридин-4-ил)MeOH (**iA4-1**) (0,70 г, 3,98 ммоль), фталимида (0,70 г, 4,77 ммоль) и  $Ph_3P$  (1,56 г, 5,97 ммоль) в DCM (50 мл). После этого реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем гасили с помощью  $H_2O$ . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и объединенные и органические фазы высушивали ( $Na_2SO_4$ ), концентрировали и остаток очищали посредством флэш-СС (EA:PE = 1:5) с получением неочищенного **iA4-2** (1,2 г) в виде белого твердого вещества, которое содержит фталимид. Этот неочищенный материал использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 306; наблюдаемое значение MS: 307 ( $[M+1]^+$ ).

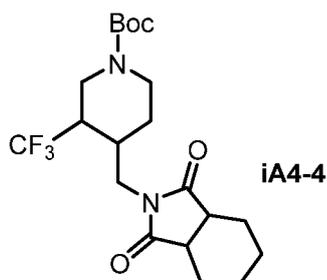
#### 2-((3-(Трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидро-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион, iA4-3



PtO<sub>2</sub> (0,2 г) добавляли при к. т. в раствор **iA4-2** (1,2 г, 3,9 ммоль) в AcOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 дней в атмосфере H<sub>2</sub> (60 фунтов/кв. дюйм). После этого pH довели до 8-9 с помощью NH<sub>4</sub>OH при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 100 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и наконец концентрировали с получением **iA4-3** (1,4 г) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 318; наблюдаемое значение MS: 319 ([M+1]<sup>+</sup>).

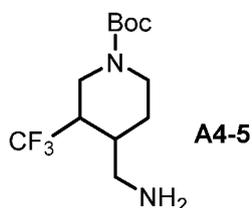
**трет-Бутил-4-((1,3-диоксооктагидро-2H-индол-2-ил)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат (iA4-4)**



Boc<sub>2</sub>O (1,02 г, 4,68 ммоль) добавляли при к. т. в раствор **iA4-3** (1,4 г, 3,9 ммоль) и TEA (0,78 г, 7,8 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 и затем добавляли H<sub>2</sub>O. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и объединенные органические фазы высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением **iA4-4** (1,7 г) в виде желтого масла. Данный материал использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 418; наблюдаемое значение MS: 363 ([M+1-56]<sup>+</sup>).

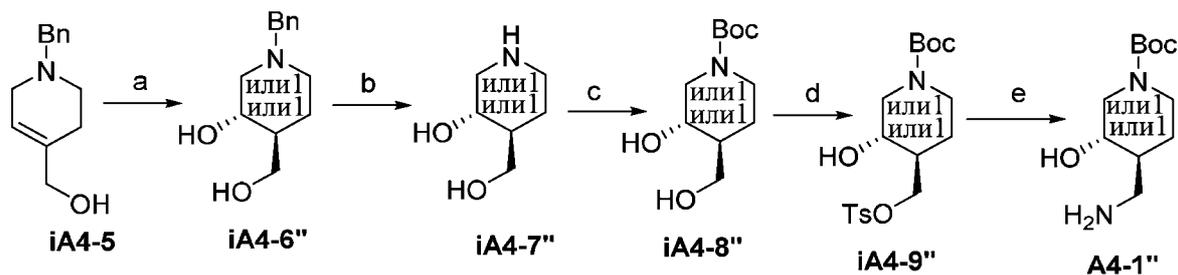
**трет-Бутил-4-(аминометил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат (A4-5)**



Гидрат гидразина (85%, 6 мл) при к. т. добавляли в раствор **iA4-4** (неочищенное вещество, 1,4 г, 3,9 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 3 ч и затем добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл). EtOH выпаривали и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением **A4-5** (0,9 г) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 282; наблюдаемое значение MS: 227 ([M+1-56]<sup>+</sup>).

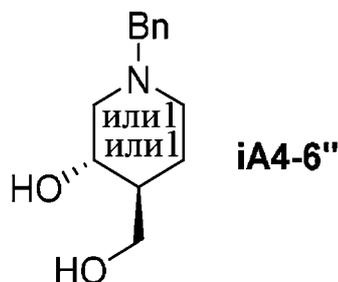
Синтез энантимерно обогащенного *rel-трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, A4-1''



a) Комплекс (+)-alpine boramine и TMEDA,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ , затем  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$ , b)  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , c)  $\text{Voc}_2\text{O}$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ , d)  $\text{TsCl}$ , пиридин, e)  $\text{NH}_3$ .

Схема A4-1''

*rel*-(3*R*,4*R*)-1-Бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол, iA4-6''



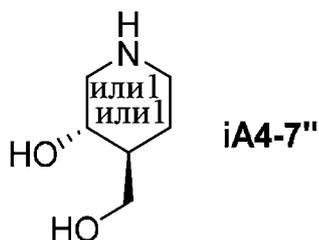
В инертной атмосфере ( $\text{Ar}$ ) и при к. т.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (12 мл, 97,2 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор комплекса (+)-alpine boramine и TMEDA (20,28 г, 48,7 ммоль) в смеси сухого  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл) и сухого THF (32 мл). Через 2 ч и 15 мин раствор iA4-5 (7,6 г, 37,0 ммоль) в THF (32 мл) добавляли по каплям в белую суспензию в течение прибл. 15 мин и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч, а затем при  $55^\circ\text{C}$  в теч. ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и затем добавляли по каплям  $\text{H}_2\text{O}$  (7,6 мл) с последующим добавлением  $\text{NaOH}$  (5 М, 12 мл) и водн. раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35%, 19,2 мл) и наконец водн. раствора  $\text{NaOH}$  (50%, 48 мл). Затем смесь нагревали до температуры образования флегмы (масляная баня при  $60^\circ\text{C}$ ) в течение 4 ч и затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (нас., 80 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 400 мл). Объединенную органическую фазу высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением масла (26 г). Неочищенный материал растворяли в EA (220 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{HCl}$  (5 М, 2 x 110 мл). Объединенный кислотный водн. слой промывали с помощью EA (200 мл), охлаждали на ледяной бане и затем порциями добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в виде твердого вещества (прибл. 101 г) до тех пор, пока pH водн. фазы не оставался сильно основным. После этого основную водн. фазу экстрагировали с помощью EA (4 x 200 мл) и объединенную фазу EA высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением iA4-6'' (8,08 г, 36 ммоль).

Рассчит. значение MS: 221; наблюдаемое значение MS: 222 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  1,16 – 1,31 (m, 1H), 1,42 – 1,61 (m, 2H), 1,79 – 1,88 (m, 1H), 1,90 – 1,99 (m, 1H), 2,79 (dd,  $J = 9,4, 1,8$  Гц, 1H), 2,91 – 3,00 (m, 1H), 3,46 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,52 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,59 – 3,74 (m, 3H), 7,17 – 7,34 (m, 5H).

HPLC-анализ (Chiralpak ID, градиент: 1-45% iPA (+0,2% DEA) в CO<sub>2</sub> в течение 17 мин) демонстрировал смесь энантимеров в соотношении 88:12 (э. и. 76%).

*rel*-(3*R*,4*R*)-4-(Гидроксиметил)пиперидин-3-ол, iA4-7''

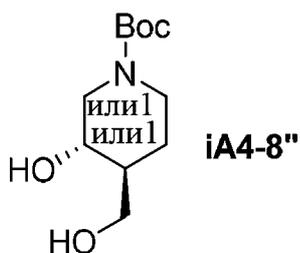


Формиат аммония (6,91 г, 109,6 ммоль) и Pd/C (10%, 0,711 г, 0,67 ммоль) добавляли в раствор iA4-6'' (8,08 г, 36,5 ммоль) в MeOH (110 мл) и реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры образования флегмы (температура масляной бани – 80°C). Добавляли дополнительные порции Pd/C (10%, 0,711 г, 0,67 ммоль) через 30 мин и снова через 60 мин. Через 3,5 ч реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат и промывающие жидкости объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением iA4-7'' (4,70 г, 35,8 ммоль).

Расчит. значение MS: 131; наблюдаемое значение MS: 132 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,98 – 1,13 (m, 1H), 1,20 – 1,33 (m, 1H), 1,59 – 1,69 (m, 1H), 2,07 – 2,18 (m, 1H), 2,24 – 2,36 (m, 1H), 2,80 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,90 (dd, J = 11,5, 4,5 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 3,25 – 3,36 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 10,2, 4,1 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,49 (br s, 1H).

*rel-mpem*-Бутил-(3*R*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат, iA4-8''

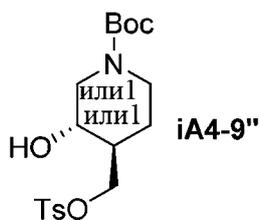


Раствор Boc<sub>2</sub>O (7,82 г, 35,8 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям в перемешиваемый охлажденный (на ледяной бане) раствор iA4-7'' (4,70 г, 35,8 ммоль) в смеси DCM (30 мл) и MeOH (12 мл). После перемешивания в теч. ночи смесь концентрировали и остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 0:100-5:95) с получением iA4-8'' (7,96 г) в виде бесцветного масла.

Расчит. значение MS: 231; наблюдаемое значение MS: 232 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 1,07 – 1,21 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,53 – 1,62 (m, 2H), 1,64 – 1,75 (m, 1H), 2,47 – 2,58 (m, 1H), 2,59 – 2,73 (m, 1H), 3,49 – 3,60 (m, 1H), 3,65 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,83 (m, 1H), 3,98 – 4,31 (m, 2H).

*rel-mpem*-Бутил-(3*R*,4*R*)-3-гидрокси-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат, iA4-9''

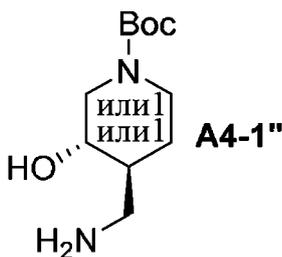


TsCl (7,22 г, 37,9 ммоль) добавляли порциями (в течение 10 мин) в перемешиваемый раствор **iA4-8''** (7,96 г, 34,4 ммоль) в сухом пиридине (17 мл) на ледяной бане. Обеспечивали достижение смеси к. т. в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водн. раствором HCl (1 М), водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (4%), соевым раствором, высушивали и концентрировали с получением густого желтого масла. Этот остаток очищали посредством флэш-СС (EA:Hex = 0:100-40:60) с получением **iA4-9''** (8,49 г, 22 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Расчит. значение MS: 385; наблюдаемое значение MS: 386 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 1,36 – 1,42 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,62 – 1,73 (m, 2H), 2,42 – 2,54 (m, 4H), 2,55 – 2,71 (m, 1H), 3,40 – 3,52 (m, 1H), 3,93 – 4,14 (m, 2H), 4,15 – 4,32 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,76 – 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H).

***rel-mpem*-Бутил-(3*R*,4*R*)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, A4-1''**

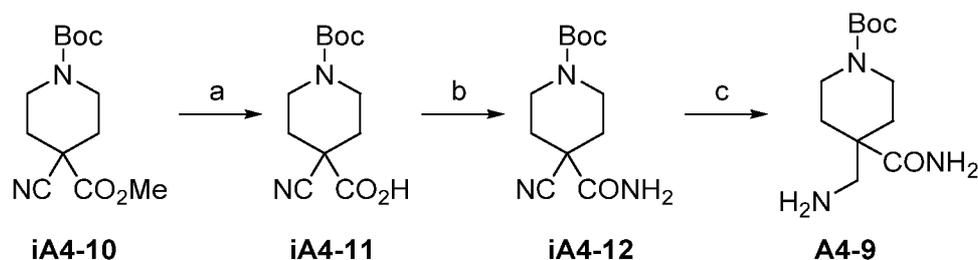


**iA4-9''** (52 мг, 0,14 ммоль) растворяли в NH<sub>3</sub> (32 вес. %, 0,82 мл, 14 ммоль) в пробирке для работы под высоким давлением и реакционную смесь нагревали в теч. ночи при 80°C. После охлаждения до к. т. добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* с получением **A4-1''** (27 мг, 0,12 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Расчит. значение MS: 230; наблюдаемое значение MS: 231 ([M+H]<sup>+</sup>).

Это энантиомерно обогащенное промежуточное соединение затем использовали для синтеза соответствующих промежуточных соединений **A6**, которые далее обеспечивали получение соответствующих конечных соединений **A7** согласно экспериментальным процедурам, описанным выше.

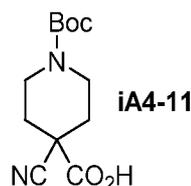
**Синтез *трет*-бутил-4-(аминометил)-4-карбаомилпиперидин-1-карбоксилата, A4-9**



a) LiOH, THF, b) NH<sub>3</sub>, HATU, DMF, c) PtO<sub>2</sub>, AcOH.

Схема А4-9

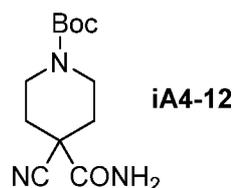
#### 1-(*tert*-Бутоксикарбонил)-4-цианопиперидин-4-карбоновая кислота, iA4-11



1-(*tert*-Бутил)-4-метил-4-цианопиперидин-1,4-дикарбоксилат **iA4-10** (500 мг, 1,9 ммоль) растворяли в THF (7 мл), и добавляли раствор LiOH (180 мг, 7,2 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (20 мл) и затем промывали с помощью H<sub>2</sub>O (3 x 10 мл). Водн. фазу подкисляли лимонной кислотой (1 н., 10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением **iA4-11** (503 мг, 1,98 ммоль).

LCMS: Рассчит. значение MS: 254; наблюдаемое значение MS: 253 ([M-H]<sup>-</sup>).

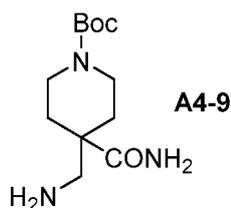
#### *tert*-Бутил-4-карбамоил-4-цианопиперидин-1-карбоксилат, iA4-12



**iA4-11** (500 мг, 1,9 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (1,0 мл, 5,7 ммоль) с последующим добавлением NH<sub>3</sub> (6 мл, 0,5 М раствор) и HATU (900 мг, 2,4 ммоль). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью EA (100 мл) и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением **iA4-12** (700 мг, 2,76 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 1,46 (s, 9H), 1,95 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,07 (td, J = 13,2, 12,6, 4,4 Гц, 2H), 3,11 – 3,25 (m, 2H), 3,72 (dtd, J = 13,3, 6,7, 4,2 Гц, 2H), 4,21 (s, 2H).

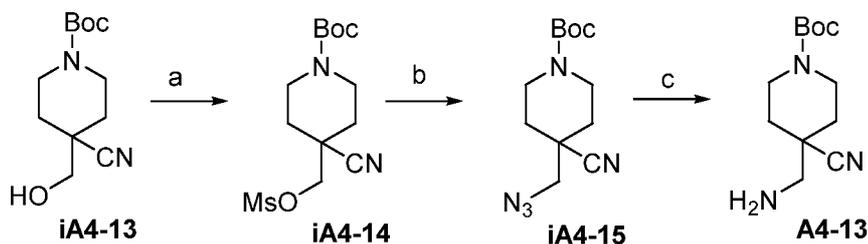
#### *tert*-Бутил-4-(аминометил)-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилат, A4-9



PtO<sub>2</sub> (45 мг, 0,2 ммоль) добавляли в раствор **iA4-12** (480 мг, 1,9 ммоль) в AcOH (10 мл). Эту смесь гидрогенизировали при 15 фунтах/кв. дюйм в аппарате Парра в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **A4-9** (390 мг, 1,5 ммоль) в виде масла.

LCMS: расчит. значение MS: 257; наблюдаемое значение MS: 258 ([M+H]<sup>+</sup>).

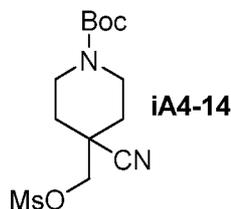
#### Синтез трет-бутил-4-(аминометил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата, **A4-13**:



a) MsCl, TEA, DCM, b) NaN<sub>3</sub>, DMF, c) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH.

#### Схема **A4-13**

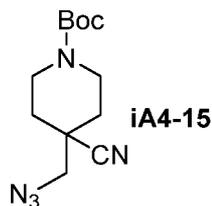
#### *tert*-Бутил-4-циано-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат, **iA4-14**



TEA (726 мкл, 5 ммоль) и метансульфонилхлорид (193 мкл, 2,5 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-циано-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **iA4-13** (500 мг, 2 ммоль) в 20 мл безводного DCM и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После этого добавляли DCM (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл), солевого раствора (30 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением **iA4-14** (642 мг, 2,02 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 318,4; наблюдаемое значение MS: 319 ([M+H]<sup>+</sup>).

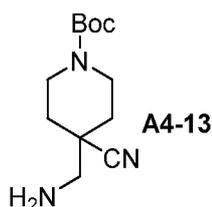
#### *tert*-Бутил-4-(азидометил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилат, **iA4-15**



NaN<sub>3</sub> (840 мг, 13 ммоль) добавляли в раствор **iA4-14** (0,42 г, 1,3 ммоль) в DMF (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Добавляли больше NaN<sub>3</sub> (420 мг) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 15 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали с помощью Et<sub>2</sub>O (30 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл), органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением **iA4-15** (0,34 г, 1,28 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 265,3; наблюдаемое значение MS: 266 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### **трет-Бутил-4-(аминометил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилат, A4-13**

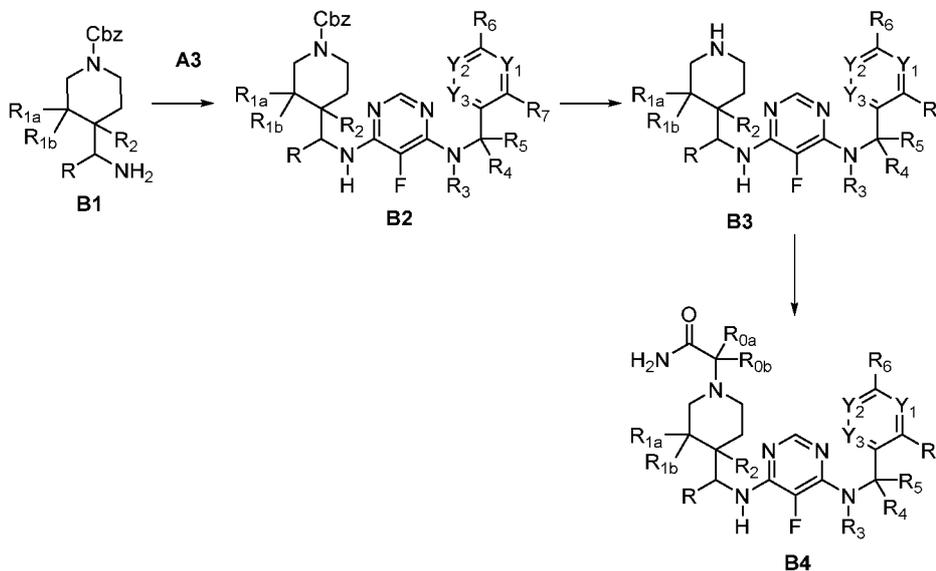


Раствор **iA4-15** (26 мг, 0,097 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли в Pd/C (10%, 3 мг) и помещали в атмосферу H<sub>2</sub> (1 атм.) и реакционную смесь перемешивали в теч. ночи. Затем смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением **A4-13** (20 мг, 0,08 ммоль).

LCMS: расчит. значение MS: 239,3; наблюдаемое значение MS: 240 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### **Общий способ В – синтез из Cbz-защищенных пиперидинов**

##### **Общая схема В**



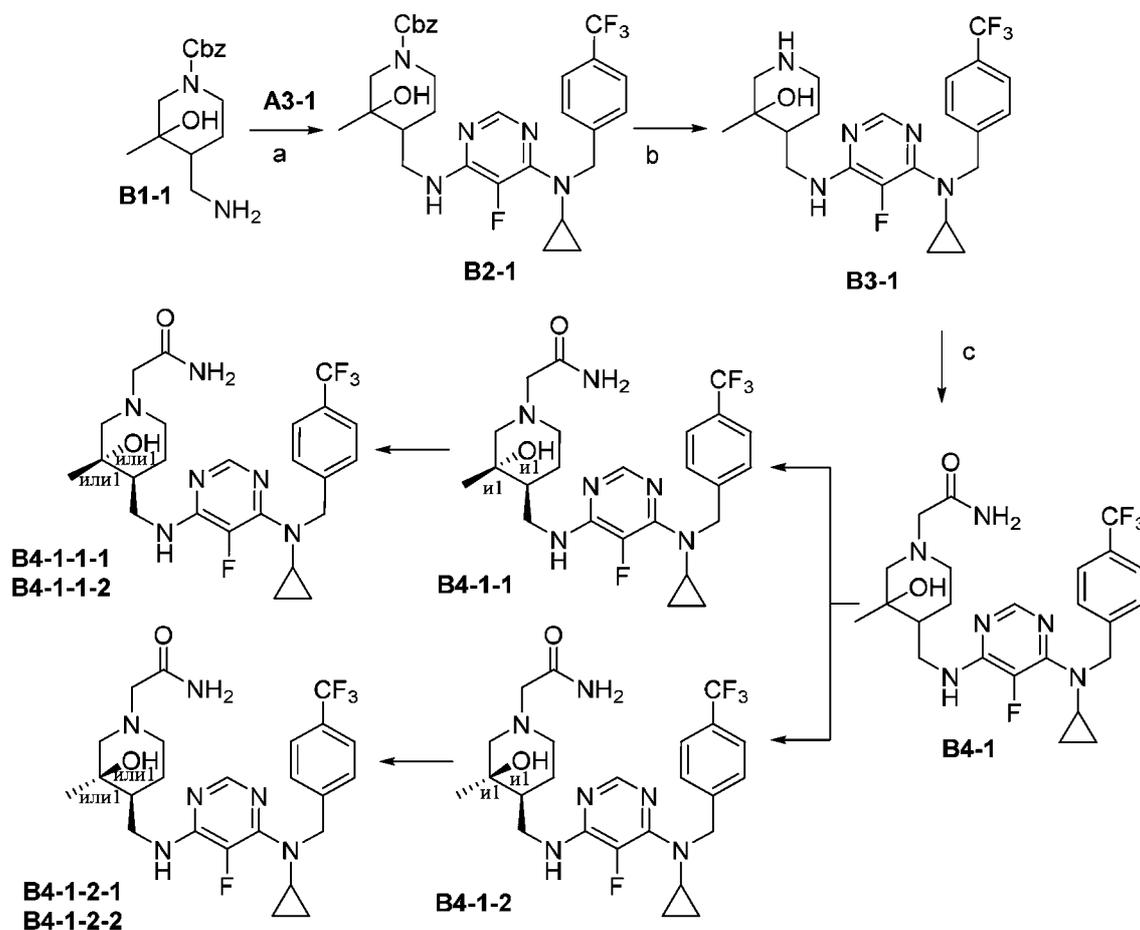
Промежуточное соединение **A3**, основание (такое как DIEA, TEA или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и первичный амин **B1** растворяли в растворителе (таким как DMSO или смеси DMSO-H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O-EtOH), и затем температуру повышали до 70-100°C в теч. ночи или до тех пор, пока не считали, что реакция завершена. После этого обработка и очистка обеспечивали получение промежуточного соединения **B2**. Последующее удаление защитной группы Cbz затем обеспечивало получение **B3**, которое часто использовали без дополнительной

очистки при алкилировании с помощью 2-бромацетамида и подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ , DIEA, TEA, с получением **B4**.

В случаях, если продукты **B4** представляли собой смесь стереоизомеров, их часто (но не всегда) подвергали хиральному разделению (хроматографии) с получением отдельных стереоизомеров в качестве конечных продуктов.

### Пример В4-1

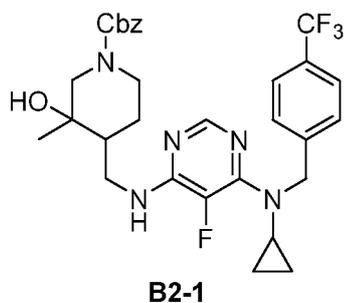
**Синтез** 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида (**B4-1**) и последующая очистка стереоизомеров **B4-1-1** и **B4-1-2**



a) DIEA, DMSO, b)  $Pd(OH)_2$ ,  $H_2$ , MeOH, c) 2-бромацетамид,  $K_2CO_3$ , DMF.

### Схема В4-1

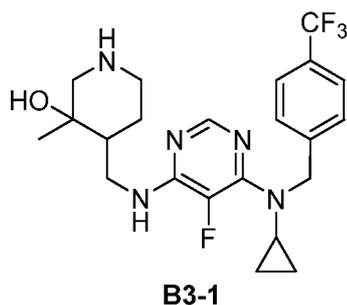
**Бензил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (**B2-1**)**



В раствор бензил-4-(аминометил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (173 мг, 0,62 ммоль) и **A3-1** (205 мг, 0,62 ммоль) в DMSO (6 мл) добавляли DIEA (241 мг, 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч под микроволновым излучением. После охлаждения до к. т. добавляли H<sub>2</sub>O (60 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (3 х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 х 20 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством преп. TLC (MeOH:DCM = 1:20) с получением **B2-1** (267 мг, 0,45 ммоль) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: наблюдаемое значение MS: 588 ([M+1]<sup>+</sup>).

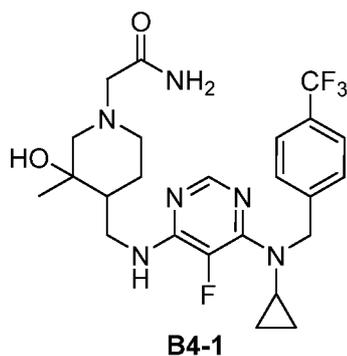
**4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-3-ол (B3-1)**



Pd(OH)<sub>2</sub> (90 мг, 20%) добавляли в раствор **B2-1** (267 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в теч. ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением **B3-1** (366 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 453; наблюдаемое значение MS: 454 ([M+1]<sup>+</sup>).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид (B4-1)**



$K_2CO_3$  (1,12 г, 8,10 ммоль) и 2-бромацетамид (233 мг, 1,62 ммоль) добавляли при к. т. в раствор **B3-1** (366 мг, 0,81 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 4 ч и затем гасили посредством добавления  $H_2O$  (80 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остатки (540 мг) очищали посредством преп. HPLC с получением двух диастереомерных продуктов, **B4-1-1** (140 мг) и **B4-1-2** (130 мг), в виде белых твердых веществ.

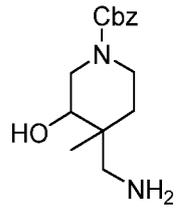
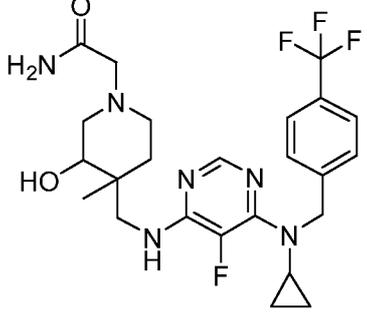
**B4-1-1** затем подвергали хиральной хроматографии с получением **B4-1-1-1** (1-го элюируемого изомера) и **B4-1-1-2** (2-го элюируемого изомера). **NUE020138** и **NUE020139**

**B4-1-2** затем подвергали хиральной хроматографии с получением **B4-1-2-1** (1-го элюируемого изомера) и **B4-1-2-2** (2-го элюируемого изомера). **NUE020698** и **NUE020699**

Рассчит. значение MS: 510; наблюдаемое значение MS: 511 ( $[M+1]^+$ ).

Следующие соед. синтезировали согласно **общему способу В** с применением указанных исходных материалов (таблица В).

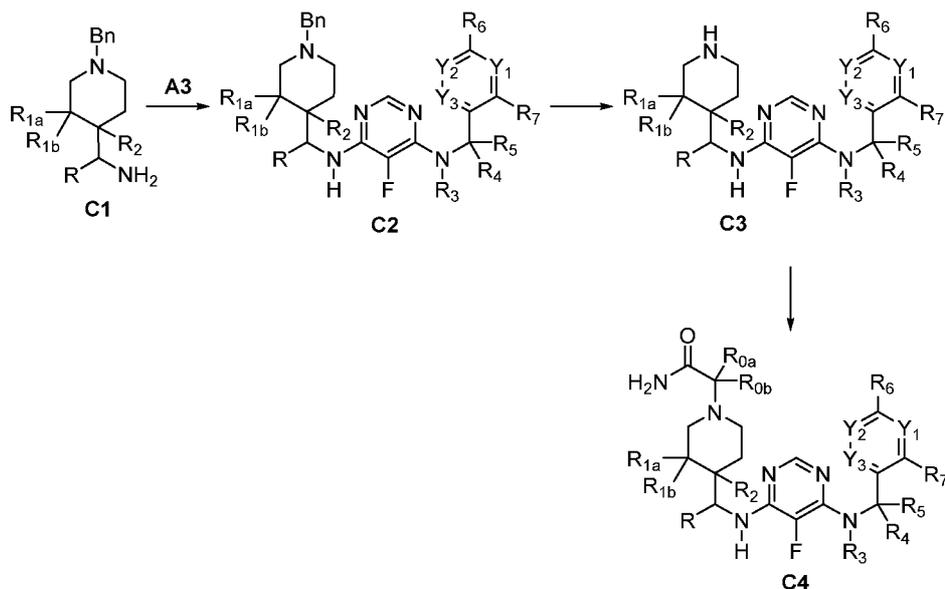
Таблица В

В1	В4
<p data-bbox="199 987 263 1014"><b>В1-2</b></p>  <p data-bbox="199 1254 574 1377">Бензил-4-(аминометил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p data-bbox="614 987 710 1014"><b>В4-2-1-1</b></p>  <p data-bbox="614 1411 1276 1579">2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p data-bbox="199 1603 263 1630"><b>В1-2</b></p>	<p data-bbox="614 1603 710 1630"><b>В4-2-1-2</b></p> <p data-bbox="614 1736 1276 1904">2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

Для соединений В4-2 выделяли только 2 соединения (энантимеры).

### Общий способ С

## Общая схема С

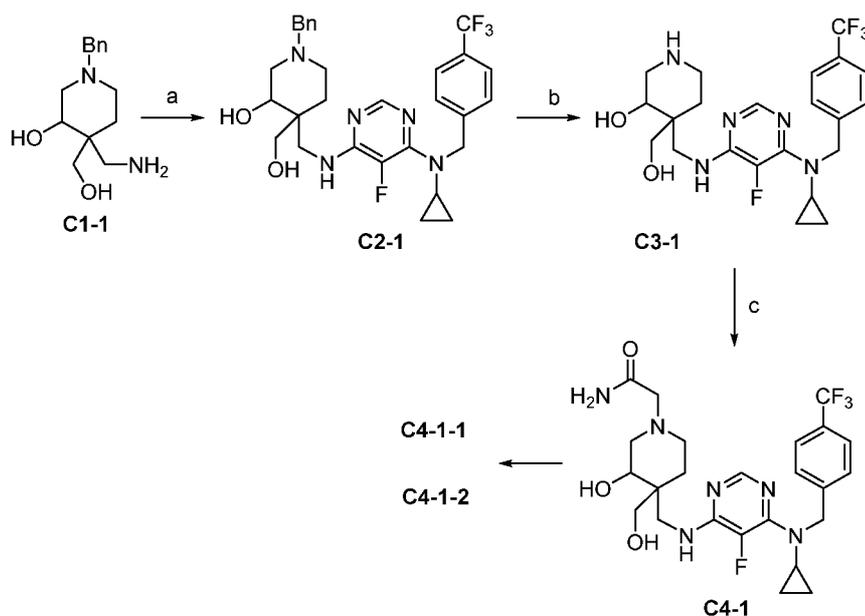


Промежуточное соединение **A3**, основание (такое как DIEA, TEA или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и первичный амин **C1** растворяли в растворителе (таким как DMSO или смеси DMSO-H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O-EtOH) и затем температуру повышали до 70-100°C в теч. ночи или до тех пор, пока не считали, что реакция завершена. После этого обработка и очистка обеспечивали получение промежуточного соединения **C2**. Последующее удаление защитной группы Bn в атмосфере H<sub>2</sub> и с применением Pd в качестве катализатора обеспечивало получение **C3**, которое часто использовали без дополнительной очистки при алкилировании с помощью 2-бромацетамида и подходящего основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIEA, TEA, с получением **C4**.

В случаях, если продукты **C4** представляли собой смесь стереоизомеров, их часто (но не всегда) подвергали хиральному разделению (хроматографии) с получением отдельных стереоизомеров в качестве конечных продуктов.

## Примеры C4-1

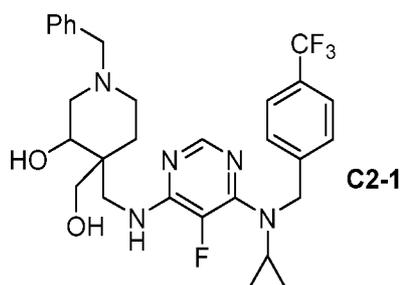
Синтез 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (**C4-1**) и выделение двух изомеров (**C4-1-1** и **C4-1-2**)



a) DIEA, **A2-1**, DMSO, b) Pd/C, H<sub>2</sub>, EA, c) 2-бромацетамид, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

#### Схема C4-1

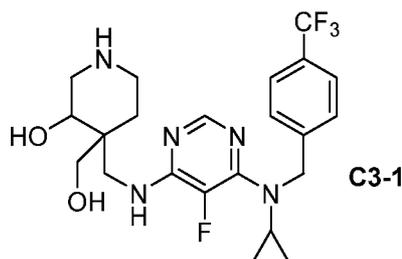
**1-Бензил-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол (C2-1)**



DIEA (465 мг, 3,6 ммоль) и **A3-1** (434 мг, 1,32 ммоль) добавляли в раствор **C1-1** (300 мг, 1,2 ммоль) в DMSO (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 95°C в теч. ночи под микроволновым излучением. Затем смесь выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-СС (DCM/MeOH = 10:1) с получением **C2-1** (432 мг, выход 64%) в виде желтого масла.

LCMS: расчит. значение MS: 559; наблюдаемое значение MS: 560 ([M+1]<sup>+</sup>).

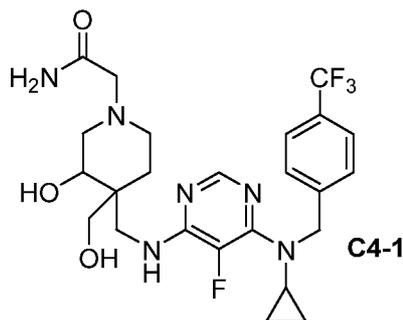
**4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол (C3-1)**



Сначала Pd/C (10%, 90 мг) и после этого несколько капель HOAc добавляли в раствор **C2-1** (432 мг, 0,77 ммоль) в EA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в течение 2 дней. Затем смесь фильтровали, промывали с помощью EA и осуществляли нейтрализацию pH с помощью нас. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA, объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного **C3-1** (247 мг, выход 68%) в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 469; наблюдаемое значение MS: 470 ([M+1]<sup>+</sup>).

**2-(4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид (C4-1)**



2-Бромацетамид (87 мг, 0,63 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (363 мг, 2,6 ммоль) добавляли в раствор **C3-1** (247 мг, 0,52 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл), экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-СС (DCM/MeOH = 15/1) с получением **C4-1** (84 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

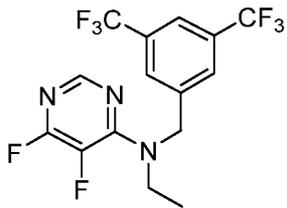
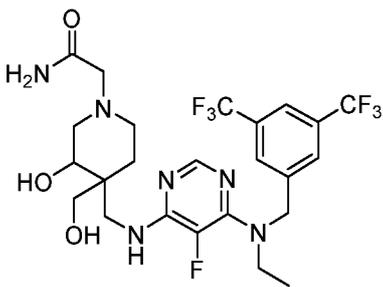
**Выделение двух изомеров C4-1 – C4-1-1 и C4-1-2**

После преп. хиральной HPLC два энантиомера, **C4-1-1** (1-ый элюируемый изомер) и **C4-1-2** (2-ой элюируемый изомер), выделяли из рацемического соединения **C4-1** в виде белых твердых веществ.

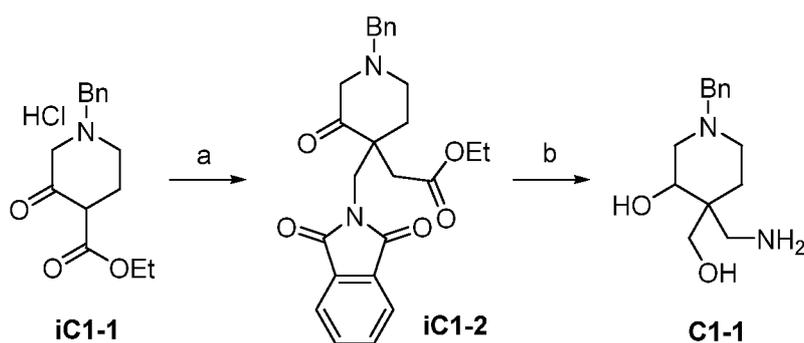
Следующие соед. синтезировали согласно общему способу С с применением указанных исходных материалов (таблица С).

**Таблица С**

<b>C1</b>	<b>A3</b>	<b>C4</b>
-----------	-----------	-----------

C1-1	<p>A3-3</p>  <p><i>N</i>-(3,5- Бис(трифторметил)бензил)-<i>N</i>- этил-5,6-дифторпиримидин-4- амин</p>	<p>C4-2-1</p>  <p>2-(4-(((6-((3,5- Бис(трифторметил)бензил)(этил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3- гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1- ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
C1-1	A3-3	<p>C4-2-2</p> <p>2-(4-(((6-((3,5- Бис(трифторметил)бензил)(этил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3- гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1- ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

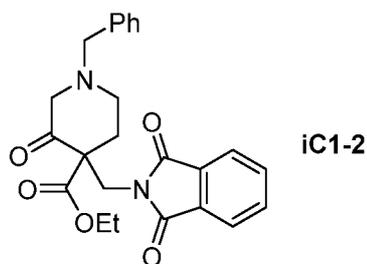
Синтез 4-(аминометил)-1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ола, C1-1



a) 2-(Бромметил)фталимид, *t*BuOK, THF, b) NaBH<sub>4</sub>, *i*PrOH/H<sub>2</sub>O.

Схема C1-1

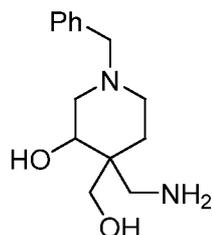
Этил-1-бензил-4-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3-оксопиперидин-4-карбоксилат, iC1-2



Гидрохлорид этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата **iC1-1** (5,0 г, 16,8 ммоль) добавляли в охлажденную на льду суспензию *t*BuOK (5,6 г, 50 ммоль) в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при этой температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь снова охлаждали, затем добавляли 2-(бромметил)фталимид (6,3 г, 25,2 ммоль) в THF (30 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 60 мин, нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при этой температуре в теч. ночи. Реакционную смесь гасили с помощью NH<sub>4</sub>Cl (нас., 50 мл), экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством флэш-СC (DCM:MeOH = 20:1) с получением неочищенного **iC1-2** (2,4 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 420; наблюдаемое значение MS: 421 ([M+1]<sup>+</sup>).

#### 4-(Аминометил)-1-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол, **C1-1**



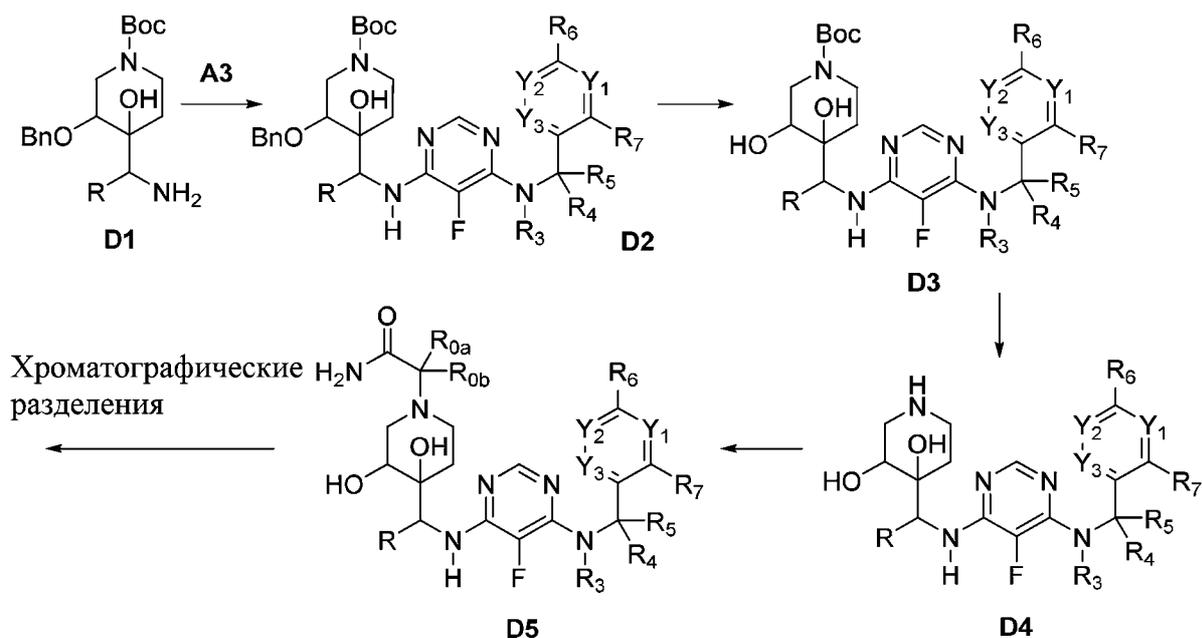
**C1-1**

NaBH<sub>4</sub> (1,2 г, 31,4 ммоль) добавляли в суспензию неочищенного **iC1-2** (2,2 г, 5,2 ммоль) в *i*PrOH/H<sub>2</sub>O (7/1, 72 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления конц. HCl до тех пор, пока pH не составлял прибр. 1. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре в теч. ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью DCM (10 мл). Водн. раствор подвергали нейтрализации с помощью нас. раствора NaHCO<sub>3</sub>, сублимировали и растворяли в EA (20 мл), фильтровали и промывали с помощью EA (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением **C1-1** (600 мг, выход 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 250; наблюдаемое значение MS: 251 ([M+1]<sup>+</sup>).

#### Общий способ 1D – синтез 1,2-диолов

##### Общая схема 1D

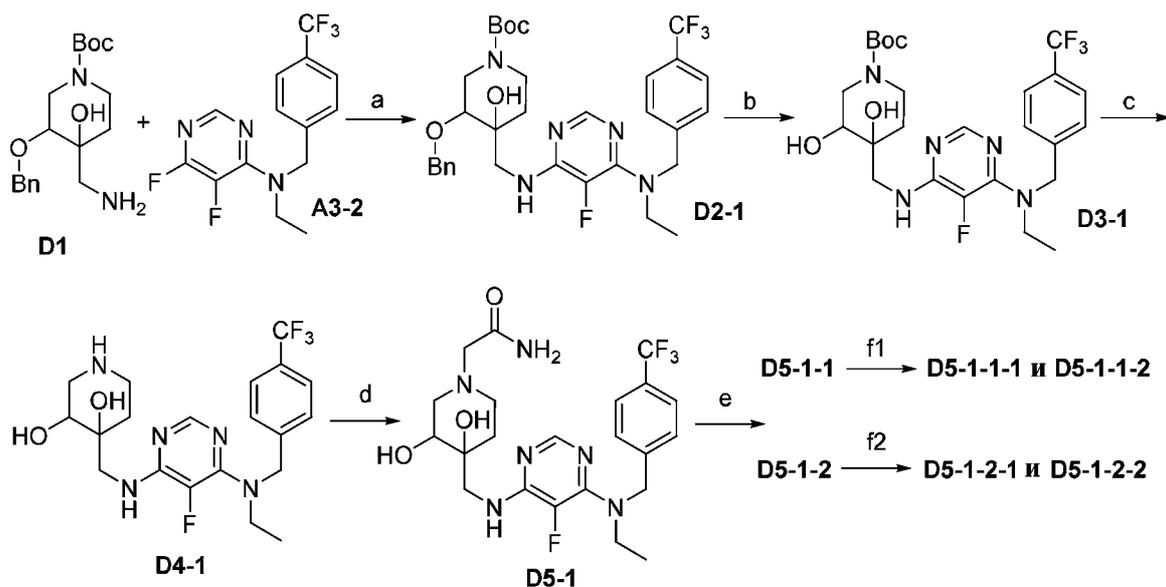


Промежуточное соединение **A3**, основание (такое как DIEA, TEA или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) и первичный амин **D1** растворяли в растворителе (таким как DMSO или смеси DMSO- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ -этанол) и температуру повышали до 70-100°C в теч. ночи или до тех пор, пока реакция не считалась завершенной. Обработка и очистка затем обеспечивали получение промежуточного соединения **D2**, которое подвергали удалению защитной группы бензилового эфира с применением Pd/C с получением **D3**. Удаление защитной группы Boc из **D3** (с применением TFA в DCM) обеспечивало получение промежуточного соединения **D4** в виде соответствующей соли. Затем промежуточное соединение **D4** использовали непосредственно в реакции алкилирования с помощью соответствующего 2-бромацетамида и подходящего основания (чаще всего  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) в DMF с получением **D5**.

Диастереомеры (цис-транс-диоли) разделяли с применением способов нехиральной хроматографии. Наконец, выделяли энантиомеры с применением способов хиральной хроматографии с получением конечных соединений.

#### Пример D5-1

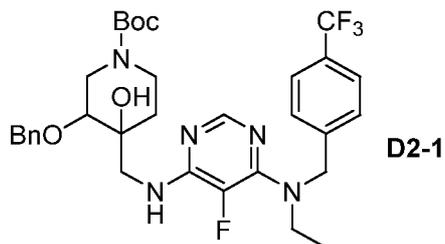
Синтез и выделение 4 стереоизомеров 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамида, **D5-1-1-1** и **D5-1-1-2**, а также **D5-1-2-1** и **D5-1-2-2**



a) DIEA, DMSO, к. т., b) Pd/C,  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$ , MeOH, c) TFA, DCM, d) 2-бромацетамид,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, e) преп. TLC, f1) CHIRALPAK IG, f2) CHIRALPAK IE.

#### Схема D5-1

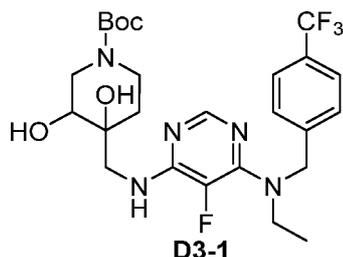
*трет*-Бутил-3-(бензилокси)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, D2-1



DIEA (743 мг, 5,8 ммоль) добавляли в раствор неочищенного D1 (1,36 г) и A3-2 (608 мг, 1,9 ммоль) в DMSO (12 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч под микроволновым излучением. Затем смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством флэш-СС (EA:PE = от 1:5 до 1:2) с получением D2-1 (1,3 г, > 100%) в виде бесцветного масла.

LCMS: расчет. значение MS: 633; наблюдаемое значение MS: 634 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

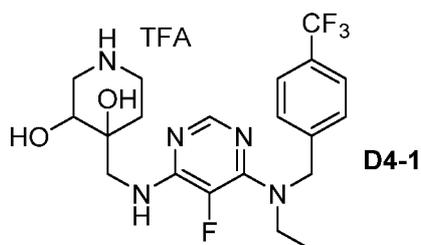
*трет*-Бутил-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат, D3-1



Pd/C (10%, 1,0 г) добавляли в смесь **D2-1** (1,3 г, 1,9 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$  (2,9 г, 46,1 ммоль) в MeOH (40 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в теч. ночи, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством флэш-СС (EA:PE = от 1:2 до 1:1,5) с получением **D3-1** (360 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 543; наблюдаемое значение MS: 544 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

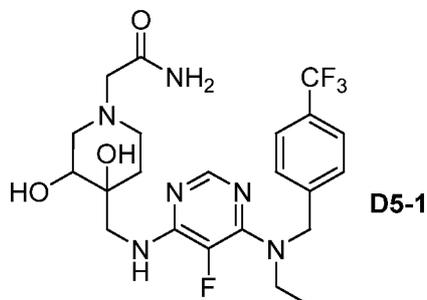
Соль, образованная из 4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диола и TFA, **D4-1**



TFA (4 мл) добавляли в раствор **D3-1** (360 мг, 0,66 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного **D4-1** (830 мг, > 100%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 443; наблюдаемое значение MS: 444 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

2-(4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, **D5-1**



$\text{K}_2\text{CO}_3$  (911 мг, 6,60 ммоль) и 2-бромацетамид (183 мг, 1,33 ммоль) по очереди добавляли в раствор неочищенного **D5-1** (830 мг, 0,66 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 15 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали согласно процедуре ниже с получением 4 стереоизомеров.

Разделение и выделение стереоизомеров **D5-1-1-1**, **D5-1-1-2**, **D5-1-2-1** и **D5-1-2-2** из **D5-1**

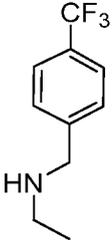
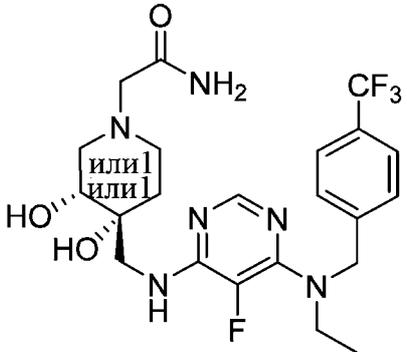
Осуществляли препаративную TLC (MeOH:DCM = 1:10) с получением двух продуктов, **D5-1-1** (60 мг) и **D5-1-2** (90 мг).

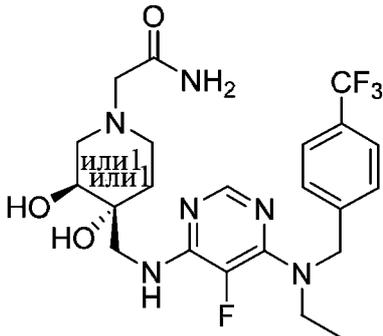
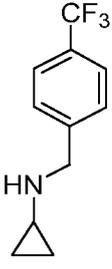
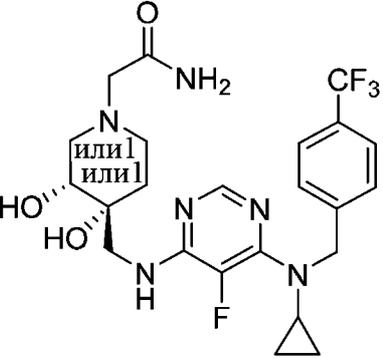
**D5-1-1** после этого подвергали хиральной хроматографии (CHIRALPAK IG), которая обеспечивала получение энантиомеров **D5-1-1-1** (1-го элюируемого изомера) (19 мг) и **D5-1-1-2** (2-го элюируемого изомера) (19 мг) в виде белых твердых веществ.

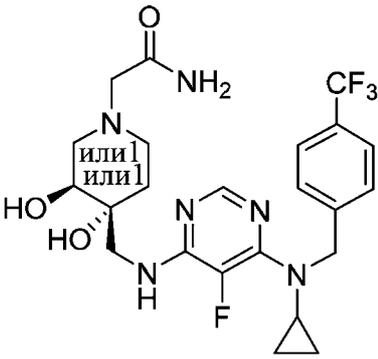
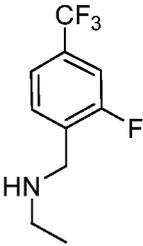
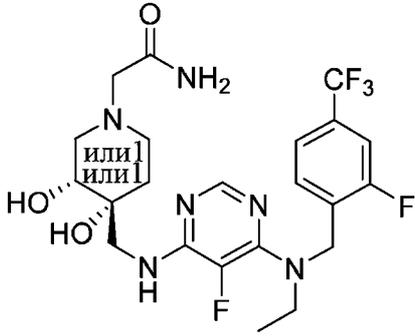
**D5-1-2** после этого подвергали хиральной хроматографии (CHIRALPAK IE), которая обеспечивала получение энантиомеров **D5-1-2-1** (1-го элюируемого изомера) (25 мг) и **D5-1-2-2** (2-го элюируемого изомера) (26 мг) в виде белых твердых веществ.

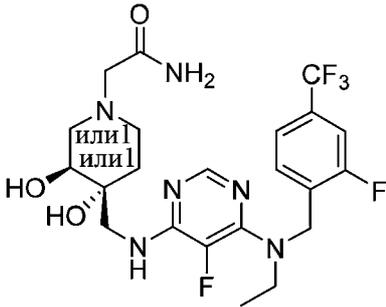
**Общий способ 1D** использовали для получения иллюстративных соединений под следующими номерами с применением указанных исходных материалов (**таблица D**).

Таблица 1D

A1	D5
<p data-bbox="256 752 331 779"><b>A1-13</b></p>  <p data-bbox="256 1064 454 1182">N-(4-(Трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p data-bbox="483 752 587 779"><b>D5-1-1-1</b></p>  <p data-bbox="483 1232 1236 1355"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p data-bbox="483 1366 774 1400">1-ый элюируемый изомер</p>
<p data-bbox="256 1420 331 1447"><b>A1-13</b></p>	<p data-bbox="483 1420 587 1447"><b>D5-1-1-2</b></p> <p data-bbox="483 1512 1236 1635"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид,</p> <p data-bbox="483 1646 774 1680">2-ой элюируемый изомер</p>

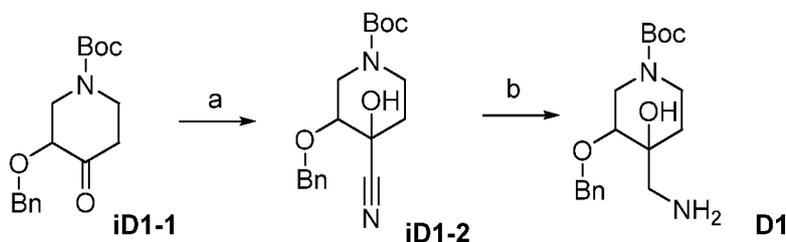
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>D5-1-2-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-13</b></p>	<p><b>D5-1-2-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-1</b></p>  <p><i>N</i>-(4-(Трифторметил)бензил)циклопропанамин</p>	<p><b>D5-2-1-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>D5-2-1-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>D5-2-2-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, -1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-1</b></p>	<p><b>D5-2-2-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, -2-ой элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-18</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Фтор-4-(трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p><b>D5-3-1-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
<p><b>A1-18</b></p>	<p><b>D5-3-1-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

A1-18	<p><b>D5-3-2-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 1-ый элюируемый изомер</p>
A1-18	<p><b>D5-3-2-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, 2-ой элюируемый изомер</p>

Синтез *трет*-бутил-4-(аминометил)-3-(бензилокси)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата,

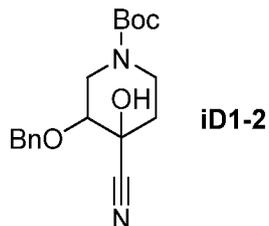
**D1**



a) KCN, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, H<sub>2</sub>O, b) LiAlH<sub>4</sub>, THF.

Схема D1

*трет*-Бутил-3-(бензилокси)-4-циано-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, iD1-2

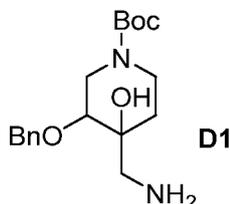


Раствор *трет*-бутил-3-(бензилокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 6,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли в раствор KCN (1,0 г, 15,6 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (2,1 г, 24,9 ммоль) в H<sub>2</sub>O (20 мл) и перемешивали при к. т. в теч. ночи. Добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM

(3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **iD1-2** (1,7 г, 5,1 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчет. значение MS: 332; наблюдаемое значение MS: 333 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

**трет-Бутил-4-(аминометил)-3-(бензилокси)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, iD1-3**



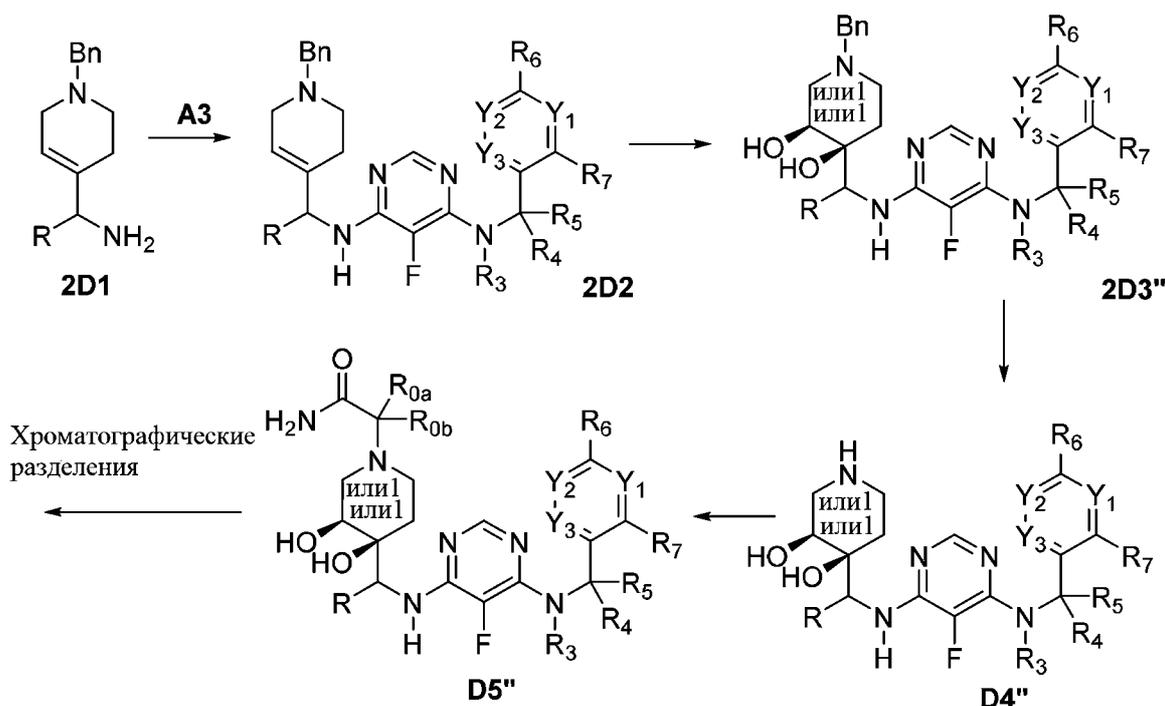
В атмосфере  $\text{N}_2$   $\text{LiAlH}_4$  (390 мг, 10,2 ммоль) добавляли в раствор **iD1-2** (1,7 г, 5,1 ммоль) в THF (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи и затем смесь гасили посредством добавления  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл), 15% NaOH (0,4 мл) и затем  $\text{H}_2\text{O}$  (1,2 мл). Смесь фильтровали и затем экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного **iD1-3** (1,36 г, 4,0 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчет. значение MS: 336; наблюдаемое значение MS: 337 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

**Общий способ 2D**

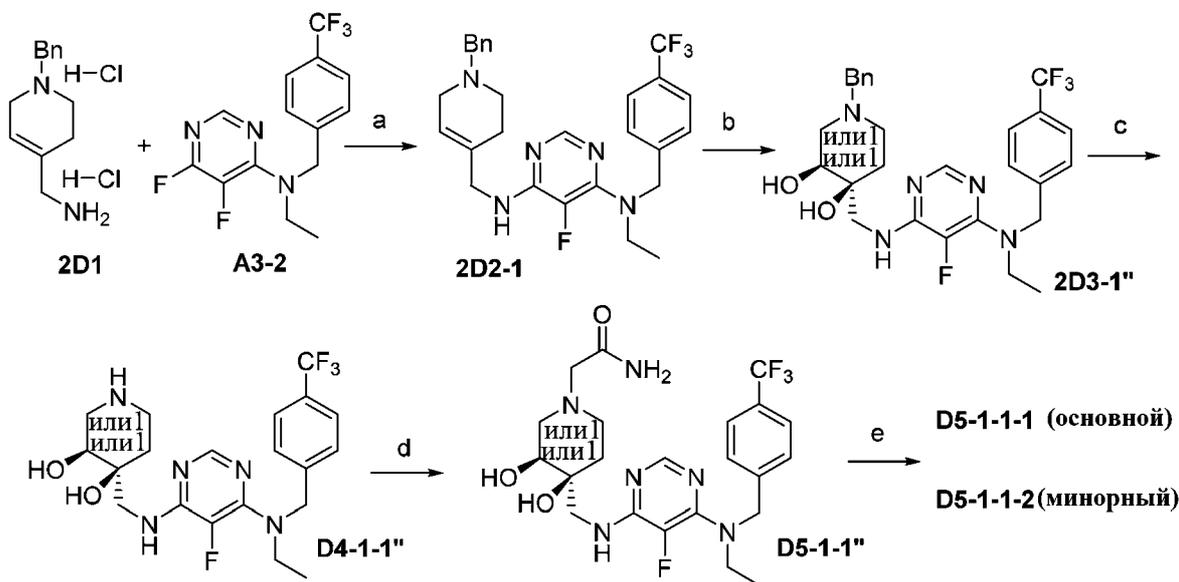
В качестве альтернативы 1,2-диола синтезировали энантимерно обогащенным образом посредством применения дигидроксилирования по Шарплессу.

**Общая схема 2D**



**Пример D5-1-1**

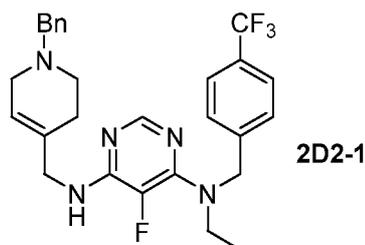
Синтез энантимерно обогащенного *rel*-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, **D5-1-1''**, и разделение на два изомера **D5-1-1-1** и **D5-1-1-2**



a) DIEA, DMSO, b)  $K_2FeCN_6$ ,  $K_2CO_3$ ,  $DHQ_2(PHAL)$ ,  $K_2OsO_2(OH)_4$ ,  $MeSO_2NH_2$ ,  $tBuOH/H_2O$ , c) Pd/C, MeOH, d) 2-бромацетамид,  $K_2CO_3$ , DMF, e) CHIRALPAK IG.

#### Схема **D5-1-1**

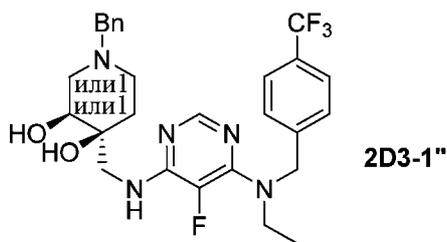
$N^4$ -((1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)метил)- $N^6$ -этил-5-фтор- $N^6$ -(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4,6-диамин, **2D2-1**



$N$ -Этил-5,6-дифтор- $N$ -(4-(трифторметил)бензил)пиримидин-4-амин (**A3-2**) (1,3 г, 4,0 ммоль) и (1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)метанамин (**2D1**) (1,1 г, 4,0 ммоль) добавляли в раствор DIEA (2,6 г, 20,0 ммоль) в DMSO (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в теч. ночи. Добавляли  $H_2O$  (60 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 x 20 мл), высушивали ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:30) с получением **2D2-1** (1,0 г, 50%) в виде желтого масла.

LCMS: расчит. значение MS: 499; наблюдаемое значение MS: 500 ( $[M+H]^+$ ).

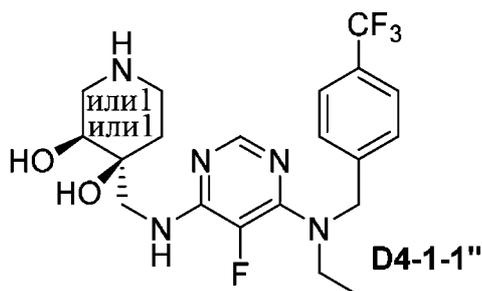
Энантимерно обогащенный *rel*-((3*R*,4*R*)-1-бензил-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диола, **2D3-1''**



Соединение **2D2-1** (1,0 г, 2,0 ммоль) добавляли в смесь *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (15 мл/15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли следующее: K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (2,0 г, 6,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830 мг, 6,0 ммоль), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (47 мг, 0,06 ммоль), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (22 мг, 0,06 ммоль) и MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (190 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в теч. ночи и после этого гасили посредством добавления NaNO<sub>2</sub> (12 г) и H<sub>2</sub>O (30 мл). После перемешивания гашеной смеси при к. т. в течение 1 ч ее экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством флэш-СС (EA:PE = от 1:2 до 1:1) с получением **2D3-1''** (900 мг, 84%) в виде коричневого масла.

LCMS: расчит. значение MS: 533; наблюдаемое значение MS: 534 ([M+H]<sup>+</sup>).

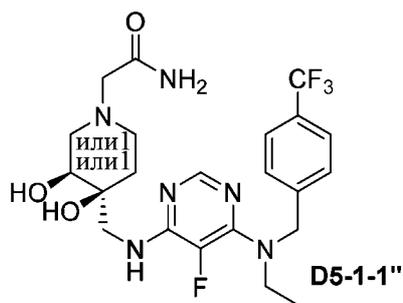
Энантимерно обогащенный *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диол, **D4-1-1''**



Соединение **2D3-1''** (900 мг, 1,69 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и затем добавляли Pd/C (480 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в теч. ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **D4-1-1''** (526 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 443; наблюдаемое значение MS: 444 ([M+H]<sup>+</sup>).

Энантимерно обогащенный *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, **D5-1-1''**, и выделение энантимеров **D5-1-1-1** (основного) и **D5-1-1-2** (минорного)



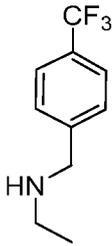
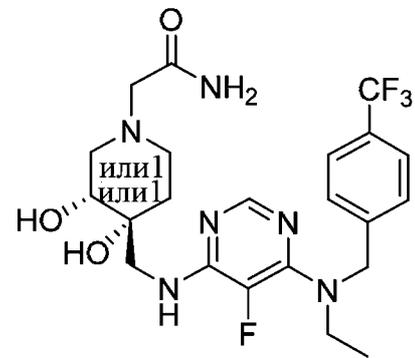
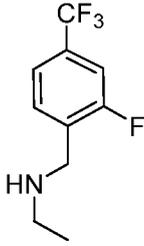
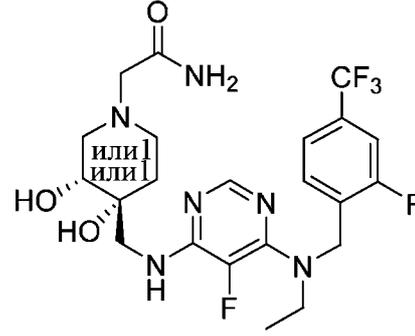
Соединение **D4-1-1''** (526 мг, 1,19 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 г, 11,90 ммоль) и 2-бромацетамид (328 мг, 2,37 ммоль) добавляли к DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем гасили посредством добавления H<sub>2</sub>O (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшийся остаток очищали посредством преп. TLC (MeOH:DCM = 1:10) с получением **D5-1-1''** (325 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

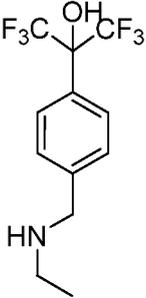
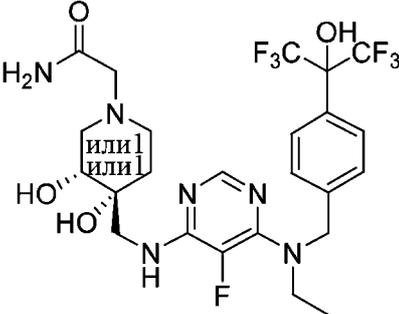
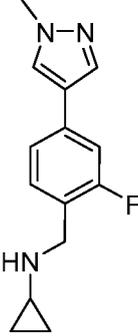
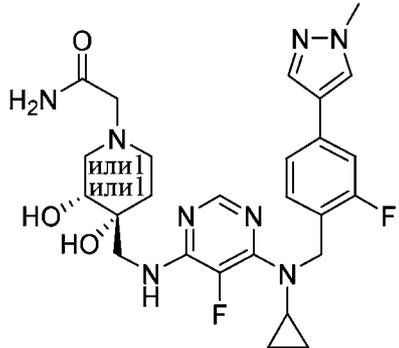
LCMS: расчит. значение MS: 500; наблюдаемое значение MS: 501 ([M+H]<sup>+</sup>).

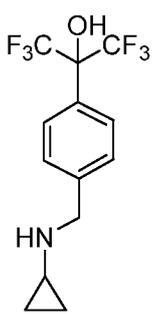
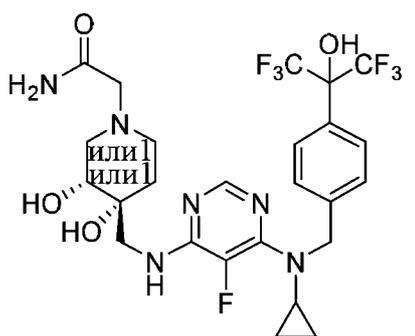
Затем выделяли энантимеры **D5-1-1''** (320 мг), как описано ранее, с получением *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида **D5-1-1-1** (250 мг, основного изомера) и *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида **D5-1-1-2** (50 мг, минорного изомера).

**Общий способ 2D** использовали для получения иллюстративных соединений под следующими номерами с применением указанных исходных материалов (таблица **2D**).

Таблица 2D

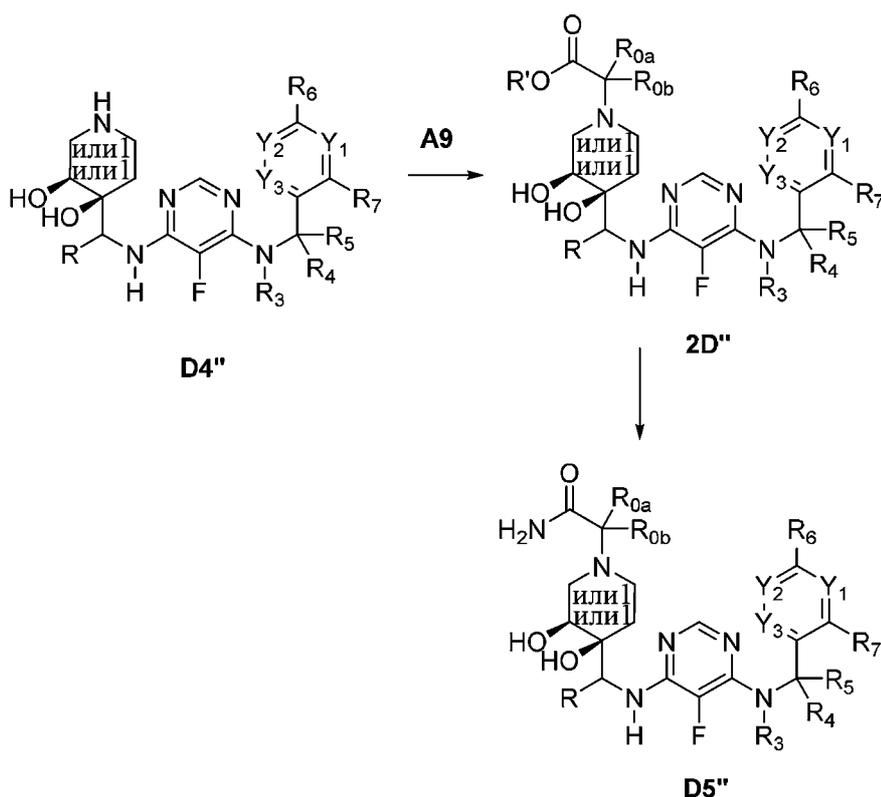
A1	D5
<p data-bbox="280 248 352 271"><b>A1-13</b></p>  <p data-bbox="280 562 576 674">N-(4-(Трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p data-bbox="608 248 711 271"><b>D5-1-1-1</b></p>  <p data-bbox="608 775 1342 931"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, основной изомер</p>
<p data-bbox="280 965 352 987"><b>A1-13</b></p>	<p data-bbox="608 965 711 987"><b>D5-1-1-2</b></p> <p data-bbox="608 1043 1342 1200"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, минорный изомер</p>
<p data-bbox="280 1238 352 1261"><b>A1-18</b></p>  <p data-bbox="280 1552 576 1664">N-(2-Фтор-4-(трифторметил)бензил)этанамин</p>	<p data-bbox="608 1238 711 1261"><b>D5-3-1-1</b></p>  <p data-bbox="608 1693 1294 1850"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, основной изомер</p>

<p><b>A1-18</b></p>	<p><b>D5-3-1-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, минорный изомер</p>
<p><b>A1-65</b></p>  <p>2-(4-((Этиламино)метил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол</p>	<p><b>D5-4''</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, энантимерно обогащенный</p>
<p><b>A1-67</b></p>  <p><i>N</i>-(2-Фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)циклопропана мин</p>	<p><b>D5-5-1</b></p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, основной изомер</p>
<p><b>A1-67</b></p>	<p><b>D5-5-2</b></p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, минорный изомер</p>

<p><b>A1-34</b></p>  <p>2-(4- (Циклопропиламино)мет ил)фенил)-1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2-ол</p>	<p><b>D5-6''</b></p>  <p><i>rel</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамид, энантимерно обогащенный</p>
--	---

**Общий способ 2D' – синтез с применением замещенных бромоацетамидов**

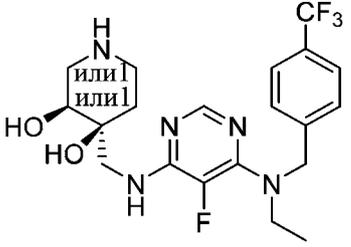
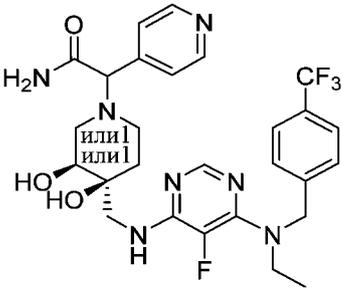
**Общая схема 2D'**

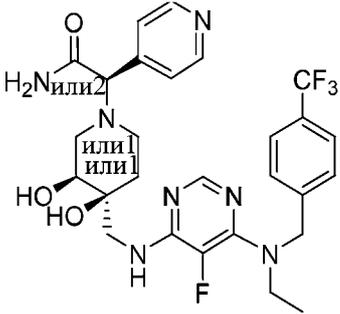


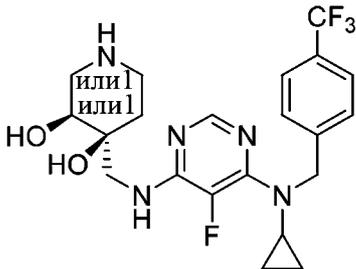
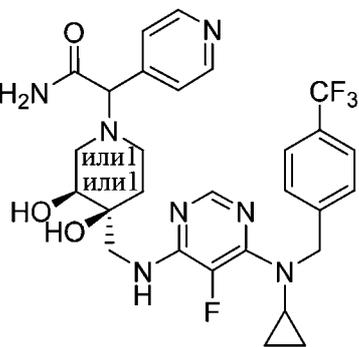
Если группа  $R_0$  отличалась от H, то алкилирование  $D4''$  проводили с помощью соответствующего сложного эфира 2-бромуксусной кислоты **A9** и подходящего основания (как описано в **общем способе 2A** выше) с получением **2D'**. Такие реакции алкилирования часто требуют более высоких температур (до 100°C). После этого последующий аминолиз ( $\text{NH}_3$  в MeOH) обеспечивал получение **D5''**. Экспериментальные процедуры осуществляли согласно процедурам, описанным в **общем способе 2A**.

Следующие иллюстративные соединения синтезировали согласно общему способу 2D' с применением указанных исходных материалов (таблица 2D').

Таблица 2D'

D4	A9	D5
<p data-bbox="220 387 316 416"><b>D4-1-1''</b></p>  <p data-bbox="220 705 582 963"><i>rel</i>-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диол, энантимерно обогащенный</p>	<p data-bbox="611 387 675 416"><b>A9-1</b></p>  <p data-bbox="611 577 909 656">Этил-2-бром-2-(пиридин-4-ил)ацетат</p>	<p data-bbox="941 387 1013 416"><b>D5-7''</b></p>  <p data-bbox="941 772 1300 1075"><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид, энантимерно обогащенный</p>

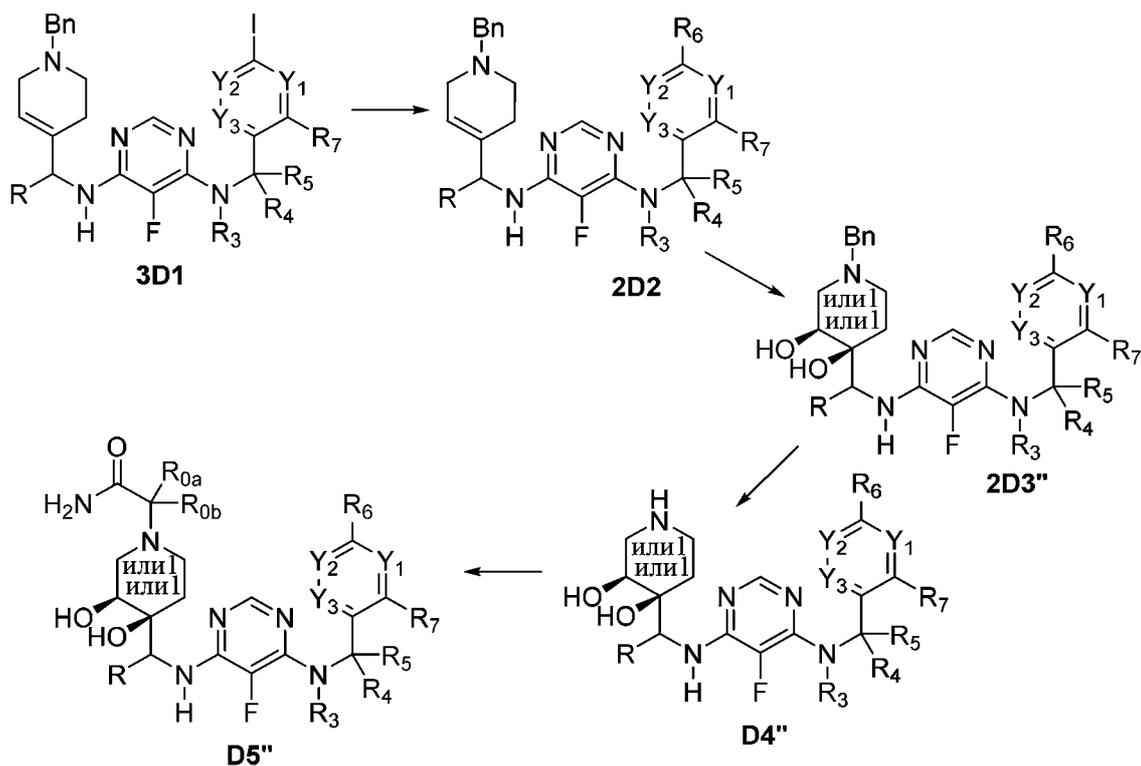
D4-1-1''	A9-1	<p data-bbox="943 150 1023 181">D5-7-1</p>  <p data-bbox="943 577 1305 1294"> <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид  ИЛИ  <i>rel-(R)</i>-2-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,  1-ый элюируемый основной изомер </p>
----------	------	--

<p><b>D4-1-1''</b></p>	<p><b>A9-1</b></p>	<p><b>D5-7-2</b></p> <p><i>rel-(R)-2-((3R,4R)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид</i></p> <p>ИЛИ</p> <p><i>rel-(R)-2-((3S,4S)-4-(((6-(Этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,</i> 2-ой элюируемый основной изомер</p>
<p><b>D4-2-1''</b></p>  <p><i>rel-(3R,4R)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диол,</i> энантимерно обогащенный</p>	<p><b>A9-1</b></p>	<p><b>D5-8''</b></p>  <p><i>rel-2-((3R,4R)-4-(((6-(Циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид,</i> энантимерно обогащенный</p>

Для соединений D5-7-1 и D5-7-2 выделяли только 2 основных изомера.

### **Общий способ 3D**

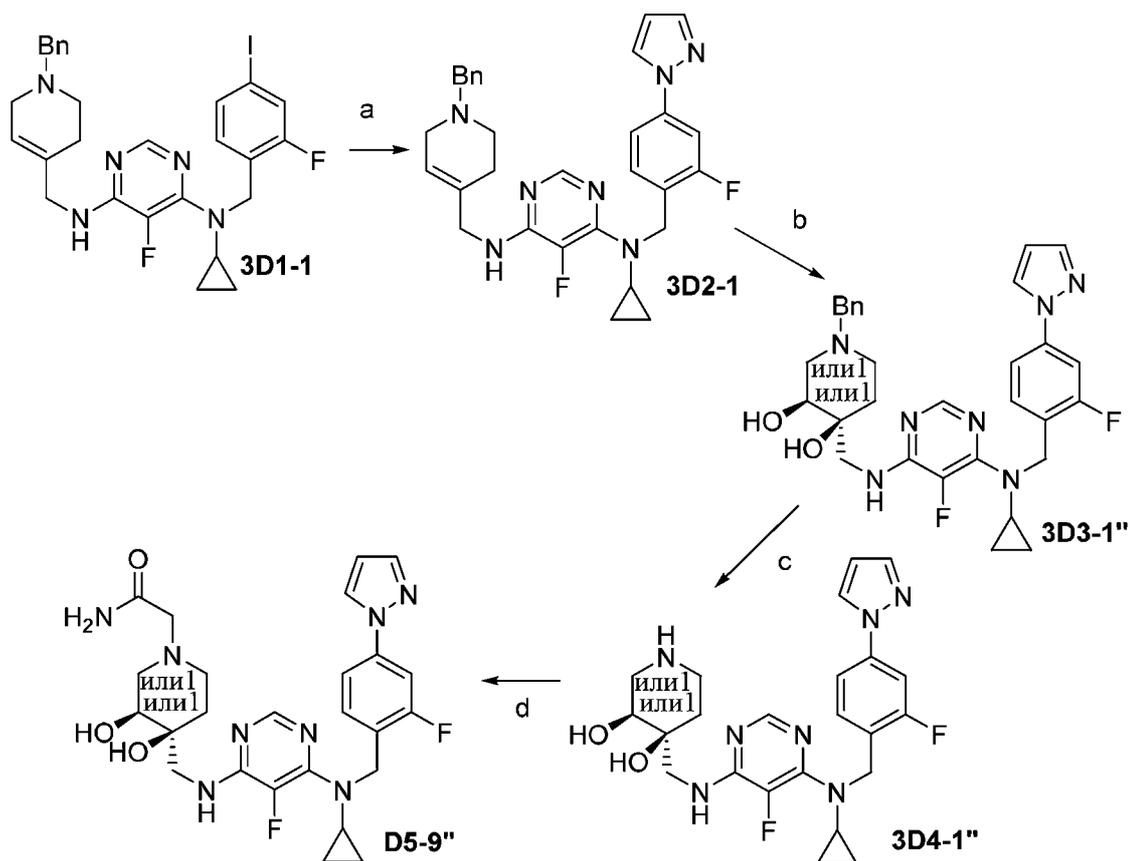
Общая схема 3D



В случаях, если  $R_6$  представлял собой гетероциклическое кольцо, использовали **общий способ 3D**. Синтез промежуточного соединения **3D1** осуществляли, как описано в **общем способе 2D**, с применением соответствующего йодбензиламина. После этого вводили группу  $R_6$  либо с помощью стандартной реакции сочетания Сузуки (вместе с соответствующей бороновой кислотой или бороновым сложным эфиром), либо стандартной реакции N-арилрования Бухвальда (вместе с Cu и соответствующим азотсодержащим гетероциклическим кольцом). Наконец, производное **D5''** синтезировали из промежуточного соединения **2D2** согласно общему способу 2D.

#### Пример D5-9''

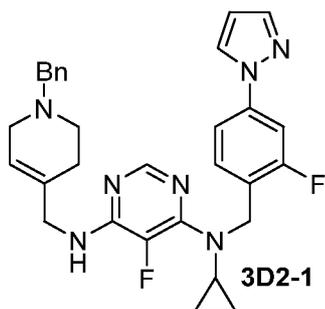
Синтез энантимерно обогащенного *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пирозол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, **D5-9''**



a) 1H-пиразол,  $K_2CO_3$ , транс-1,2-циклогексан-1,2-диамин, CuI, NMP, b)  $K_3Fe(CN)_6$ ,  $K_2CO_3$ ,  $(DHQ)_2PHAL$ ,  $K_2OsO_2(OH)_4$ ,  $MeSO_2NH_2$ , c) Pd/C,  $H_2$ , d) 2-бромацетамид,  $Na_2CO_3$ .

#### Схема D5-9''

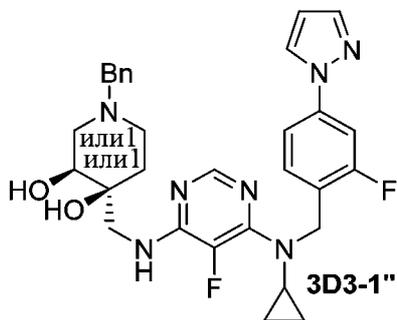
$N^4$ -((1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метил)- $N^6$ -циклопропил-5-фтор- $N^6$ -(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиримидин-4,6-диамин, **3D2-1**



В инертной атмосфере в раствор **3D1-1** (334 мг, 0,57 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли 1H-пиразол (77 мг, 1,13 ммоль), карбонат калия (157 мг, 1,13 ммоль), транс-1,2-циклогексан-1,2-диамин (26 мг, 0,23 ммоль) и CuI (11 мг, 58 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при 120°C. Добавляли  $H_2O$  и продукт экстрагировали с помощью EA (x3). Объединенный органический слой промывали с помощью  $H_2O$ , солевого раствора, высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-CC (MeOH:DCM = 15:85), затем с помощью колонки C18 ( $H_2O$ :MeOH = от 0:100 до 100:0). **3D2-1** получали (116 мг, 0,22 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 527,6; наблюдаемое значение MS: 528 ( $[M+H]^+$ ).

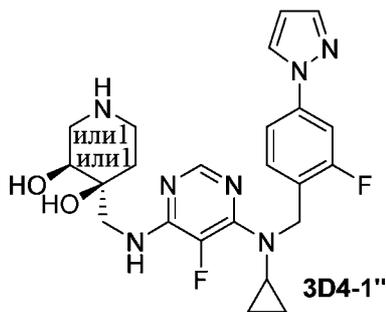
Энантимерно обогащенный *rel*-(3*R*,4*R*)-1-бензил-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диол, **3D3-1''**



**3D2-1** (116 мг, 0,22 ммоль) смешивали с *t*BuOH (2 мл)/H<sub>2</sub>O (2 мл) при 0°C и затем добавляли следующие реагенты: K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (217 мг, 0,66 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91 мг, 0,66 ммоль), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (5 мг, 6,4 мкмоль), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (2,5 мг, 6,9 мкмоль) и MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (21 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. После этого реакционную смесь гасили посредством добавления NaNO<sub>2</sub> (167 мг) и H<sub>2</sub>O (1 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью DCM (x3), объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O и солевого раствора, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 1:9) с получением **3D3-1''** (58 мг, 0,10 ммоль) в виде твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 561,6; наблюдаемое значение MS: 562 ([M+H]<sup>+</sup>).

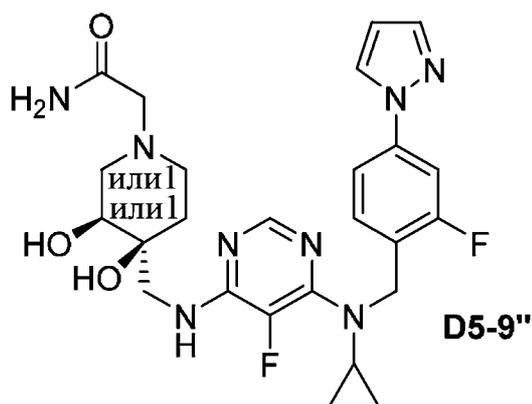
Энантимерно обогащенный *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-3,4-диол, **3D4-1''**



**3D3-1''** (58 мг, 0,10 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 10% Pd/C (15 мг, 13 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 фунтах/кв. дюйм H<sub>2</sub> в течение 2 дней. Смесь фильтровали через Celite® и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное таким образом твердое вещество (27 мг, 57 мкмоль) использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 471,5; наблюдаемое значение MS: 472 ([M+H]<sup>+</sup>).

Энантимерно обогащенный *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, **D5-9''**

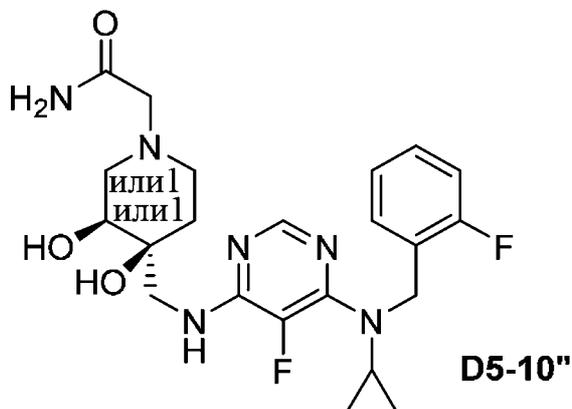


Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мг, 0,28 ммоль) и 2-бромацетамид (9,5 мг, 69 мкмоль) добавляли в раствор **3D4-1** (27 мг, 57 мкмоль) в сухом DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в теч. ночи при к. т. Добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали с помощью EA (x3). Объединенный органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O и солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH:DCM = 15:85), затем с помощью колонки C18 (H<sub>2</sub>O:MeOH = от 0:100 до 100:0). Дополнительная очистка посредством препаративной HPLC обеспечивала получение **D5-9''** (10 мг, 19 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчит. значение MS: 528,6; наблюдаемое значение MS: 529 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Пример D5-10''** (вещество получено как побочный продукт в ходе синтеза **D5-9''**)

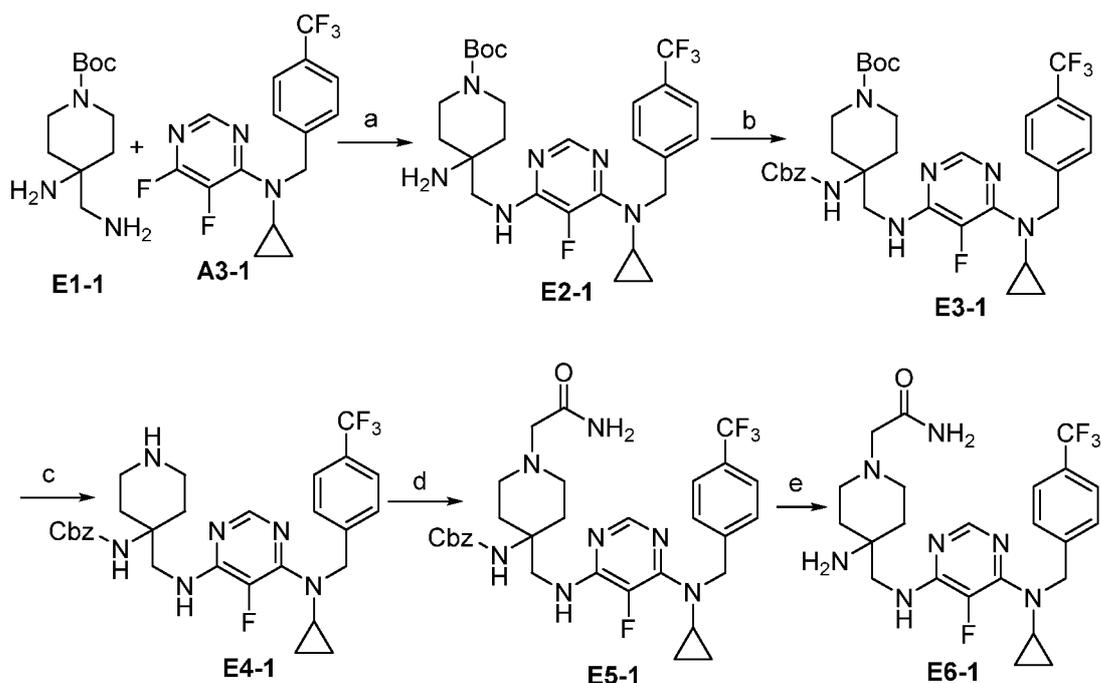
Энантимерно обогащенный *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамид, **D5-10''**



### Общий способ E

#### Пример E6-1

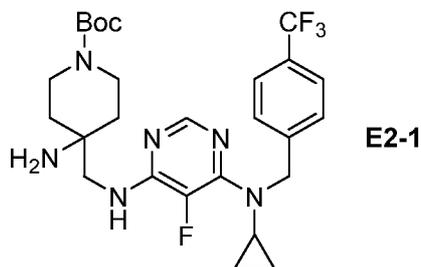
Синтез 2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида, E6-1



a) DMSO, DIEA, b) CbzCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, c) i) TFA, H<sub>2</sub>O, d) 2-бромацетамид, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e) Pd/C, H<sub>2</sub>.

Схема E6-1

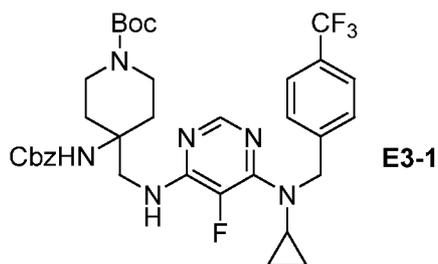
**трет-Бутил-4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат, E2-1**



DIEA (251 мг, 1,95 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор трет-бутил-4-амино-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,65 ммоль) и A3-1 (215 мг, 1,0 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. Затем реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 2,5 ч, охлаждали до к. т. и три раза экстрагировали с помощью EA. Объединенную органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали с применением флэш-СС (MeOH:DCM) с получением E2-1 (280 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла.

LCMS: расчит. значение MS: 538; наблюдаемое значение MS: 539 ([M+1]<sup>+</sup>).

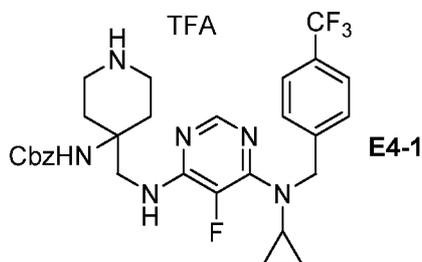
**трет-Бутил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат, E3-1**



CbzCl (177 мг, 1,04 ммоль) при к. т. добавляли в раствор **E2-1** (280 мг, 0,52 ммоль) и  $K_2CO_3$  (287 мг, 2,08 ммоль) в THF/ $H_2O$  (10 мл/10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем ее три раза экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **E3-1** в виде бесцветного масла (320 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 672; наблюдаемое значение MS: 673 ( $[M+1]^+$ ).

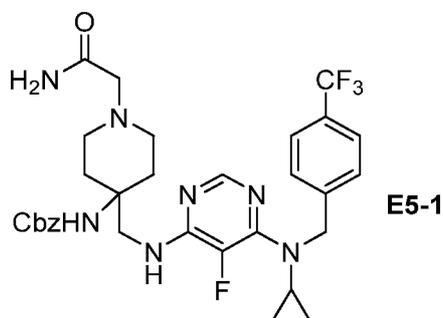
**Соль, образованная из бензил-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата и TFA, E4-1**



TFA (2 мл) при к. т. добавляли в раствор соединения **E3-1** (320 мг, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и концентрировали с получением **E4-1** в виде бесцветного масла (неочищенное вещество, 400 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 572; наблюдаемое значение MS: 573 ( $[M+1]^+$ ).

**Бензил-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-ил)карбамат, E5-1**

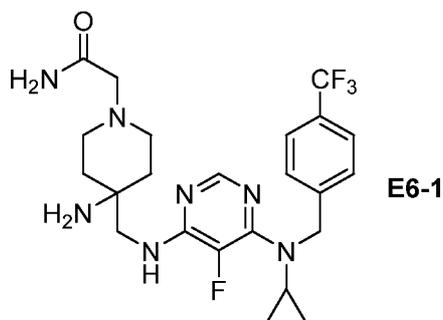


2-Бромацетамид (131 мг, 0,95 ммоль) при к. т. добавляли в раствор **E4-1** (неочищенное вещество, 400 мг, 0,47 ммоль) и  $K_2CO_3$  (394 мг, 2,85 ммоль) в DMF (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь три раза экстрагировали с помощью EA и органическую фазу высушивали

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-СС (MeOH: DCM) с получением **E5-1** (250 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчет. значение MS: 529; наблюдаемое значение MS: 530 ([M+1]<sup>+</sup>).

**2-(4-Амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамид, E6-1**

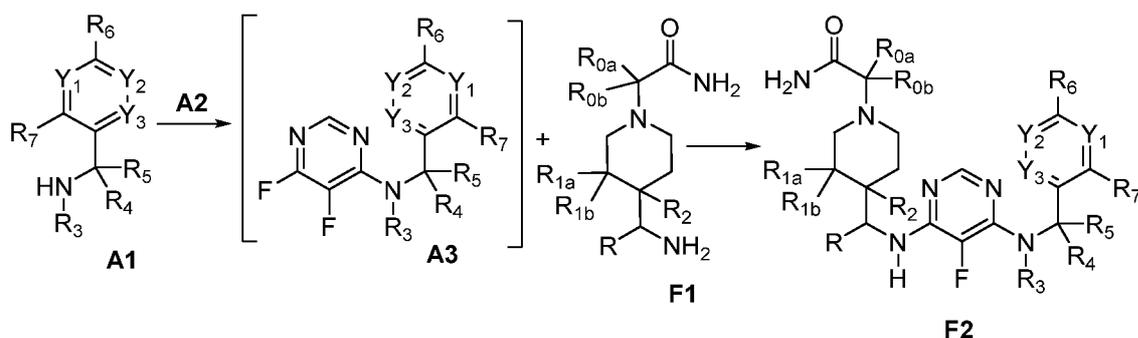


Pd(OH)<sub>2</sub> (80 мг, 20%) при к. т. добавляли в раствор соединения **E5-1** (250 мг, 0,47 ммоль) в EtOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм.) в теч. ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. После этого данное неочищенное вещество очищали посредством преп. HPLC с получением **E6-1** (97,5 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: расчет. значение MS: 495; наблюдаемое значение MS: 496 ([M+1]<sup>+</sup>).

### Общий способ F – двухстадийный синтез в одном реакторе

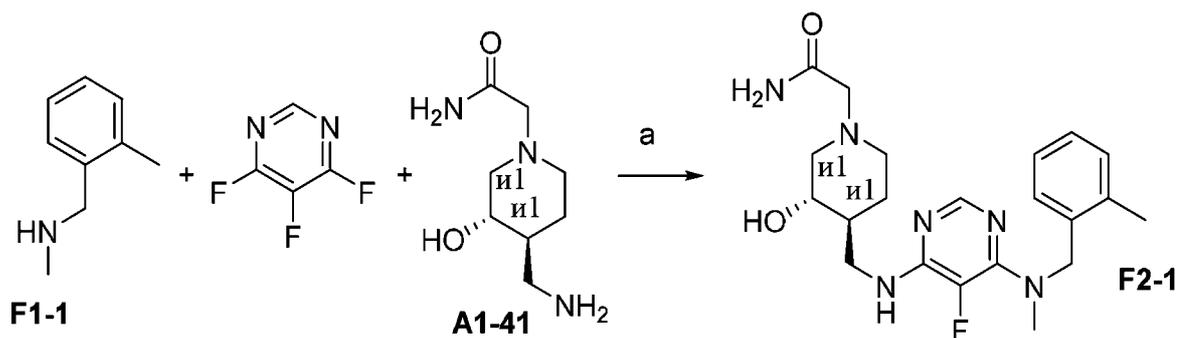
#### Общая схема F



Соединения также синтезировали с применением двухстадийной процедуры синтеза в одном реакторе. Вторичный амин **A1** и 4,5,6-трифторпиримидин **A2** добавляли в раствор DIEA в DMSO и перемешивали при к. т. в течение 3 ч с получением **A3** *in situ*. После этого **F1** добавляли вместе с дополнительным DIEA и реакционную смесь нагревали при 80°C в теч. ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. После этого оставшийся остаток очищали посредством преп. HPLC с получением соединений **F2**.

#### Пример F2-1

Синтез *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида (**F2-1**)



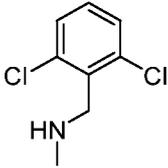
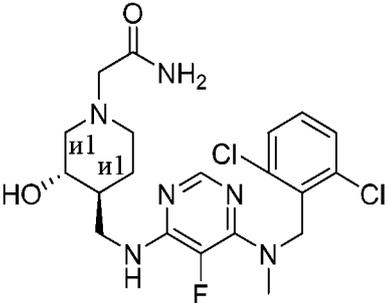
i) DIEA, DMSO, к. т., ii) DIEA, DMSO, 80°C.

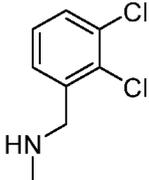
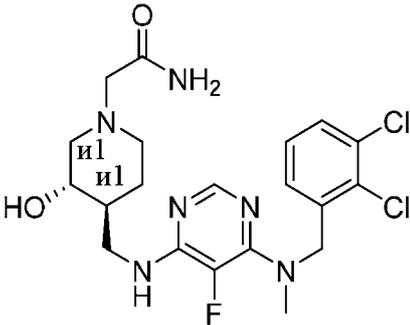
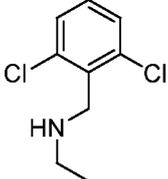
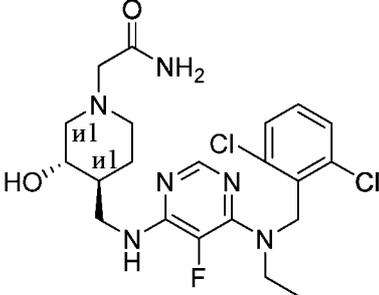
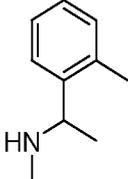
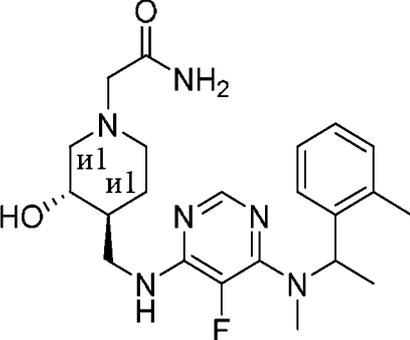
#### Схема F2-1

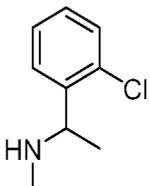
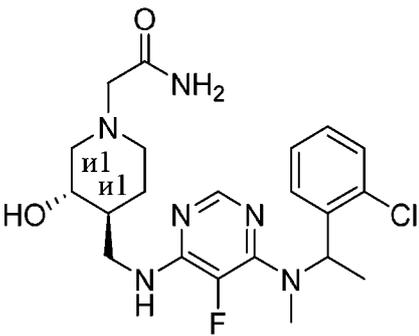
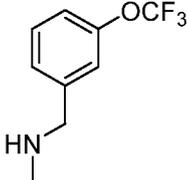
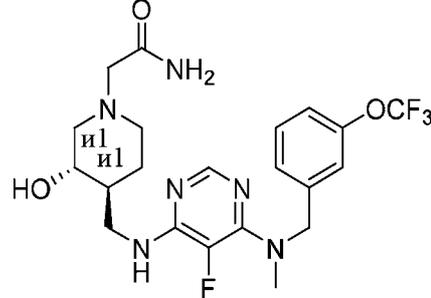
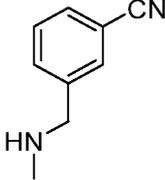
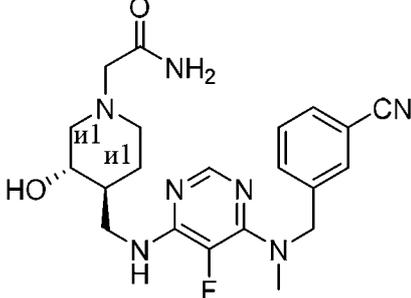
Раствор 4,5,6-трифторпиримидина (160 мМ в DMSO, 1 эквивалент) и DIEA (в чистом виде, 6 эквивалентов) добавляли в раствор *N*-метил-1-(*o*-толил)метанамин-HCl (**A1-41**) (160 мМ в DMSO, 1 эквивалент). Реакционную смесь встряхивали при к. т. в течение 3 ч. После этого добавляли раствор гидрохлорида *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида (**F1-1**) (160 мМ, 1 эквивалент) и DIEA (в чистом виде, 4 эквивалента) в DMSO и реакционную смесь встряхивали при 80°C в теч. ночи. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Последующий анализ и очистка посредством HPLC обеспечивали получение **F2-1** (43%).

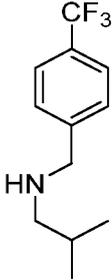
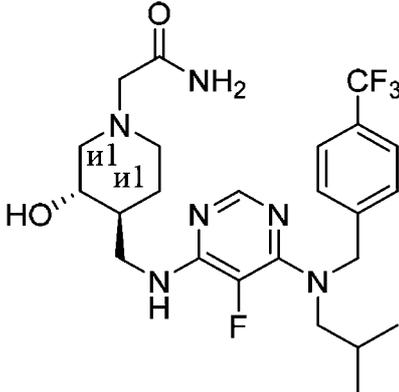
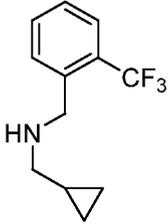
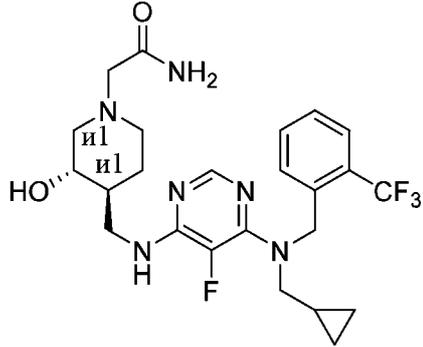
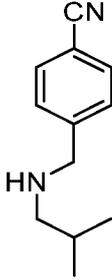
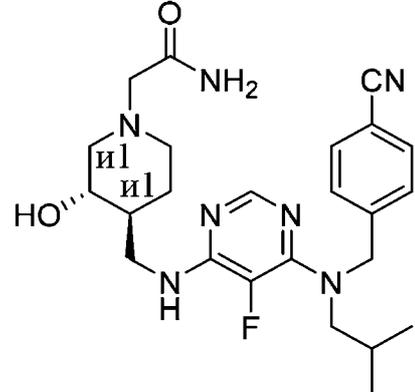
Следующие соединения синтезировали согласно способу **F** с применением указанных исходных материалов (таблица **F**).

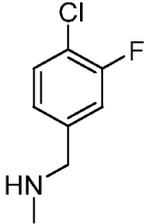
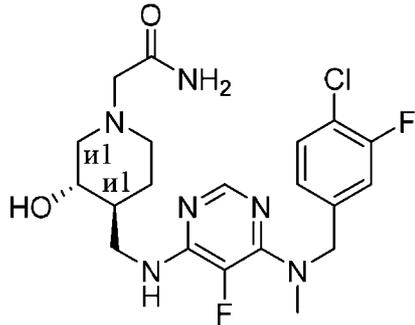
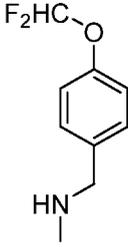
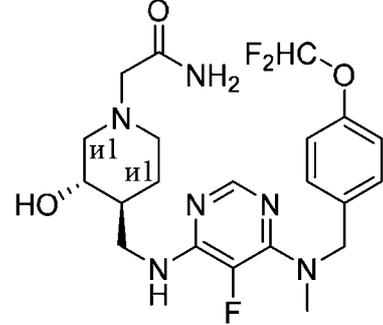
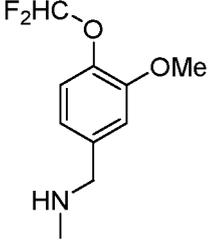
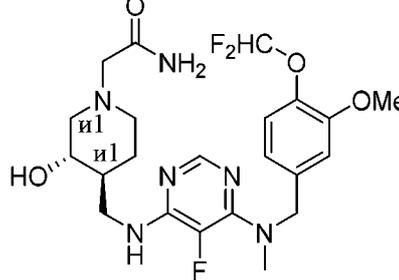
Таблица **F**

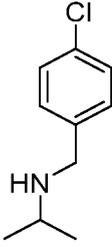
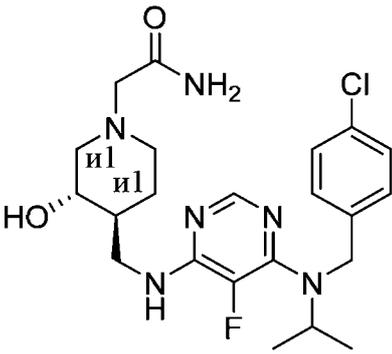
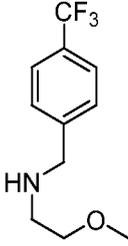
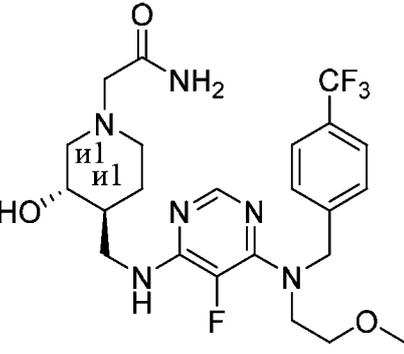
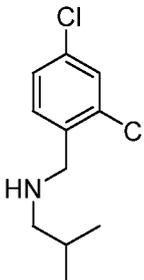
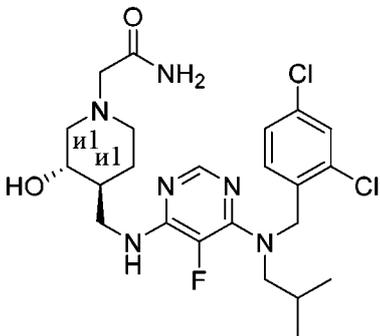
<b>A1</b>	<b>F2</b>
<p data-bbox="268 1429 341 1456"><b>A1-42</b></p>  <p data-bbox="268 1659 549 1731">1-(2,6-Дихлорфенил)-<i>N</i>-метилметанамин</p>	<p data-bbox="608 1429 681 1456"><b>F2-2</b></p>  <p data-bbox="608 1848 1318 1966"><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((2,6-Дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

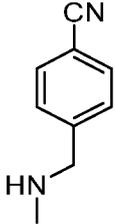
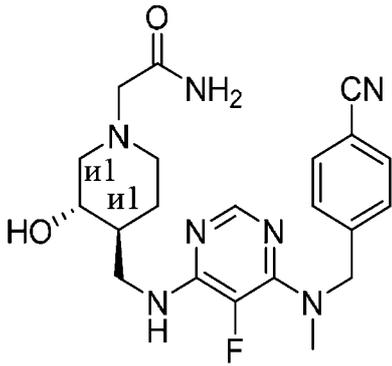
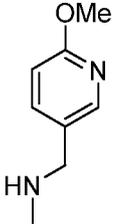
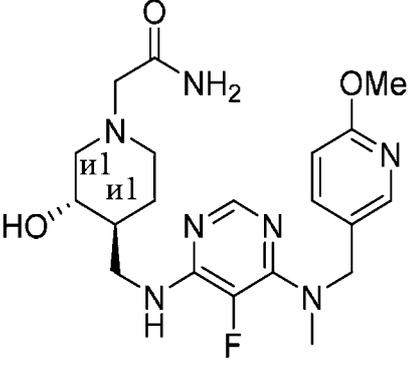
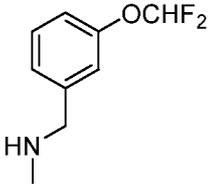
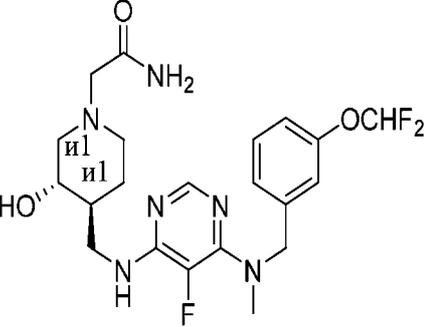
<p><b>A1-43</b></p>  <p>1-(2,3-Дихлорфенил)-<i>N</i>-метилметанамин</p>	<p><b>F2-3</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((2,3-Дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-44</b></p>  <p><i>N</i>-(2,6-Дихлорбензил)этанамин</p>	<p><b>F2-4</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((2,6-Дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-45</b></p>  <p><i>N</i>-Метил-1-(<i>o</i>-толил)этан-1-амин</p>	<p><b>F2-5</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(1-<i>o</i>-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

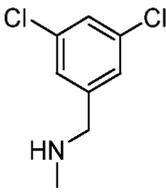
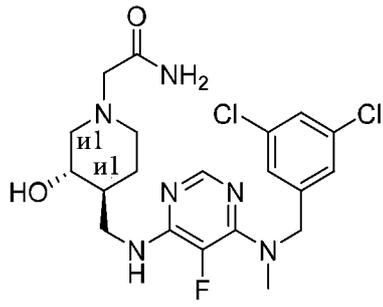
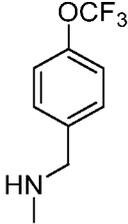
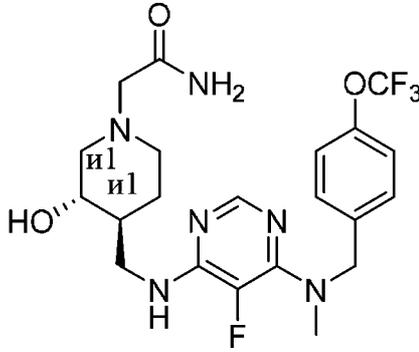
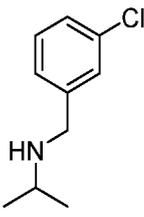
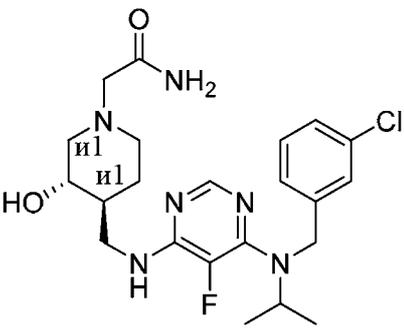
<p><b>A1-46</b></p>  <p>1-(2-Хлорфенил)-<i>N</i>-метилэтан-1-амин</p>	<p><b>F2-6</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((1-(2-Хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-47</b></p>  <p><i>N</i>-Метил-1-(3-(трифторметокси)фенил)метанамиин</p>	<p><b>F2-7</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(3-трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-48</b></p>  <p>3-((Метиламино)метил)бензонитрил</p>	<p><b>F2-8</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3-Цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-49</b></p>  <p>2-Метил-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензил)пропан-1-амин</p>	<p><b>F2-9</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-50</b></p>  <p>1-Циклопропил-<i>N</i>-(2-(трифторметил)бензил)метанамин</p>	<p><b>F2-10</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((Циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-51</b></p>  <p>4-((Изобутиламино)метил)бензонитрил</p>	<p><b>F2-11</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

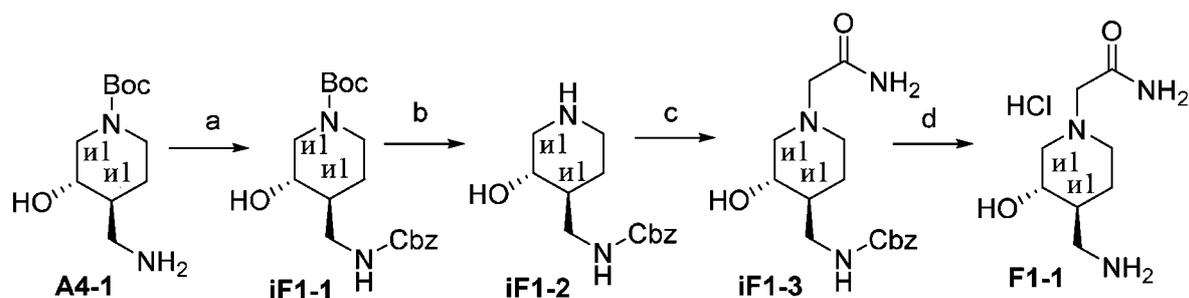
<p><b>A1-52</b></p>  <p>1-(4-Хлор-3-фторфенил)- N-метилметанами́н</p>	<p><b>F2-12</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-53</b></p>  <p>1-(4-(Дифторметокси)фенил)- N-метилметанами́н</p>	<p><b>F2-13</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(Дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-54</b></p>  <p>1-(4-(Дифторметокси)-3-метоксифенил)-N-метилметанами́н</p>	<p><b>F2-14</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-(Дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-55</b></p>  <p><i>N</i>-(4-Хлорбензил)пропан-2-амин</p>	<p><b>F2-15</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-56</b></p>  <p>2-Метокси-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензил)этан-1-амин</p>	<p><b>F2-16</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-57</b></p>  <p><i>N</i>-(2,4-Дихлорбензил)-2-метилпропан-1-амин</p>	<p><b>F2-17</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((2,4-Дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-58</b></p>  <p>4- ((Метиламино)метил)бенз онитрил</p>	<p><b>F2-18</b></p>  <p><i>rac</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((4-Цианобензил)(метил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1- ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-59</b></p>  <p>1-(6-Метоксипиридин-3- ил)-<i>N</i>-метилметанами́н</p>	<p><b>F2-19</b></p>  <p><i>rac</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(((6-метоксипиридин-3- ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3- гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-60</b></p>  <p>1-(3- (Дифторметокси)фенил)- <i>N</i>-метилметанами́н</p>	<p><b>F2-20</b></p>  <p><i>rac</i>-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3-(Дифторметокси)бензил)(метил)амино)- 5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1- ил)ацетамид</p>

<p><b>A1-61</b></p>  <p>1-(3,5-Дихлорфенил)-<i>N</i>-метилметанамин</p>	<p><b>F2-21</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3,5-Дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-62</b></p>  <p><i>N</i>-Метил-1-(4-(трифторметокси)фенил)метанамин</p>	<p><b>F2-22</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-Фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>
<p><b>A1-63</b></p>  <p><i>N</i>-(3-Хлорбензил)пропан-2-амин</p>	<p><b>F2-23</b></p>  <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-((3-Хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид</p>

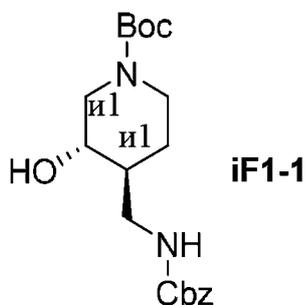
Синтез гидрохлорида *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,



a) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, b) TFA, DCM, c) 2-бромацетамид, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, d) Pd/C, H<sub>2</sub>, HCl.

#### Схема F1-1

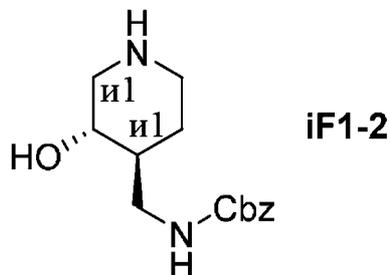
*rac*-*tert*-Бутил-(3*R*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, iF1-1



NaHCO<sub>3</sub> (3,4 г, 40,5 ммоль) и Cbz-Cl (2,7 г, 16,2 ммоль) добавляли в раствор **A4-1** (4,6 г, 13,5 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O (10 мл/3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 16 ч. Добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **iF1-1** в виде бесцветного масла (3,8 г, выход 10,4 ммоль), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 364; наблюдаемое значение MS: 365 ([M+1]<sup>+</sup>).

*rac*-Бензил-(((3*R*,4*R*)-3-гидроксипиперидин-4-ил)метил)карбамат, iF1-2

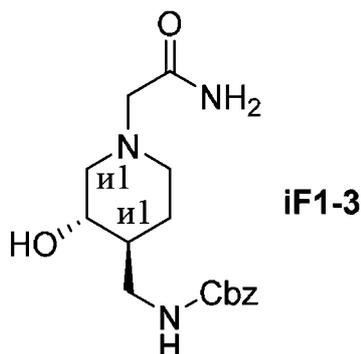


TFA (5 мл) добавляли в раствор **iF1-1** (3,8 г, 10,7 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением **iF1-2** в виде коричневого масла (3,2 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 264; наблюдаемое значение MS: 265 ([M+1]<sup>+</sup>).

*rac*-Бензил-(((3*R*,4*R*)-1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)метил)карбамат, **iF1-3**

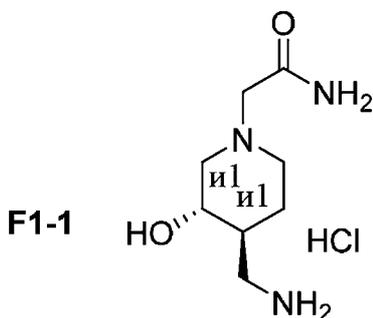
3



$K_2CO_3$  (4,43 г, 32,1 ммоль) и 2-бромацетамид (1,77 г, 12,8 ммоль) добавляли в раствор **iF1-2** (3,21 г, 10,7 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Затем добавляли  $H_2O$  (120 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством HPLC с получением транс-**iF1-3** в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 1,6 ммоль), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS: расчит. значение MS: 321; наблюдаемое значение MS: 322 ( $[M+1]^+$ ).

Гидрохлорид *rac*-2-(((3*R*,4*R*)-4-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида, **F1-1**



$Pd/C$  (10%, 100 мг) добавляли в раствор **iF1-3** (500 г, 1,56 ммоль) в MeOH (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч в атмосфере  $H_2$  (50 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **F1-1** в виде белого твердого вещества (300 мг). Затем твердое вещество перемешивали с HCl в 1,4-диоксане (4 M) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 0,24 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Расчит. значение MS: 187; наблюдаемое значение MS: 188 ( $[M+1]^+$ ).

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*4):  $\delta$  3,85 (s, 2H),  $\delta$  3,70-3,76 (m, 1H),  $\delta$  3,38-3,49 (m, 2H),  $\delta$  3,08-3,13 (m, 1H),  $\delta$  2,96-3,13 (m, 1H),  $\delta$  2,86-2,91 (m, 1H),  $\delta$  2,77-2,83 (m, 1H),  $\delta$  1,95-1,99 (m, 1H),  $\delta$  1,81-1,82 (m, 1H),  $\delta$  1,51-1,62 (m, 1H).

**Аналитические данные**

Пример из патента	$^1\text{H}$ -ЯМР	масса/заряд ряд (M+H) <sup>+</sup>	Хиральное разделение
A7-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,72 – 0,76 (m, 2H), 0,78 – 0,81 (m, 2H), 1,41 – 1,46 (m, 1H), 1,52 – 1,57 (m, 1H), 1,61 – 1,67 (m, 1H), 2,08 – 2,28 (m, 2H), 2,84 – 2,95 (m, 2H), 3,01 – 3,09 (m, 3H), 3,13 (ddd, $J = 14,5, 5,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,33 – 3,36 (m, 1H), 4,14 (ddd, $J = 14,6, 7,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,95 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	497	
A7-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,14 (ddd, $J = 14,6, 7,7, 3,2$ Гц, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,13 (ddd, $J = 14,6, 5,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 0,83 – 0,77 (m, 2H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).	497	Reprosil AMS  (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)
A7-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,14 (ddd, $J = 14,6, 7,6, 3,2$ Гц, 1H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,14 (ddd, $J = 14,6, 5,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 3H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,27 – 2,10 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,84 – 0,77 (m, 2H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).	497	Reprosil AMS  (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)
A7-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 – 0,80 (m, 4H), 1,33 (qd, $J = 12,2, 3,9$ Гц, 3H), 1,80 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 2,18 (td, $J = 11,7, 2,3$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,85 – 2,95 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,80 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 10,5$ Гц, 2H), 7,97 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H).	495	
A7-3-1	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8,79 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 4H).	512	IA (Hex:EtOH = 70:30)

A7-3-2	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8,79 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 4H).	512	IA (Hex:EtOH = 70:30)
A7-4-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,84 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,51-4,38 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,70-2,67 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,73-0,68 (m, 4H).	500	IG ( $\text{CO}_2$ :MeOH = 70:30)
A7-4-2	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,89 (s, 1H), 8,14-8,11 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,54-4,38 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,74-0,72 (s, 4H).	500	IG ( $\text{CO}_2$ :MeOH = 70:30)
A7-5-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,839-7,835 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,51-4,50 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,39-4,38 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,70-2,67 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 4H).	499	IG ( $\text{CO}_2$ :MeOH = 75:25)
A7-5-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,84 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,51-4,38 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,70-2,67 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,73-0,68 (m, 4H).	499	IG ( $\text{CO}_2$ :MeOH = 75:25)
A7-6-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,76-3,81 (dd, $J = 13,6, 4,8$ Гц, 1H), 3,45-3,50 (dd, $J = 14,0, 8,4$ Гц, 1H), 3,07-3,10 (m, 3H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 1H), 2,32 (t, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 0,76-0,79 (m, 2H), 0,66-0,70 (m, 2H).	517	IC (Hex:EtOH = 70:30)

A7-6-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,76-3,81 (dd, $J = 14,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,45-3,51 (dd, $J = 14,0, 8,8$ Гц, 1H), 3,05-3,11 (m, 3H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 1H), 2,32 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 1H), 0,77-0,79 (m, 2H), 0,68-0,70 (m, 2H).	517	IC (Hex:EtOH = 70:30)
A7-7-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,69-0,68 (m, 2H).	549	IA (Hex:IPA:DEA = 70:30:0,2)
A7-7-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H).	549	IA (Hex:IPA:DEA = 70:30:0,2)
A7-7-3	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 11,2, 16,4$ Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H).	549	IG (Hex:IPA:DEA = 80:20:0,2)
A7-7-4	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,02 (dd, $J = 16,4, 20,8$ Гц, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H).	549	IG (Hex:IPA:DEA = 80:20:0,2)
A7-8	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,81 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,55 (ABq, $J = 150,1, 8,1$ Гц, 4H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,55 – 3,51 (m, 5H), 2,93 – 2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,01 – 1,95 (m, 4H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 0,76 – 0,70 (m, 2H), 0,70 – 0,65 (m, 2H).	540	

A7-9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,72 – 0,76 (m, 2H), 0,78 – 0,84 (m, 2H), 1,64 – 1,74 (m, 4H), 2,51 – 2,73 (m, 4H), 2,99 – 3,15 (m, 3H), 3,48 – 3,52 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 5,16 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,76 – 7,94 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).	498	
A7-10	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,67 – 0,75 (m, 2H), 0,76 – 0,83 (m, 2H), 1,60 – 1,76 (m, 4H), 2,56 – 2,72 (m, 4H), 2,90 (dq, $J = 6,7, 3,1$ Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 3,50 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,11 – 5,17 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H).	497	
A7-11	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,80 – 0,88 (m, 2H), 1,60 – 1,77 (m, 4H), 2,55 – 2,74 (m, 4H), 2,91 (tt, $J = 6,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 3,51 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 5,12 – 5,22 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 – 7,79 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H).	498	
A7-12	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 10,66 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 2H), 6,86 – 6,73 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,60 (dd, $J = 20,1, 6,3$ Гц, 2H), 2,90 – 2,76 (m, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 1,90 – 1,61 (m, 4H), 0,80 – 0,57 (m, 4H).	502	
A7-13	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,86 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,59 (dd, $J = 20,1, 6,3$ Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,35 – 2,16 (m, 2H), 1,90 – 1,60 (m, 4H), 0,80 – 0,59 (m, 4H).	502	
A7-14	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,92 – 8,84 (m, 1H), 8,12 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 21,8$ Гц, 2H), 7,01 – 6,86 (m, 1H), 5,00 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,52 (dt, $J = 13,3, 4,7$ Гц, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 3H), 2,70 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,17 (m, 2H), 0,80 – 0,64 (m, 4H).	498	

A7-14-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 2H), 1,44-1,65 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 0,74-0,82 (m, 2H), 0,72-0,74 (m, 2H)	497	ID (Hex:IPA:D EA = 50:50:0,3)
A7-14-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,06-5,11 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 1H), 0,74-0,82 (m, 2H)	497	ID (Hex:IPA:D EA = 50:50:0,3)
A7-15	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7,82 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 73,8$ Гц, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 4H), 6,97 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 1H), 4,96 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,80 – 4,64 (m, 3H), 3,50 (dt, $J = 13,2, 4,6$ Гц, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 4H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 1,69 – 1,46 (m, 3H), 1,45 – 1,12 (m, 2H).	527	
A7-15-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 7,00-6,63 (t, $J = 74$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 6H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H).	527	IG, Hex:EtOH = 70:30
A7-15-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 7,00-6,63 (t, $J = 74$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,79-4,68 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 6H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H).	527	IG, Hex:EtOH = 70:30
A7-16	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,14-1,93 (m, 6H), 1,52-1,30 (m, 2H).	512	

A7-16-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,70 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 3H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,10-3,10 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,19-2,03 (m, 6H), 1,66-1,44 (m, 5H).	512	ID (Hex:EtOH = 70:30)
A7-16-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,93 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,50 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,86-4,83 (m, 3H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,07-3,06 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,69-1,25 (m, 5H).	512	ID (Hex:EtOH = 70:30)
A7-17	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,82 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,50-5,43 (m, 2H), 5,15 (br s, 1H), 4,88 (dd, $J=22,8, 16,0$ Гц, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 2H), 0,76 (s, 2H).	499	
A7-17-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,83 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,44 (br s, 1H), 5,17 (br s, 1H), 4,88 (dd, $J=21,2$ и $16,0$ Гц, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 3H), 0,90-0,88 (m, 2H), 0,77 (s, 2H).	499	IC (CO <sub>2</sub> :MeOH :DEA = 70:30:0,3)
A7-17-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,83 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,94 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 5,44 (br s, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,88 (dd, $J=19,6$ и $16,0$ Гц, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 3H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 2H), 0,77 (s, 2H).	499	IC (CO <sub>2</sub> :MeOH :DEA = 70:30:0,3)
A7-18	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,76 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 5,49-5,41 (m, 2H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 3H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 6H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 2H).	513	

A7-18-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,77 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,43 (br s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,26-2,06 (m, 6H), 1,66-1,39 (m, 4H)	513	ID (Hex:IPA:D EA = 40:60:0,3)
A7-18-2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,77 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 5,43 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,26-2,06 (m, 6H), 1,66-1,39 (m, 4H)	513	ID (Hex:IPA:D EA = 40:60:0,3)
A7-19	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,84 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 6H).	442	
A7-19-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,84 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Гц, 6H)	442	IG (Hex:etOH = 60:40)
A7-19-2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,84 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Гц, 6H)	442	IG (Hex:etOH = 60:40)
A7-20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,60 (dd, J = 13,6, 4,8 Гц, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,13 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 3,00-2,96 (m, 3H), 2,82 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,99 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 2H).	471	
A7-20-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,73 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,51 (dd, J = 14,0, 5,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 3,04 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,91 - 2,88 (m, 3H), 2,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 1,65 - 1,63 (m, 1H), 1,41 - 1,38 (m, 2H)	471	IE (Hex:EtOH = 60:40)

A7-20-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,73 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,51 (dd, $J = 13,6, 4,8$ Гц, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 3,6$ Гц, 3H), 2,91 - 2,87 (m, 3H), 2,73 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 2H).	471	IE (Hex:EtOH = 60:40)
A7-21	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,71 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,51 (dd, $J = 13,2, 4,8$ Гц, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,89 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	485	
A7-21-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,71 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,51 (dd, $J = 13,6, 5,2$ Гц, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 1,89 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	485	ID (Hex:IPA:DEA) = 50:50:0,3
A7-21-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,71 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,51 (dd, $J = 14,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H)	485	ID (Hex:IPA:DEA) = 50:50:0,3
A7-22	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 3H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,84-0,74 (m, 4H).	515	
A7-22-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 6,93 (br s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,74-0,73 (m, 2H)	515	ID (Hex:EtOH:DEA) = 80:20:0,3

A7-22-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 6,93 (br s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 4H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,74-0,73 (m, 2H)	515	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0,3)
A7-23	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,61 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 4H), 2,86 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,22-2,01 (m, 6H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 1H).	512	ID (Hex:IPA = 50:50)
A7-23-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): 8,60 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 H), 5,57 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,11-4,97 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,81-4,77 (m, 1 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 3,31-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 4 H), 2,86 (d, $J = 11,2$ Гц, 1 H), 2,22-2,01 (m, 6 H), 1,71-1,66 (m, 2 H), 1,57-1,49 (m, 2 H), 1,44-1,41 (m, 1 H)	512	ID (Hex:IPA = 50:50)
A7-23-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 8,60 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 H), 5,57 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,11-4,97 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,81-4,77 (m, 1 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 3,31-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 4 H), 2,86 (d, $J = 11,2$ Гц, 1 H), 2,22-2,01 (m, 6 H), 1,71-1,66 (m, 2 H), 1,57-1,49 (m, 2 H), 1,44-1,41 (m, 1 H)	512	ID (Hex:IPA = 50:50)
A7-24	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,81 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,22-2,03 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 2H).	512	
A7-24-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,81 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,57 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,85 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,59-1,40 (m, 2H).	512	IG (Hex:EtOH = 40:60)

A7-24-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,54 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,31 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H).	512	IG (Hex:EtOH = 40:60)
A7-25	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,57 (s, 1H), 7,94 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,63 (t, $J=55,6$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,88 (dd, $J=14,8, 23,2$ Гц, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,75-0,74 (m, 2H).	480	
A7-25-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8,44 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,62-0,60 (m, 2H)	480	AD (Hex:EtOH:DEA = 60:40:0,3)
A7-25-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8,44 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,74 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,83-2,82 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,62-0,60 (m, 2H)	480	AD (Hex:EtOH:DEA = 60:40:0,3)
A7-26	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,52-7,31 (m, 3H), 6,96 (br s, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,91-4,81 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 4H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,24 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).	503	
A7-26-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): 7,92 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,47 (br s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,87 (dd, $J=22,0, 16,8$ Гц, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 1H), 1,24 (t, $J=6,8$ Гц, 3H)	503	ID (Hex:EtOH:DEA = 80:20:0,3)

A7-26-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): 7,92 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,87 (dd, $J=22,0$ , 17,2 Гц, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,24 (t, $J=6,8$ Гц, 3H)	503	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0,3)
A7-27	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,99-4,87 (m, 3H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 8,4$ Гц, 3H).	486	
A7-27-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,97 (br s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,00-4,87 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 4H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,25 (t, $J=6,8$ Гц, 3H)	486	IE (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
A7-27-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,97 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 5,00-4,87 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,25 (t, $J=6,8$ Гц, 3H)	486	IE (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
A7-28	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 0,62 – 0,81 (m, 4H), 1,28 (dd, $J = 12,4$ , 8,5 Гц, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,84 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,93 (t, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,79 – 2,89 (m, 3H), 2,90 – 2,99 (m, 1H), 3,53 (dt, $J = 13,4$ , 4,7 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,79 – 7,87 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H).	498	
A7-28-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,65 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,90 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,14 (ddd, $J = 14,7$ , 7,8, 3,2 Гц, 1H), 3,34 (dt, $J = 10,0$ , 4,9 Гц, 1H), 3,14 (ddd, $J = 14,6$ , 5,8, 2,8 Гц, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 3H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 2H), 0,88 – 0,80 (m, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).	498	Reprosil AMS  (метанол:С O <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)

A7-28-2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,65 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 4,14 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 7,7, 3,2 Гц, 1H), 3,34 (tt, <i>J</i> = 9,8, 4,0 Гц, 1H), 3,14 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 5,7, 2,7 Гц, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 3H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,68 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 0,89 – 0,81 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H).	498	Reprosil AMS  (метанол:С O <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)
A7-29	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (brs, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,87 (dd, <i>J</i> = 16,0, 31,2 Гц, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,01 (t, <i>J</i> = 18,8 Гц, 3H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 2H), 0,75-0,74 (m, 2H).	494	
A7-29-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,56 (s, 1 H), 7,95-7,94 (m, 1 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 6,95 (br, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,08 (s, 1H), 4,87 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 15,6 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 30,4 Гц, 2 H), 4,18-4,11 (m, 1 H), 3,36-3,31 (m, 1 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 2,92-2,86 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 2,01 (t, <i>J</i> = 18,4 Гц), 1,63-1,55 (m, 2 H), 1,46-1,41 (m, 1 H), 0,84-0,81 (m, 2 H), 0,75-0,74 (m, 2 H)	494	ID (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)
A7-29-2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,56 (s, 1 H), 7,95-7,94 (m, 1 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 6,95 (br, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,08 (s, 1H), 4,87 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 15,6 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 30,4 Гц, 2 H), 4,18-4,11 (m, 1 H), 3,36-3,31 (m, 1 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 2,92-2,86 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 2,01 (t, <i>J</i> = 18,4 Гц), 1,63-1,55 (m, 2 H), 1,46-1,41 (m, 1 H), 0,84-0,81 (m, 2 H), 0,75-0,74 (m, 2 H)	494	ID (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)
A7-30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,42 (m, 1H), 1,53 (ddd, <i>J</i> = 24,6, 12,2, 4,0 Гц, 2H), 2,13 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,20 (td, <i>J</i> = 11,4, 3,0 Гц, 1H), 2,86 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,03 – 3,08 (m, 1H), 3,11 (ddd, <i>J</i> = 14,7, 5,7, 2,7 Гц, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,67 – 3,97 (m, 2H), 4,13 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 7,8, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,73 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,85 – 5,10 (m, 3H), 5,43 (brs, 1H), 5,55 (brs, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	503	

A7-31	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,34 – 1,67 (m, 3H), 2,12 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,18 (td, <i>J</i> = 11,5, 2,9 Гц, 1H), 2,33 – 2,63 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 3,02 – 3,07 (m, 1H), 3,11 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 5,5, 2,8 Гц, 1H), 3,32 (tt, <i>J</i> = 9,8, 3,8 Гц, 1H), 4,10 (ddd, <i>J</i> = 14,3, 7,6, 3,3 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,95 – 5,22 (m, 3H), 5,48 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,65 (brd, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 6,90 (brd, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H).	529	
A7-32	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,35 – 1,65 (m, 4H), 2,08 – 2,37 (m, 4H), 2,73 (dq, <i>J</i> = 12,8, 6,6 Гц, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,03 – 3,07 (m, 1H), 3,10 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 5,6, 2,7 Гц, 1H), 3,32 (td, <i>J</i> = 9,9, 4,4 Гц, 1H), 4,11 (dtd, <i>J</i> = 13,3, 7,6, 6,3, 3,1 Гц, 1H), 4,37 (ddd, <i>J</i> = 16,7, 9,4, 7,3 Гц, 1H), 4,71 (p, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 5,01 (brs, 1H), 5,37 – 5,63 (m, 2H), 6,90 (brs, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H).	529	
A7-33	ND	496	
A7-34	ND	495	
A7-35	ND	482	
A7-36	ND	438	
A7-37	ND	484	
A7-38	ND	480	

A7-39	ND	481	
A7-40	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,69 – 0,75 (m, 2H), 0,76 – 0,84 (m, 2H), 1,40 – 1,45 (m, 2H), 1,58 – 1,63 (m, 1H), 1,91 (t, $J = 18,1$ Гц, 3H), 2,08 – 2,26 (m, 2H), 2,89 (dt, $J = 10,0$ , 5,1 Гц, 2H), 3,00 – 3,17 (m, 4H), 3,34 (dt, $J = 10,3$ , 5,0 Гц, 1H), 4,15 (ddd, $J = 14,4$ , 7,6, 3,1 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	493	
A7-41	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,69 (s, 2H), 0,92 (s, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,41 – 1,48 (m, 1H), 1,50 – 1,64 (m, 2H), 2,14 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,21 (td, $J = 11,3$ , 3,4 Гц, 1H), 2,88 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,13 (ddd, $J = 14,6$ , 5,7, 2,6 Гц, 1H), 3,36 (td, $J = 9,8$ , 4,2 Гц, 1H), 4,13 (ddd, $J = 14,6$ , 7,6, 3,2 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,07 (brt, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,70 (brs, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H).	511	
A7-42	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,78 – 0,86 (m, 2H), 1,38 – 1,46 (m, 2H), 2,14 – 2,21 (m, 2H), 2,82 – 2,92 (m, 2H), 3,04 – 3,21 (m, 4H), 3,31 – 3,37 (m, 1H), 4,11 – 4,18 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,49 (t, $J = 73,4$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H).	513	
A7-43	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,69 – 0,75 (m, 2H), 0,76 – 0,81 (m, 2H), 1,42 – 2,45 (m, 2H), 1,59 – 1,63 (m, 1H), 2,07 – 2,27 (m, 2H), 2,87 (dt, $J = 6,7$ , 3,3 Гц, 2H), 2,99 – 3,19 (m, 4H), 3,32 – 3,36 (m, 1H), 4,10 – 4,19 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,49 (t, $J = 74,0$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	495	
A7-44	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 0,62 – 0,79 (m, 4H), 1,44 – 1,61 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 13,9$ Гц, 2H), 2,07 – 2,20 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,90 (dq, $J = 6,4$ , 3,2 Гц, 1H), 3,46 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).	524	

A7-45	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,81 – 0,88 (m, 2H), 1,47 – 1,69 (m, 4H), 2,48 – 2,61 (m, 4H), 2,92 (ddt, <i>J</i> = 10,5, 6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,33 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,97 – 5,03 (m, 1H), 5,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H).	512	
A7-46	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,60 – 0,80 (m, 4H), 1,31 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (brd, <i>J</i> = 13,4 Гц, 2H), 2,16 (td, <i>J</i> = 11,8, 2,3 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (brd, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 2,98 (s, 2H), 3,38 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H).	475	
A7-47	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0,67 (m, 4H), 1,17 – 1,31 (m, 2H), 1,50 – 1,66 (m, 4H), 1,98 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,78 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 3H), 3,21 (t, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,87 – 6,97 (m, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H).	441	
A7-48	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0,60 – 0,80 (m, 4H), 0,92 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2H), 1,46 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,39 – 2,48 (m, 2H), 2,82 (d, <i>J</i> = 16,1 Гц, 1H), 2,85 – 2,97 (m, 2H), 3,23 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,06 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	495	
A7-49	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,71 – 0,78 (m, 2H), 0,77 – 0,81 (m, 2H), 1,34 – 1,46 (m, 2H), 1,52 – 1,57 (m, 1H), 1,78 (tt, <i>J</i> = 12,6, 6,4 Гц, 1H), 2,28 (t, <i>J</i> = 10,2 Гц, 2H), 2,82 – 3,20 (m, 6H), 3,67 – 3,82 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H).	497	
A7-50	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,68 – 0,75 (m, 2H), 0,75 – 0,84 (m, 2H), 1,75 (td, <i>J</i> = 13,5, 3,9 Гц, 2H), 2,00 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 2H), 2,52 (td, <i>J</i> = 12,2, 2,2 Гц, 2H), 2,89 – 2,94 (M, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,11 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H).	506	

A7-51	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,72 – 0,76 (m, 2H), 0,78 – 0,82 (m, 2H), 1,61 – 1,66 (m, 4H), 2,53 – 2,57 (m, 4H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H).	511	
A7-52	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 0,73 (d, $J = 5,4$ Гц, 4H), 1,42 (t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 2,39 (ddt, $J = 18,6, 12,7, 6,3$ Гц, 4H), 2,82 (s, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,25 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,93 (bs, 3H), 6,88 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 20,3$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 8,89 (s, 1H).	512	
A7-53	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (brd, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,16 (td, $J = 11,7, 2,3$ Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,90 (brd, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,98 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H).	475	
A7-54	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,73 (d, $J = 3,7$ Гц, 2H), 0,80 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,43 (dd, $J = 22,5, 6,8$ Гц, 3H), 2,17 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,20 – 2,29 (m, 1H), 2,85 – 2,96 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,07 – 3,19 (m, 2H), 3,34 (td, $J = 10,1, 4,4$ Гц, 1H), 4,15 (ddd, $J = 14,5, 7,5, 3,2$ Гц, 2H), 4,78 – 4,93 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	595	
A7-54-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,64 (bs, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,52 (dt, $J = 13,3, 4,7$ Гц, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 4H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,35 – 1,19 (m, 1H), 0,78 – 0,61 (m, 4H).	595	Reprosil AMS (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 30:70:0,2)
A7-54-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,63 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,52 (dt, $J = 13,1, 4,6$ Гц, 1H), 2,95 – 2,79 (m, 4H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,34 – 1,19 (m, 2H), 0,78 – 0,62 (m, 4H).	595	Reprosil AMS (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 30:70:0,2)

A7-55''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,77 – 0,83 (m, 2H), 1,18 – 1,24 (m, 6H), 1,40 – 1,48 (m, 2H), 1,62 – 1,69 (m, 1H), 2,08 (t, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 2,14 – 2,24 (m, 1H), 2,80 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 1H), 2,90 (dd, <i>J</i> = 6,9, 3,8 Гц, 1H), 3,03 – 3,18 (m, 2H), 3,27 – 3,33 (m, 1H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 14,4, 7,7 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H).	525	
A7-56	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0,61 – 0,78 (m, 4H), 1,26 (qd, <i>J</i> = 12,2, 4,0 Гц, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 1,84 (t, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 1,93 (t, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 2,64 – 2,74 (m, 1H), 2,84 (dd, <i>J</i> = 19,2, 3,5 Гц, 3H), 3,17 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,53 (dt, <i>J</i> = 13,2, 4,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 6,94 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 2H), 7,19 – 7,30 (m, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	513	
A7-57''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,18 – 1,27 (m, 9H), 1,40 – 1,46 (m, 2H), 1,62 – 1,67 (m, 1H), 2,07 (t, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 2,14 – 2,23 (m, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,01 – 3,17 (m, 2H), 3,26 – 3,34 (m, 1H), 3,46 – 3,64 (m, 2H), 4,12 (ddd, <i>J</i> = 14,5, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,16 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	513	
A7-58	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 2H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 2H), 2,33 – 2,08 (m, 3H), 1,51 – 1,40 (m, 3H), 0,84 – 0,77 (m, ), 0,76 – 0,69 (m, 2H).	527	
A7-59	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,91 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 6,74 (brd, <i>J</i> = 8,5 Гц, 0,5H), 6,17 (m, 1,5H), 5,52 (dd, <i>J</i> = 34,4, 11,0 Гц, 0,5H), 5,05 (brs, 1H), 4,93 – 4,63 (m, 2H), 4,30 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 0,5H), 4,11 (m, 1H), 3,65 – 3,27 (m, 3H), 3,24 – 2,70 (m, 2,5H), 2,65 – 2,23 (m, 1,5H), 1,90 – 1,39 (m, 4H), 1,20 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H).	510	

A7-60	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,41 (m, 1H), 1,47 – 1,66 (m, 2H), 2,13 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,19 (td, J = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,02 – 3,07 (m, 1H), 3,11 (ddd, J = 14,6, 5,7, 2,6 Гц, 1H), 3,32 (brt, J = 8,6 Гц, 1H), 4,13 (ddd, J = 14,6, 7,7, 3,2 Гц, 1H), 4,72 – 4,93 (m, 2H), 5,01 (brt, J = 8,1 Гц, 1H), 5,61 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,94 (d, J = 1,6 Гц, 1H).	474	
A7-61	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,93 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,83 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 4,14 (ddd, J = 14,6, 7,7, 3,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,05 (d, J = 14,3 Гц, 3H), 2,95 (dq, J = 6,3, 3,0 Гц, 1H), 2,88 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 1,66 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,81 – 0,74 (m, 2H), 0,74 – 0,69 (m, 2H).	527	
A7-62	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,58 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,6 Гц, 0,5H), 7,90 (d, J = 1,6 Гц, 0,5H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,98 (brs, 1H), 4,92 – 4,72 (m, 2H), 4,08 (ddt, J = 14,4, 7,1, 3,4 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 0,5H), 3,31 (m, 0,5H), 3,21 (m, 0,5H), 3,14-2,97 (m, 1,5H), 2,88 (m, 0,5H), 2,69(m, 0,5H), 2,20 (td, J = 11,1, 3,7 Гц, 0,5H), 2,12 (t, J = 10,3 Гц, 0,5H), 1,87 – 1,28 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,0 Гц, 3H).	562	
A7-63	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,62 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 11,6, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,91 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,09 (ddd, J = 14,8, 7,5, 3,7 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,41 (m, 0,5H), 3,32 (m, 0,5H), 3,22 (m, 0,5H), 3,16 – 2,99 (m, 2H), 2,91 (m, 1,5H), 2,70 (m, 0,5H), 2,21 (td, J = 11,1, 3,8 Гц, 0,5H), 2,13 (t, J = 10,3 Гц, 0,5H), 1,84 – 1,44 (m, 3,5H), 0,88 – 0,65 (m, 4H).	574	
A7-64	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,71 – 0,78 (m, 2H), 0,77 – 0,81 (m, 2H), 1,34 – 1,46 (m, 2H), 1,52 – 1,57 (m, 1H), 1,78 (tt, J = 12,6, 6,4 Гц, 1H), 2,28 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,82 – 3,20 (m, 6H), 3,67 – 3,82 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 1,3 Гц, 1H).	511	

A7-65	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 – 0,76 (m, 2H), 0,77 – 0,84 (m, 2H), 1,37 – 1,57 (m, 3H), 2,18 – 2,38 (m, 1H), 2,51 – 2,74 (m, 1H), 2,82 – 2,88 (m, 2H), 2,99 – 3,29 (m, 5H), 3,36 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 3,78 – 3,94 (m, 1H), 3,99 (ddd, $J = 11,5, 7,4, 4,1$ Гц, 1H), 4,13 (dd, $J = 14,7, 7,6$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,95 (dd, $J = 2,6, 1,4$ Гц, 1H).	527	
A7-66-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,36 – 1,46 (m, 2H), 1,59 – 1,69 (m, 1H), 2,22 (t, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,65 (td, $J = 11,4, 2,9$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,00 – 3,15 (m, 3H), 3,22 (dd, $J = 7,9, 4,0$ Гц, 3H), 3,54 (td, $J = 14,5, 7,3$ Гц, 2H), 3,80 – 3,87 (m, 2H), 3,95 – 4,03 (m, 1H), 4,13 (ddd, $J = 14,7, 7,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H).	515	Lux C2 (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)
A7-66-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,37 – 1,46 (m, 2H), 1,60 – 1,66 (m, 1H), 2,29 – 2,40 (m, 1H), 2,56 (t, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 3,01 – 3,25 (m, 5H), 3,34 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,46 – 3,63 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,94 – 4,04 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 12,5, 7,7$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).	515	Lux C2 (MeOH:CO <sub>2</sub> :NH <sub>3</sub> = 35:65:0,2)
A7-67''	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,35 – 1,65 (m, 2H), 1,82 – 2,05 (m, 2H), 2,11 – 2,55 (m, 2H), 2,67 – 3,06 (m, 3H), 3,10 (dd, $J = 14,5, 5,8$ Гц, 1H), 3,25 – 3,47 (m, 2H), 3,48 – 3,74 (m, 3H), 3,84 (dt, $J = 10,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,14 (dd, $J = 14,7, 7,5$ Гц, 1H), 4,75 – 4,98 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,93 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H).	529	
A7-68	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 – 0,74 (m, 2H), 0,75 – 0,83 (m, 2H), 1,50 – 1,69 (m, 2H), 1,70 – 1,76 (m, 2H), 2,63 – 2,77 (m, 3H), 2,90 (dq, $J = 6,7, 3,0$ Гц, 1H), 2,98 (t, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,24 (dd, $J = 7,6, 3,9$ Гц, 2H), 3,49 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Гц, 2H), 3,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J = 11,2, 7,7$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,13 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H).	527	

A7-69''	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,78 – 0,86 (m, 2H), 1,41 – 1,65 (m, 3H), 2,07 – 2,29 (m, 2H), 2,91 (dq, $J = 6,5, 3,0$ Гц, 2H), 2,98 – 3,22 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 4,15 (ddd, $J = 14,6, 7,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,95 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H).	499	
A7-70	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,69 – 0,75 (m, 2H), 0,77 – 0,82 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 2,57 – 2,68 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,41 (dd, $J = 6,9, 3,7$ Гц, 2H), 3,90 (dd, $J = 11,3, 4,1$ Гц, 1H), 4,01 (dd, $J = 11,3, 7,1$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	541	
A7-71	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,30 – 2,97 (m, 3H), 2,89 (m, 1,5H), 2,81 (m, 0,5H), 2,71 (d, $J = 8,3$ Гц, 0,5H), 2,64 (d, $J = 8,3$ Гц, 0,5H), 2,38 (m, 0,5H), 2,24 (m, 1,5H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 4H), 0,92 – 0,64 (m, 5H).	581	
A7-72	ND	497	
A7-73	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,24 – 1,45 (m, 3H), 2,07 – 2,27 (m, 2H), 2,86 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,96 – 3,15 (m, 5H), 3,32 (td, $J = 9,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,56 (q, $J = 7,2, 6,5$ Гц, 2H), 3,99 – 4,08 (m, 2H), 4,16 (ddd, $J = 14,5, 7,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,23 – 4,34 (m, 2H), 4,78 (d, $J = 10,1$ Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).	527	
A7-74	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,77 – 0,83 (m, 2H), 1,36 – 1,80 (m, 3H), 2,10 – 2,26 (m, 2H), 2,84 – 2,92 (m, 2H), 3,01 – 3,16 (m, 4H), 3,35 (td, $J = 10,0, 4,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (ddd, $J = 14,4, 7,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,79 – 4,84 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	509	

A7-75	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,70 – 0,76 (m, 2H), 0,77 – 0,83 (m, 2H), 1,52 – 1,65 (m, 3H), 2,10 – 2,27 (m, 2H), 2,82 – 2,94 (m, 2H), 3,00 – 3,17 (m, 4H), 3,34 (dt, <i>J</i> = 10,1, 5,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 7,6, 3,2 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 – 7,25 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 0,7 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H).	527	
A7-76	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,71 – 0,77 (m, 2H), 0,77 – 0,84 (m, 2H), 1,40 – 1,52 (m, 3H), 2,10– 2,24 (m, 2H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 6,8, 3,5 Гц, 2H), 3,00 – 3,22 (m, 4H), 3,36 (br s, 1H), 4,09 – 4,21 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,47 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,28 – 7,54 (m, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H).	513	
A7-77	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,20 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 2,13 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,71 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,01 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 2H), 3,02 – 3,15 (m, 2H), 3,34 (td, <i>J</i> = 10,0, 4,4 Гц, 1H), 3,46 – 3,63 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,73 – 4,88 (m, 2H), 4,98 (brt, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 5,53 (brd, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1H), 6,43 – 6,49 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 3H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H).	483	
A7-78	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,21 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,48 – 1,66 (m, 2H), 2,13 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,20 (td, <i>J</i> = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 2,86 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 3,00 – 3,03 (s, 2H), 3,03 – 3,08 (m, 1H), 3,11 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 5,7, 2,6 Гц, 1H), 3,34 (td, <i>J</i> = 9,8, 4,2 Гц, 1H), 3,53 (dtd, <i>J</i> = 16,4, 7,3, 1,9 Гц, 2H), 4,12 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 7,7, 3,2 Гц, 1H), 4,72 – 4,93 (m, 2H), 5,00 (brt, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (brs, 1H), 5,66 (brs, 1H), 6,91 (brs, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	442	
A7-79	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,21 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 2,04 – 2,28 (m, 2H), 2,87 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,98 – 3,17 (m, 4H), 3,34 (td, <i>J</i> = 9,9, 4,3 Гц, 2H), 3,48 – 3,62 (m, 3H), 3,97 (t, <i>J</i> = 13,3 Гц, 2H), 4,15 (ddd, <i>J</i> = 14,6, 7,6, 3,1 Гц, 2H), 4,74 – 4,88 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H).	497	

A7-80	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,67 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,86 (dt, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (tt, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,76 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,50 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H).	548	
A7-81	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,69 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,88 (ddd, $J = 13,3, 9,9, 3,7$ Гц, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,71 – 2,92 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,46 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,72 (s, 1H).	549	
A7-82	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,90 (td, $J = 10,6, 5,3$ Гц, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,13 (brm, 1H), 5,54 (brs, 1H), 7,00 (brs, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H).	549	
A7-83	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,62 – 0,70 (m, 2H), 0,72 – 0,79 (m, 2H), 1,84 – 1,96 (m, 2H), 2,48 – 2,61 (m, 4H), 2,76 – 2,87 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H).	562	
A7-84	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,65 – 0,71 (m, 2H), 0,74 – 0,80 (m, 2H), 1,76 – 1,91 (m, 3H), 2,33 (dd, $J = 13,3, 3,5$ Гц, 2H), 2,42 – 2,55 (m, 2H), 2,74 (ddd, $J = 10,8, 6,5, 3,5$ Гц, 1H), 2,87 (tt, $J = 6,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 3,76 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,32 – 5,41 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	547	
A7-85	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,64 – 0,71 (m, 2H), 0,72 – 0,80 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 13,6, 9,9, 3,7$ Гц, 2H), 2,19 – 2,40 (m, 4H), 2,77 (dt, $J = 10,1, 4,4$ Гц, 2H), 2,86 (dq, $J = 6,7, 3,0$ Гц, 1H), 2,97 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H).	548	

A7-86	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,70 - 0,76 (m, 2H), 0,77 - 0,83 (m, 2H), 1,38 - 1,68 (m, 3H), 2,07 - 2,28 (m, 2H), 2,82 - 2,94 (m, 2H), 3,01 - 3,18 (m, 4H), 3,34 (dt, $J = 10,0, 5,0$ Гц, 1H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 4,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,46 (dd, $J = 2,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,87 - 7,93 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	495	
A7-87	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 0,68 - 0,75 (m, 2H), 0,77 - 0,81 (m, 2H), 1,35 - 1,46 (m, 4H), 1,88 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 3,74 - 3,96 (m, 3H), 4,86 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H).	511	
B4-1-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,89 (br s, 1H), 5,67-5,63 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,23 (br s, 1H), 3,01 (dd, $J = 28,8, 16,4$ Гц, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,69 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,79-0,69 (m, 4H).	511	IF ( $\text{CO}_2$ :EtOH: DEA = 60:40:0,3)
B4-1-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,87 (br s, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,00 (dd, $J = 28,4, 16,4$ Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,68 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,79-0,69 (m, 4H).	511	IF ( $\text{CO}_2$ :EtOH: DEA = 60:40:0,3)
B4-1-2-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,73 (br s, 1H), 5,62-5,55 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 4H), 0,77-0,69 (m, 4H).	511	ID ( $\text{CO}_2$ :EtOH = 60:40)
B4-1-2-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,62-5,59 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 4H), 0,77-0,69 (m, 4H).	511	ID ( $\text{CO}_2$ :EtOH = 60:40)

B4-2-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,83 (d, $J = 0,8$ Гц, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,66-3,57 (m, 2 H), 3,06-3,03 (m, 2 H), 2,93-2,90 (m, 1 H), 2,79-2,76 (m, 1 H), 2,69-2,66 (m, 1 H), 2,41-2,32 (m, 2 H), 1,77-1,72 (m, 1 H), 1,38-1,29 (m, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,80-0,79 (m, 2 H), 0,71-0,70 (m, 2 H).	511	IA (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
B4-2-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 7,85 (d, $J = 0,8$ Гц, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 3,07-3,03 (m, 2 H), 2,94-2,91 (m, 1 H), 2,79-2,75 (m, 1 H), 2,68-2,65 (m, 1 H), 2,40-2,28 (m, 2 H), 1,77-1,76 (m, 1 H), 1,38-1,30 (m, 2 H), 0,95 (s, 3 H), 0,82-0,79 (m, 2 H), 0,74-0,72 (m, 2 H).	511	IA (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
C4-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,50-5,55 (m, 2H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,02-3,13 (dd, $J = 26,8, 16,4$ Гц, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,29-2,33 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 0,77-0,82 (m, 2H), 0,73-0,75 (m, 2H).	527	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
C4-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,52 (s, 1), 5,08 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,06-3,17 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,32-2,36 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 2H), 0,81-0,92 (m, 2H), 0,71-0,81 (m, 2H).	527	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
C4-2-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,53-5,56 (m, 2H), 5,20 (br, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,84-4,93 (dd, $J = 20,0, 16,8$ Гц, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,98-4,04 (dd, $J = 14,8, 7,2$ Гц, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,02-3,13 (dd, $J = 27,2, 16,4$ Гц, 2H), 2,93-2,97 (m, 1H), 2,56-2,64 (dd, $J = 20,4, 12,4$ Гц, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,23-1,27 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	583	IG (Hex:EtOH = 60:40)
C4-2-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,53-5,57 (m, 2H), 5,21 (br, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 4,83-4,93 (dd, $J = 20,0, 16,4$ Гц, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,98-4,04 (dd, $J = 14,8, 7,2$ Гц, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,53-3,58 (dd, $J = 13,6, 6,8$ Гц, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,02-3,13 (dd, $J = 26,8, 16,4$ Гц, 2H), 2,93-2,97 (m, 1H), 2,56-2,64 (dd, $J = 20,0, 10,4$ Гц, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,23-1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	583	IG (Hex:EtOH = 60:40)

D5-1-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,98 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,84 (dd, $J = 22,0, 16,0$ Гц, 2H), 3,74 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,35 (brs, 1H), 3,15 (dd, $J = 14,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	501	IG (Hex:EtOH = 50:50)
D5-1-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,98 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,84 (dd, $J = 22,0, 16,8$ Гц, 2H), 3,74 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,58-3,52 (m, 3H), 3,32 (brs, 1H), 3,15 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	501	IG (Hex:EtOH = 50:50)
D5-1-2-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 5,63 (br s, 1H), 5,26 (br s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,22 (dd, $J = 14,8, 5,6$ Гц, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	501	IE (Hex:EtOH = 50:50)
D5-1-2-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,30 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,54 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,20 (dd, $J = 14,8$ and $6,0$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J = 26,4, 16,4$ Гц, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	501	IE (Hex:EtOH = 50:50)
D5-2-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,93 (br s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,23 (br s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,73 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,4, 6,4$ Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH:DEA = 60:40:0,3)

D5-2-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 5,59 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,86 (dd, $J = 24,0, 16,0$ Гц, 2H), 3,84 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,23 (dd, $J = 14,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J = 25,2, 16,8$ Гц, 2H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 0,80-0,71 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
D5-2-2-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,92 (br s, 1H), 5,47 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,74 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)
D5-2-2-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,30 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 4,86 (dd, $J = 24,0, 16,0$ Гц, 2H), 3,84 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,23 (dd, $J = 14,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J = 25,2, 16,4$ Гц, 2H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 0,79-0,71 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)
D5-3-1-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
D5-3-1-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,4$ Гц, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0,3)
D5-3-2-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 5,60 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)

D5-3-2-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 5,67 (br s, 1H), 5,30-5,23 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,3)
D5-4''	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,65 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,89 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,58 – 3,40 (m, 4H), 2,81 (bs, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,14 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).	599	
D5-5-1	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,95 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 3H), 6,93 (b.s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (dd, $J = 14,6, 7,2$ Гц, 1H), 3,55 (b.s, 1H), 3,31 (b.s, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,91 (dq, $J = 6,4, 3,0$ Гц, 1H), 2,78 (b.s, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 10,6$ Гц, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,77 – 0,72 (m, 2H).	543	Lux A2 (EtOH:CO <sub>2</sub> = 45:55)
D5-5-2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 3H), 3,40 – 3,26 (m, 2H), 2,60 – 2,40 (m, 3H), 2,32 – 2,16 (m, 2H), 1,64 – 1,42 (m, 2H), 0,80 – 0,63 (m, 4H).	543	Lux A2 (EtOH:CO <sub>2</sub> = 45:55)
D5-6''	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,63 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,88 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,47 (ddt, $J = 16,8, 10,7, 6,0$ Гц, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,81 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 2,61 – 2,50 (m, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 1,62 – 1,41 (m, 3H), 0,78 – 0,65 (m, 4H).	611	

D5-7''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,51 (dt, <i>J</i> = 4,1, 2,2 Гц, 2H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,05 (brs, 1H), 6,51 (brs, 1H), 5,34 (brd, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,73 – 3,45 (m, 4,5H), 3,41 (s, 2H), 3,13 (dd, <i>J</i> = 14,5, 5,8 Гц, 1H), 2,83 (m, 0,5H), 2,70 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 0,5H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 10,6, 5,2 Гц, 0,5H), 2,02 (t, <i>J</i> = 10,5 Гц, 0,5H), 1,82 – 1,49 (m, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).	578	
D5-7-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,51 (dt, <i>J</i> = 4,1, 2,2 Гц, 2H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,05 (brs, 1H), 6,51 (brs, 1H), 5,34 (brd, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,73 – 3,45 (m, 4,5H), 3,41 (s, 2H), 3,13 (dd, <i>J</i> = 14,5, 5,8 Гц, 1H), 2,83 (m, 0,5H), 2,70 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 0,5H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 10,6, 5,2 Гц, 0,5H), 2,02 (t, <i>J</i> = 10,5 Гц, 0,5H), 1,82 – 1,49 (m, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).	578	IC (CO <sub>2</sub> :EtOH = 60:40)
D5-7-2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,51 (dt, <i>J</i> = 4,1, 2,2 Гц, 2H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,05 (brs, 1H), 6,51 (brs, 1H), 5,34 (brd, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,73 – 3,45 (m, 4,5H), 3,41 (s, 2H), 3,13 (dd, <i>J</i> = 14,5, 5,8 Гц, 1H), 2,83 (m, 0,5H), 2,70 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 0,5H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 10,6, 5,2 Гц, 0,5H), 2,02 (t, <i>J</i> = 10,5 Гц, 0,5H), 1,82 – 1,49 (m, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).	578	IC (CO <sub>2</sub> :EtOH = 60:40)
D5-8''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,52 (dt, <i>J</i> = 4,0, 2,3 Гц, 2H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,49 (brs, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,50 (m, 0,5H), 3,42 (s, 2H), 3,17 (dd, <i>J</i> = 14,4, 5,6 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 1,5H), 2,71 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,17 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 0,5H), 2,03 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 0,5H), 1,81 – 1,51 (m, 2H), 0,88 – 0,63 (m, 4H).	590	
D5-9''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,95 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 – 6,44 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 14,6, 7,2 Гц, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 10,5, 4,9 Гц, 1H), 3,17 (dd, <i>J</i> = 14,5, 6,1 Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 10,2, 4,5 Гц, 1H), 2,57 (td, <i>J</i> = 11,4, 3,4 Гц, 2H), 2,45 (t, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 0,84 – 0,79 (m, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).	529	

D5-10''	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,94 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 14,6, 7,2 Гц, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,16 (dd, <i>J</i> = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,89 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 0,82 – 0,77 (m, 2H), 0,76 – 0,71 (m, 2H).	463	
E6-1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,85 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 4H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,70-0,67 (m, 2H).	496	
F2-1	ND	417	
F2-2	ND	471	
F2-3	ND	471	
F2-4	ND	485	
F2-5	ND	431	
F2-6	ND	451	
F2-7	ND	487	
F2-8	ND	428	
F2-9	ND	513	
F2-10	ND	511	
F2-11	ND	456	
F2-12	ND	455	
F2-13	ND	469	

F2-14	ND	499	
F2-15	ND	465	
F2-16	ND	515	
F2-17	ND	499	
F2-18	ND	428	
F2-19	ND	434	
F2-20	ND	469	
F2-21	ND	471	
F2-22	ND	487	
F2-23	ND	465	

### Биологическая оценка

Активность соединений оценивали с применением репортерного анализа ROR $\gamma$  (также упоминаемого как Gal4-анализ). Оба анализа Gal4 и Th17 (другой подходящий анализ) представляют собой клеточные анализы, посредством которых осуществляют мониторинг функциональной активности анализируемого соединения.

Активность раскрытых соединений также оценивали с применением секреции IL-17A в анализе активированных PBMC.

Соединения, раскрытые в данном документе, также оценивали на фармакодинамической мышинной модели *in vivo* (IL-17A плазмы крови, индуцируемый антителами к CD3).

Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, можно оценивать на разных мышинных моделях заболеваний, например на модели коллаген-индуцируемого артрита (CIA) (животной модели ревматоидного артрита) и экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита (EAE) (животной модели рассеянного склероза).

#### *Репортерный анализ ROR $\gamma$ (Gal4)*

Линию клеток HEK293 совместно трансфицировали двумя плазмидами для временной экспрессии, при этом одна содержала лиганд-связывающий домен ROR $\gamma$ , слитый с чувствительным к галактозе транскрипционным фактором (Gal4), и другая содержала репортерный ген люциферазы и Gal-

связывающие сайты (UAS). Эта конструкция позволяет определять активность ROR $\gamma$  в клеточной системе посредством измерения интенсивности люминесценции.

Суспензию репортерных клеток ROR $\gamma$  распределяли по планшетам и культивировали в течение 2 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Состав среды представлял собой среду DMEM/F-12 (Gibco), дополненную 10% инактивированной теплом FBS (Sigma-Aldrich), заменимыми аминокислотами (Sigma-Aldrich), 2 мМ Glutamax (Gibco) и 100 ед./мл пенициллина (Sigma-Aldrich). Кривые зависимости доза-ответ для соединений получали в 100% DMSO и при дополнительном разбавлении в 100 раз в среде для культивирования. Растворы соединений добавляли в планшет, содержащий клетки (конечная концентрация DMSO составляет 0,1%), и инкубировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Реагент для выявления люциферазы добавляли в каждую лунку и относительные световые единицы (RLU) количественно оценивали в каждой анализируемой лунке с применением люцинометра для анализа планшетов.

Значения средних RLU  $\pm$  S.D. рассчитывали для всех групп обработки с последующими расчетами снижения активности ROR $\gamma$  в процентах в ответ на соответствующее тестируемое соединение. Использовали следующую формулу: активность = 100 \* [1 - [x тестируемого соединения/среднее значение для среды-носителя], где теоретическое минимальное снижение (снижение на 0%). Для всех экспериментов значения активности наносили на график относительно концентраций соединения на одном графике и аппроксимировали до четырехпараметрической логистической кривой с получением абсолютного значения EC<sub>50</sub> с доверительным интервалом, составляющим 95%. Эти расчеты проводили с помощью программного обеспечения для аппроксимирования Excel с применением модельной кривой X-204.

Результаты репортерного (Gal4) анализа ROR $\gamma$  показаны в таблице 2 ниже.

Таблица "2". Репортерный анализ ROR $\gamma$  (Gal4)

Пример из патента	EC <sub>50</sub> (нМ)	Пример из патента	EC <sub>50</sub> (нМ)	Пример из патента	EC <sub>50</sub> (нМ)
A7-01	0,9	A7-27-1	ND	A7-81	5,3
A7-01-1	1,3	A7-27-2	ND	A7-82	8,1
A7-01-2	1,5	A7-28	20,5	A7-83	> 1000
A7-02	76	A7-28-1	42	A7-84	301
A7-03-1	44	A7-28-2	75	A7-85	7,9
A7-03-2	ND	A7-29	ND	A7-86	9,4
A7-04-1	28	A7-29-1	35	A7-87	181
A7-04-2	89	A7-29-2	70	B4-1-1-1	55
A7-05-1	4	A7-30	> 1000	B4-1-1-2	5,1
A7-05-2	14	A7-31	29	B4-1-2-1	42
A7-06-1	44	A7-32	34	B4-1-2-2	170
A7-06-2	4	A7-33	ND	B4-2-1-1	7,5
A7-07-1	49	A7-34	90	B4-2-1-2	8,6
A7-07-2	93	A7-35	310	C4-1-1	5,3
A7-07-3	21	A7-36	860	C4-1-2	4,3
A7-07-4	170	A7-37	670	C4-2-1	ND
A7-08	15	A7-38	590	C4-2-2	ND

A7-09	44	A7-39	37	D5-01-1-1	0,9
A7-10	3,3	A7-40	5,5	D5-01-1-2	9,6
A7-11	72	A7-41	27	D5-01-2-1	ND
A7-12	150	A7-42	18	D5-01-2-2	ND
A7-13	230	A7-43	11	D5-02-1-1	1,2
A7-14	15	A7-44	24	D5-02-1-2	61
A7-14-1	8,3	A7-45	46	D5-02-2-1	1,9
A7-14-2	21	A7-46	> 1000	D5-02-2-2	180
A7-15	160	A7-47	> 1000	D5-03-1-1	1,6
A7-15-1	51	A7-48	17	D5-03-1-2	9,3
A7-15-2	310	A7-49	168	D5-03-2-1	ND
A7-16	19	A7-50	8,1	D5-03-2-2	ND
A7-16-1	25	A7-51	2,4	D5-04	5,5
A7-16-2	22	A7-52	42	D5-05-1	5,8
A7-17	ND	A7-53	> 1000	D5-05-2	29
A7-17-1	40	A7-54	0,6	D5-06	16
A7-17-2	95	A7-54-1	3,8	D5-07	4,5
A7-18	130	A7-54-2	2,5	D5-07-1	2,9
A7-18-1	140	A7-55	4,7	D5-07-2	71
A7-18-2	82	A7-56	5,3	D5-08	6,1
A7-19	42	A7-57	7,9	D5-09	18
A7-19-1	40	A7-58	13	D5-10	> 1000
A7-19-2	27	A7-59	14	E6-1	150
A7-20	26	A7-60	19	F2-01	ND
A7-20-1	35	A7-61	> 1000	F2-02	ND
A7-20-2	32	A7-62	1,8	F2-03	99
A7-21	12	A7-63	3,4	F2-04	ND
A7-21-1	9,3	A7-64	73	F2-05	ND
A7-21-2	13	A7-65	5,8	F2-06	350
A7-22	4	A7-66-1	26	F2-07	30
A7-22-1	4,9	A7-66-2	88	F2-08	700
A7-22-2	3,4	A7-67	43	F2-09	ND
A7-23	81	A7-68	20	F2-10	ND
A7-23-1	81	A7-69	2,7	F2-11	ND
A7-23-2	100	A7-70	8,8	F2-12	ND
A7-24	120	A7-71	3,9	F2-13	ND
A7-24-1	ND	A7-72	52	F2-14	ND
A7-24-2	ND	A7-73	99	F2-15	ND
A7-25	330	A7-74	12	F2-16	ND
A7-25-1	630	A7-75	13	F2-17	ND
A7-25-2	320	A7-76	6,6	F2-18	ND

A7-26	17	A7-77	73	F2-19	ND
A7-26-1	27	A7-78	65	F2-20	ND
A7-26-2	8,5	A7-79	164	F2-21	ND
A7-27	540	A7-80	53	F2-22	ND
				F2-23	ND

Как можно увидеть в таблице 2 выше, было обнаружено, что фторпиримидиновые производные по настоящему изобретению демонстрируют эффективную активность в репортерном анализе ROR $\gamma$  (Gal4).

Согласно одному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями EC<sub>50</sub> < 1000 нМ в репортерном анализе ROR $\gamma$  (Gal4), раскрыты в данном документе.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями EC<sub>50</sub> < 500 нМ в репортерном анализе ROR $\gamma$  (Gal4), раскрыты в данном документе.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями EC<sub>50</sub> < 100 нМ в репортерном анализе ROR $\gamma$  (Gal4), раскрыты в данном документе.

#### *Анализ Th17 (другой подходящий анализ)*

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из лейкоцитомоноцитарных слоев здоровых добровольцев-людей с применением набора Ficoll paque PLUS (GE Healthcare, № по кат. 17-1440-02) согласно инструкции изготовителя. Наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки выделяли с помощью набора Naive CD4<sup>+</sup> T cell kit, human (Milteny Biotec, № по кат. 130-094-131). В протокол производителя вносили следующие изменения: 1) инкубирование со смесью биотин-антител и микрошариками с антителами к биотину продлевали до 30 минут и 2) клетки промывали с помощью 40 мл буфера Milteny. Дифференцировка клеток Th17 происходила в 96-луночных планшетах, покрытых антителами к CD3 (BD Pharmingen, 5 мкг/мл) (400000 клеток/луночка, 160 мкл RPMI 1640 + 10% фетальная бычья сыворотка), содержащих 5 мкг/мл антител к CD28 (BD Pharmingen), 10 нг/мл IL-2 (R&D Systems), 2,5 нг/мл TGF $\beta$ -1 (R&D Systems), 20 нг/мл IL-1 $\beta$  (R&D Systems), 20 нг/мл IL-6 (R&D Systems), 30 нг/мл IL-23 (R&D Systems), 2,5 мкг/мл антител к IL-4 (R&D Systems) и 1 мкг/мл антител к IFN $\gamma$  (R&D Systems) и в присутствии тестируемого соединения в ходе всей дифференцировки (или среды-носителя, 0,1% DMSO для контроля). Тестируемые соединения, разбавленные в 1000 раз в среде (конечная концентрация DMSO составляет 0,1%), тестировали в трех повторностях. Инкубировали в течение семи дней при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности и использовали 2-фтор-4'-[[4-(4-пиридинилметил)-1-пиперазинил]метил]- $\alpha$ , $\alpha$ -бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-метанол (SR2211 Calbiochem, № по кат. 557353) в качестве положительного контроля. В качестве отрицательного контроля клетки дифференцировали в Th0 с применением 5 мкг/мл антител к CD28 (BD Pharmingen), 10 нг/мл IL-2 (R&D Systems), 2 мкг/мл антител к IL4 (R&D Systems) и 2 мкг/мл антител к IFN $\gamma$  (R&D Systems). Уровни IL-17 в образцах надосадочной жидкости измеряли посредством ELISA (R&D Systems). См. таблицу 3 ниже.

Таблица 3

Пример	EC <sub>50</sub> (нМ)
A7-3-1	83

*Секреция IL-17A в активированных PBMC*

Обработанную гепарином цельную кровь от здоровых добровольцев-людей получали в больнице Сант-Пау (Барселона) с одобрением местной этической комиссии по исследованиям человека (больница Сант-Пау, Барселона, Испания). Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из крови здоровых добровольцев-людей посредством центрифугирования в градиенте плотности с применением Ficoll-Paque (GE Healthcare). PBMC суспендировали в среде для культивирования клеток, которая состояла из среды RPMI 1640 (Sigma-Aldrich), содержащей 10% инактивированную теплом фетальную бычью сыворотку (Sigma-Aldrich), 2 mM L-глутамин (Gibco), 20 mM HEPES (Gibco) и 100 ед./мл пенициллина (Sigma-Aldrich). Клетки высевали в 384-луночный планшет (DiscoverX) при 40000 клеток на лунку и культивировали в течение 2 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

Кривые зависимости доза-ответ для соединений получали с применением 5-кратного серийного разбавления (10 концентраций) в 100% DMSO и при дополнительном разбавлении в 100 раз в среде для культивирования. Растворы соединений (5 мкл) добавляли в планшет, содержащий клетки (конечная концентрация DMSO составляет 0,1%), и инкубировали в течение 30 мин. Затем клетки стимулировали с помощью CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher, при соотношении шариков и клеток, составляющем 1:1) в течение 48 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

Уровни IL-17A в надосадочной жидкости определяли посредством иммуноанализа с применением hIL17A QBeads (Intellicyt) и флуоресцентного анализа в проточном цитометре iQue согласно инструкциям изготовителя. Подавление секреции IL-17A рассчитывали с применением следующей формулы: подавление =  $100 * [1 - ((x - \text{среднее значение для минимального состояния}) / (\text{среднее значение для максимального состояния} - \text{среднее значение для минимального состояния}))]$ . Активированные обработанные с помощью DMSO клетки принимали за максимальное состояние и активированные обработанные с помощью GNE09461 (10 мкМ) клетки принимали за минимальное состояние. Значения интенсивности подавления наносили на график относительно концентраций соединения и аппроксимировали до четырехпараметрической логистической кривой с получением абсолютного значения IC<sub>50</sub> с доверительным интервалом, составляющим 95%.

Таблица "4". Секреция IL-17A в активированных PBMC

Пример из патента	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример из патента	IC <sub>50</sub> (нМ)
A7-01	8,7	A7-57	39
A7-01-1	6,3	A7-60	87
A7-01-2	2,7	A7-62	7,2
A7-02	58	A7-63	2,3
A7-09	190	A7-65	12
A7-10	17	A7-66-1	18
A7-11	200	A7-66-2	210
A7-14	28	A7-68	21
A7-14-1	38	A7-69	3,1
A7-14-2	110	A7-70	12

A7-21	80	A7-74	23
A7-26-2	29	A7-75	18
A7-28	120	A7-76	92
A7-28-1	62	A7-77	440
A7-28-2	81	A7-78	<u>70%@10 мкМ</u>
A7-31	180	A7-81	120
A7-32	220	A7-82	150
A7-40	7,7	A7-85	120
A7-42	200	A7-86	55
A7-43	35	D5-01-1-1	1,9
A7-44	74	D5-01-1-2	24
A7-45	80	D5-03-1-1	3
A7-50	40	D5-04	1
A7-51	7,3	D5-05-1	23
A7-52	130	D5-05-2	200
A7-54	5,6	D5-07	2,5
A7-54-1	9,8	D5-08	2,7
A7-54-2	6,2		
A7-55	4,9		
A7-56	<u>66%@10 мкМ</u>		

Как можно увидеть в таблице 4 выше, было обнаружено, что фторпиримидиновые производные по настоящему изобретению демонстрируют эффективную активность в анализе секреции IL-17A в активированных РВМС.

Согласно одному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями  $IC_{50} < 500$  нМ в анализе секреции IL-17A в активированных РВМС, раскрыты в данном документе.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями  $IC_{50} < 200$  нМ в анализе секреции IL-17A в активированных РВМС, раскрыты в данном документе.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями  $IC_{50} < 100$  нМ в анализе секреции IL-17A в активированных РВМС, раскрыты в данном документе.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления соединения, характеризующиеся значениями  $IC_{50} < 50$  нМ в анализе секреции IL-17A в активированных РВМС, раскрыты в данном документе.

#### *Индукция IL-17A в модели с применением антител к CD3 в организме мышей in vivo*

Самцов мышей C57BL/6JRj (возрастом 7 недель) приобретали у Janvier Labs и селили в вивариях от Almirall на все время исследования. Животным позволяли привыкнуть к их новой среде в течение 5 дней при  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , относительной влажности  $55\% \pm 10\%$  и циклах свет:темнота 12 ч:12 ч. Животных селили в поликарбонатные клетки со свободным доступом к воде и неочищенному исходному рациону

(поддерживающий рацион для грызунов с содержанием белка 14% Teklad Global 2014 от Envigo) на протяжении всего времени исследований. Уход за животными осуществляли согласно директиве Европейского комитета 2010/63/EU и каталонскому и испанскому законодательству. Все процедуры проводили согласно рекомендациям ARRIVE (Исследования на животных: составление отчетов об экспериментах *in vivo*) и с одобрением Комитета по этике экспериментов на животных Almirall (Барселона, Испания).

Мышам посредством интраперитонеальной инъекции вводили 7,5 мкг антител к CD3ε (клон 145-2C11 от Pharmingen BD) во временные точки 0 ч (день 0) и 48 ч (день 3). Группе, которую не подвергали индуцированию, посредством инъекции вводили PBS вместо антител к CD3ε. После завершения исследования (4 ч после инъекции антител к CD3ε) животных подвергали анестезии с помощью изофлурана (Baxter) и образцы крови объемом 0,5-1 мл отбирали посредством внутрисердечной пункции в пробирках с гепарином. Образцы плазмы крови хранили при -80°C для дальнейшего анализа.

Тестируемые соединения заново суспендировали в стерильном растворе 0,5% метилцеллюлозы и 0,1% tween-80 (10 мл/кг веса тела). Соединения вводили с помощью желудочного зонда для перорального введения согласно выбранной дозировке и весу тела; контрольные животные получали эквивалентный объем среды-носителя. Средства лечения вводили два раза в сутки с дня 0 по день 3, при этом последнее введение осуществляли за 1 ч до инъекции антител к CD3ε.

Уровни IL-17A в плазме крови измеряли посредством ELISA (R&D Systems) согласно инструкции изготовителя. Результаты рассчитывали как снижение уровня IL-17A в плазме крови в процентах относительно разницы между группами, которые не подвергали индуцированию с помощью антитела к CD3ε, и группами, которые подвергали индуцированию с помощью антитела к CD3ε, с применением следующей формулы: подавление =  $100 * [1 - ((x - \text{среднее значение для группы, которую не подвергали индуцированию}) / (\text{среднее значение при применении среды-носителя в качестве контроля} - \text{среднее значение для группы, которую не подвергали индуцированию}))]$ . Подавление IL-17A для каждой группы обработки может быть выражено в виде среднего значения для каждой группы обработки ± S.E.M. Статистический анализ данных проводили посредством однофакторного ANOVA с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений, если это целесообразно. Различия считали значимыми, если  $p \leq 0,05$ .  
Результаты

Соединение	Подавление IL-17A (%) при 3 мг/кг
A7-1-1	80%
D5-1-1-1	92%
D5-3-1-1	93%

#### *Исследование коллаген-индуцированного артрита (CIA)*

Коллаген-индуцированный артрит представляет собой животную модель ревматоидного артрита, используемую для оценки эффективности тестируемых соединений. CIA индуцировали в Washington Biotechnology Inc. (Балтимор) у самцов мышей DBA/1J (Jackson Laboratories) посредством подкожной инъекции 50 мкл эмульсии бычьего коллагена/полного адьюванта Фрейнда у основания хвоста. Через 21 день мышам вводили дополнительную бустерную дозу посредством дополнительной подкожной инъекции 50 мкл эмульсии коллагена/неполного адьюванта Фрейнда. Для обработки соединения или среду-

носитель (2% DMSO, 10% HP- $\beta$ -CD в воде MilliQ) вводили перорально два раза в сутки при различных дозах, выбранных из 3, 10, 30 мг/кг, начиная в день индукции CIA (состояние, подходящее для профилактики) или после начала заболевания (в день 27, состояние, подходящее для терапии). Обработку продолжали до дня 41 и животных оценивали три раза в неделю. Показатели определяли для каждой лапы и суммарное значение всех четырех показателей записывали в виде артритного индекса (AI). Максимально возможный AI составлял 16. 0 = Видимые эффекты артрита отсутствуют; 1 = отек и/или эритема одного пальца; 2 = отек и/или эритема 2 суставов; 3 = отек и/или эритема более чем 2 суставов; 4 = тяжелый артрит всей лапы и пальцев, в том числе деформация конечности и анкилоз сустава. Артритный индекс для каждой группы обработки может быть выражен в виде среднего показателя для каждой группы обработки +/- S.E.M.

Например, введение дозы соединения A7-1-1 @ 3 мг/кг p.o. b.i.d. приводило к 74% снижению AI по сравнению с антителом к IL-17A, и введение дозы соединения A7-14-1 @ 10 мг/кг p.o. b.i.d. приводило к 80% снижению AI по сравнению с антителом к IL-17A.

В заключение, было обнаружено, что соединения, раскрытые в данном документе, по меньшей мере модулируют активность ROR $\gamma$ . Раскрытые в данном документе соединения являются активными, например, характеризуются Gal4 < 1000 нМ, например, < 500 нМ, например, < 100 нМ и. Кроме того, в сравнительном исследовании свойств они продемонстрировали улучшенную липофильность, которая проявлялась снижением LogP и/или LogD по сравнению с ранее описанными высокоактивными соединениями, см., например, таблицы 5a-c. В целом соединения демонстрируют улучшенный LipE (параметр, связывающий активность и липофильность данного соединения, используемый в медицинской химии и при разработке лекарственных средств для оценки возможности применения соединения в качестве лекарственного средства), при этом LipE =  $-\log(EC_{50}) - c\text{LogP}$ . В этих таблицах все числа (кроме активности Gal4) являются рассчитанными; способы указаны в названиях столбцов.

Таблица 5a

Примеры	Gal4-анализ ROR $\gamma$	Количество соединений	ALogP Canvas <sup>1</sup>	LipE Canvas <sup>1</sup>
Соединения, раскрытые в данном документе	EC <sub>50</sub> < 100 нМ	121	2,72	5,09
Соединения, раскрытые в WO 2016020288	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>1</sup>	35 <sup>2</sup>	4,62	3,02

Таблица 5b

Примеры	Gal4-анализ ROR $\gamma$	Количество соединений	ALogP Canvas <sup>1</sup>	LipE Canvas <sup>1</sup>
Соединения, раскрытые в данном документе	EC <sub>50</sub> < 500 нМ	137	2,66	4,96
Соединения, раскрытые в WO 2016020288	EC <sub>50</sub> < 500 нМ <sup>1</sup>	59 <sup>3</sup>	4,6	2,61

Таблица 5c

Примеры	Gal4-анализ ROR $\gamma$ (на основании % подавления при 0,1 н/или 1 мкМ)	Количество соединений	ALogP Canvas <sup>1</sup>
Соединения, раскрытые в WO 2016020288	EC <sub>50</sub> < 100 нМ	61 <sup>4</sup>	4,63
Соединения, раскрытые в WO 2016020288	EC <sub>50</sub> < 500 нМ <sup>1</sup>	105 <sup>5</sup>	4,66

<sup>1</sup> Среднее значение на основании "количества соединений"

<sup>2</sup> Gal4 из примеров A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1 раскрыты в WO 2016020288.

<sup>3</sup> Gal4 из примеров, дополнительно к <sup>(2)</sup>, A9; A58; A60; A65; A66; A67; A74; A77; A80; A82; A88; A103; A107; A108; A109; A111; A112; A114; A115; A170; A172; A176; A179; X раскрыты в WO 2016020288.

<sup>4</sup> Gal4 из примеров в диапазоне < 100: A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1; A8; A11; A14; A18; A22; A24; A25; A26; A28; A29; A30; A31; A35; A36; A37; A39; A41; A44; A54; A57; A128; A147; A158; A160; A161; A163 раскрыты в WO 2016020288. <sup>5</sup> Gal4 из примеров в диапазоне < 500: A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1; A9; A58; A60; A65; A66; A67; A74; A77; A80; A82; A88; A103; A107; A108; A109; A111; A112; A114; A115; A170; A172; A176; A179; X; A8; A11; A14; A18; A22; A24; A25; A26; A28; A29; A30; A31; A35; A36; A37; A39; A41; A44; A54; A57; A128; A147; A158; A160; A161; A163; A1; A5; A12; A13; A15; A19; A23; A 27; A32; A33; A34; A38; A95; A105; A106; A120; A143; A159; A162; A181 раскрыты в WO 2016020288.

Данные, полученные посредством Gal4-анализа ROR $\gamma$ , используемые для генерирования сравнений в таблицах 5a и b, основаны на сгенерированных данных, полученных посредством Gal4-анализа, для перечисленных соединений (данные недоступны в WO 2016020288). LipE не указывали в таблице 5c, поскольку данные, полученные посредством Gal4-анализа, существовали только в виде % подавления, за исключением соединений, используемых в таблицах 5a и b. В связи с вышеуказанными таблицами 5a-c в таблицах 6-11 показано сравнение соединений по настоящему изобретению и известных соединений, которые характеризуются структурной схожестью и считаются релевантными.

Таблица 6. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas. <sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе).

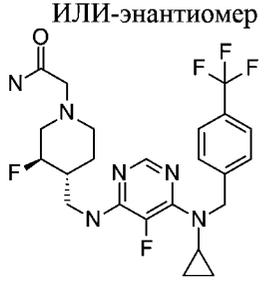
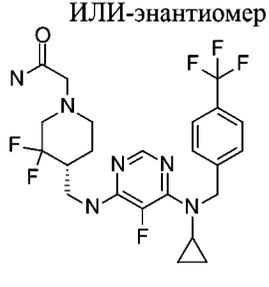
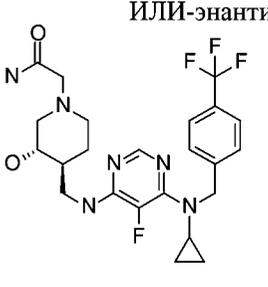
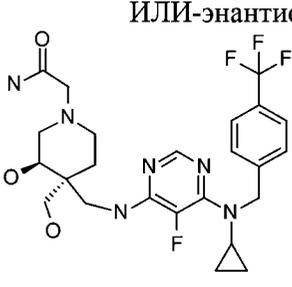
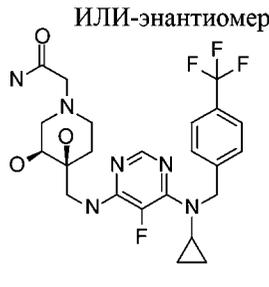
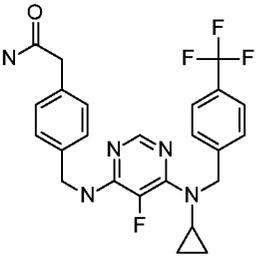
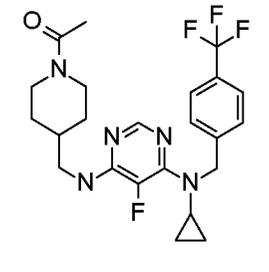
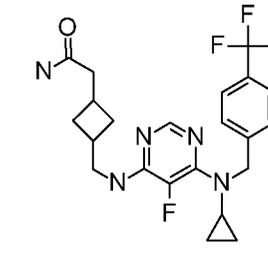
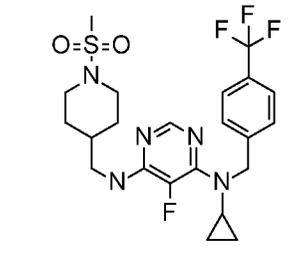
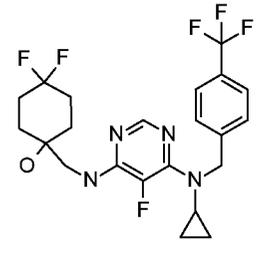
Структура					
№ пр.	A7-5-1	A7-6-2	A7-1-1	C4-1-2	D5-2-2-1
Gal4-анализ	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(2)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(2)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(2)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(2)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(2)}$
ALogP Canvas	3,82	3,98	2,88	2,19	2,00
Структура					
№ пр.	Пример A2 <sup>(1)</sup>	Пример A11 <sup>(1)</sup>	Пример A95 <sup>(1)</sup>	Пример A7 <sup>(1)</sup>	Пример A44 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(1)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(1)}$	$EC_{50} < 500 \text{ нМ}^{(1)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(1)}$	$EC_{50} < 100 \text{ нМ}^{(1)}$
ALogP Canvas	4,92	4,28	4,37	4,07	4,75

Таблица 7. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas. .<sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе).

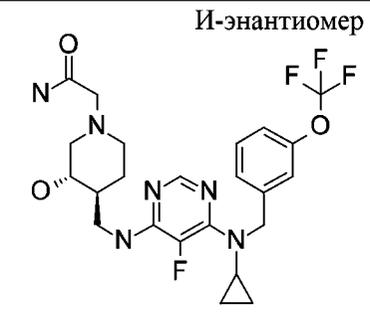
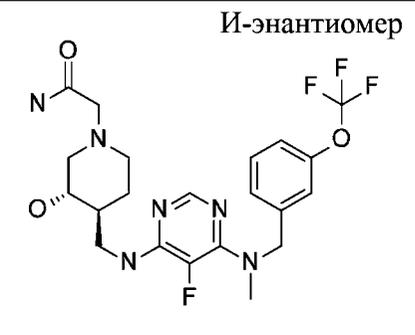
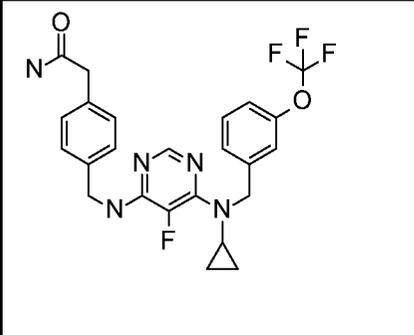
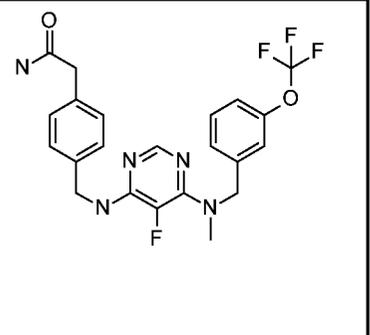
Структура	И-энантиомер	И-энантиомер		
				
№ пр.	A7-56	F2-7	Пример A102 <sup>(1)</sup>	Пример A128 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>
ALogP Canvas	4,05	3,57	6,09	5,60

Таблица 8. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas. <sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе).

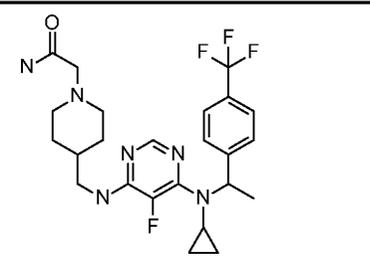
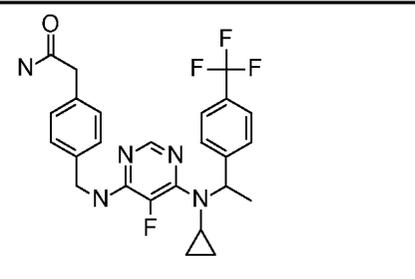
Структура		
		
№ пр.	A7-34	Пример A3 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>
ALogP Canvas	4,22	5,29

Таблица 9. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas. <sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе).

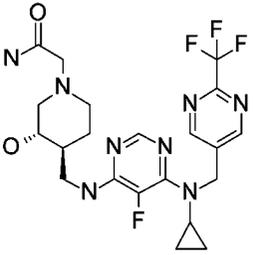
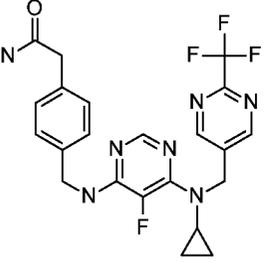
Структура	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер
№ пр.	A7-3-1	A7-52	A7-14-1	A7-9	Пример A85 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>			
ALogP Canvas	3,04	2,09	1,94	1,64	3,98

Таблица 10. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas. <sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе).

Структура	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер	ИЛИ-энантиомер
№ пр.	A7-45	A7-28-2	A7-11	Пример A83 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>
ALogP Canvas	2,3	2,16	1,86	4,19

Таблица 11. Значения ALogP рассчитывают с помощью Canvas.

<sup>(1)</sup> WO 2016020288, <sup>(2)</sup> таблица 2 в данном документе

Структура	ИЛИ-энантиомер 	
№ пр.	A7-17-1	Пример A98 <sup>(1)</sup>
Gal4-анализ	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(2)</sup>	EC <sub>50</sub> < 100 нМ <sup>(1)</sup>
ALogP Canvas	1,20	3,24

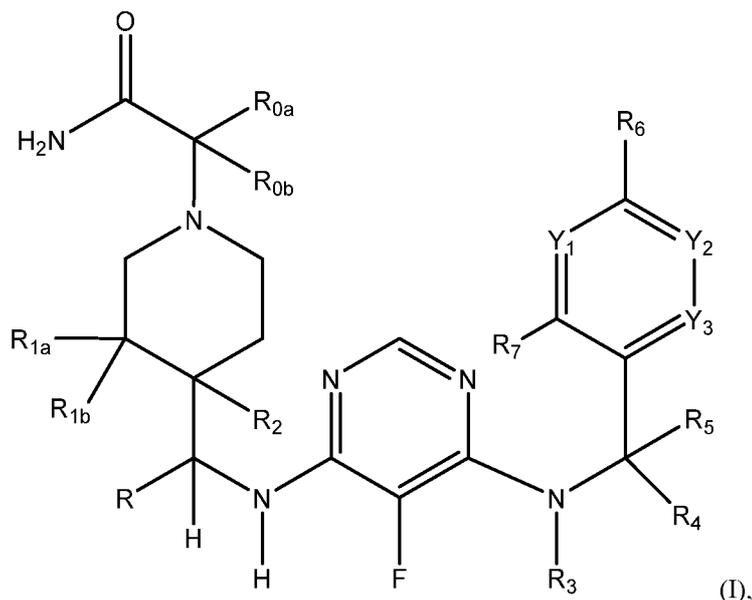
ALogP и LipE рассчитывают с применением Canvas, части пакета программного обеспечения Schrödinger, выпуск 2019-1.

Как было упомянуто, соединения, раскрытые в данном документе, могут таким образом представлять собой улучшенные модуляторы ROR $\gamma$ , которые, например, характеризуются притягивающим взаимодействием (например, высокой способностью к связыванию) с гидрофобными сайтами связывания лиганд-связывающего домена (LBD) рецептора ROR $\gamma$  и улучшенными физико-химическими свойствами, рассмотренными выше.

Кроме того, было обнаружено, что соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются применимостью *in vivo* и, следовательно, могут быть применимыми в лечении воспалительных, метаболических и аутоиммунных заболеваний или их симптомов.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле (I):



его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, где:

$Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо представляют собой N или CR<sub>8</sub>;

R выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила;

R<sub>0a</sub> и R<sub>0b</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, CN, замещенного или незамещенного гетероалициклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, амина, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, амина, циано, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C(=O)OH, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)O-C<sub>1-4</sub>алкила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>гидроксигалогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкилен-C<sub>1-4</sub>алкокси, замещенного или незамещенного C<sub>3-7</sub>циклоалкила и замещенного или незамещенного C<sub>3-7</sub>циклоалкенила;

каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-4</sub>циклоалкила;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, CN, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>гидроксигалогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R<sub>8</sub> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила,

и

во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  выбран из группы, состоящей из CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

при замещении гетероалициклил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси и галогена, и

при замещении гетероарил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, циано, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, и

при замещении циклоалкил или циклоалкенил замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила и галогена.

2. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, где R представляет собой водород.

3. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1 или п. 2, где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила; 5-членного гетероарила и 5-членного гетероарила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила или гидроксиэтила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород.

4. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-3, где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, хлора,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCF_3$  и  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $CF_2CH_2OH$ , пиразолила и пиразолила, замещенного 1 заместителем, выбранным из метила или 2-гидроксиэтила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород.

5. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-4, где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $CF_3$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , пиразолила и метилпиразолила, и во всех случаях, если  $R_7$  представляет собой водород, и каждый присутствующий  $R_8$  представляет собой водород, то  $R_6$  не может представлять собой водород.

6. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-5, где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила и 1*H*-пиразол-1-ила.

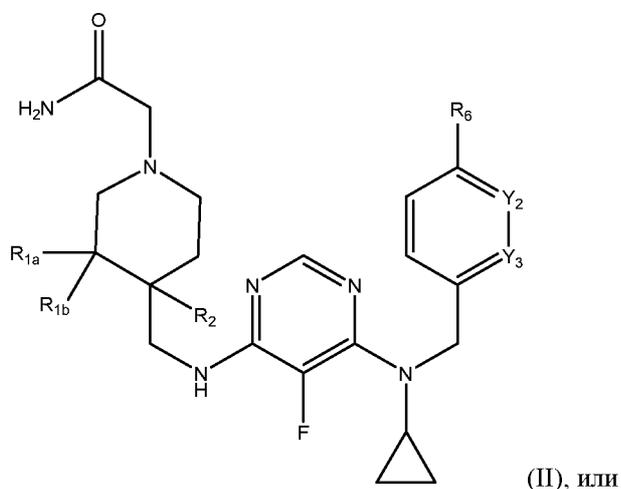
7. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-6, где  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ .

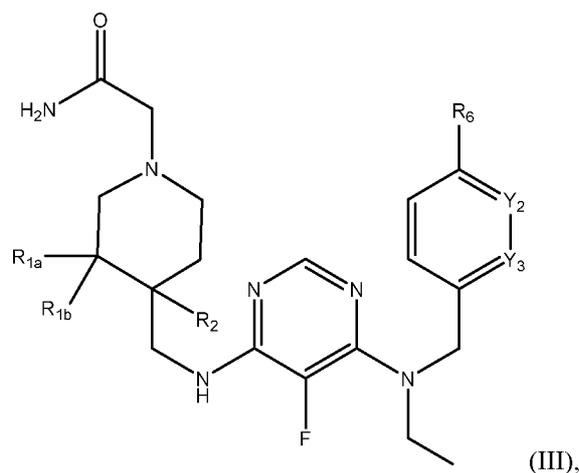
8. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-7, где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$  и  $OCHF_2$ .

9. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-8, где  $R_7$  представляет собой водород или фтор.
10. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-9, где:  
каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  
 $Y_1$  представляет собой  $N$ , и каждый из  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  
 $Y_2$  представляет собой  $N$ , и каждый из  $Y_1$  и  $Y_3$  представляет собой  $CH$ , или  
 $Y_3$  представляет собой  $N$ , и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой  $CH$ , или  
 $Y_3$  представляет собой  $CH$ -, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой  $N$ .
11. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-9, где:  
каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой  $CH$ -, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , где  $R_8$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, метила,  $OCH_3$ , фтора, хлора и  $CF_3$ .
12. Соединение, стереоизомер или соль по п. 11, где  $R_8$  представляет собой водород или фтор.
13. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-10, где:  
 $Y_2$  представляет собой  $N$ , и  $Y_1$  и  $Y_3$  независимо представляют собой  $CH$ , или  
 $Y_3$  представляет собой  $N$ , и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  независимо представляет собой  $CH$ .
14. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-5 и пп. 8-13, где  $R_6$  представляет собой водород, по меньшей мере один из  $Y_2$  или  $Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , и  $R_8$  выбран из группы, состоящей из  $CN$ , галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{1-4}$ галогеналкокси.
15. Соединение, стереоизомер или соль по п. 14, где  $R_6$  представляет собой водород, и  $Y_2$  представляет собой  $C(OCF_3)$ .
16. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-15, где  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой водород или метил, или  $R_4$  и  $R_5$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила.
17. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-16, где  $R_4$  представляет собой водород или метил, и  $R_5$  представляет собой водород.
18. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-17, где каждый из  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой водород.
19. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-18, где  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, трет-бутила,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ , циклопропил- $CH_2$ -, циклопропила, метилциклопропила, циклобутила и фторциклобутила.
20. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-19, где  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3-фторциклобутила.

21. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-20, где  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила, (1*r*,3*S*)-3-фторциклобутила и (1*s*,3*R*)-3-фторциклобутила.
22. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-21, где  $R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила.
23. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-22, где  $R_3$  представляет собой этил.
24. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-22, где  $R_3$  представляет собой циклопропил.
25. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-24, где  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, amino, CN, галогена, метила, этила,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-2}$ алкила,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  и незамещенного или замещенного 5-членного гетероарила.
26. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-25, где  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, фтора, метила,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , оксадиазолила и триазолила.
27. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-26, где  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, метила,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1*H*-1,2,4-триазол-3-ила и 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила.
28. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-27, где  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, CN, метила,  $\text{CH}_2\text{OH}$  и гидроксила.
29. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-28, где  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил.
30. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-29, где  $R_2$  представляет собой водород.
31. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-29, где  $R_2$  представляет собой гидроксил.
32. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-31, где  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, фтора и  $\text{CF}_3$ , и  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.
33. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-32, где  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из гидроксила, фтора и  $-\text{CF}_3$ , и  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.
34. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-33, где  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил или фтор.

35. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-34, где  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил.
36. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-35, где  $R_{1b}$  представляет собой водород.
37. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-35, где  $R_{1b}$  представляет собой метил.
38. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-37, где по меньшей мере один из  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  и  $R_2$  не представляет собой водород.
39. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-38, где  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и фтора;  $R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила, и  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, метила, CN,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ .
40. Соединение, стереоизомер или соль по п. 39, где  $R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из гидроксила и водорода;  $R_{1b}$  представляет собой водород, и  $R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ , при условии, что либо  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил, либо  $R_2$  выбран из группы, состоящей из гидроксила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ .
41. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-40, где  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2F$  и  $CHF_2$ , и  $R_{0b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.
42. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-41, где  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ .
43. Соединение, стереоизомер или соль по п. 42, где  $R_{0a}$  представляет собой водород.
44. Соединение, стереоизомер или соль по п. 42 или п. 43, где  $R_{0b}$  представляет собой водород.
45. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, характеризующиеся структурой формулы (II) или формулы (III):





где:

$R_{1a}$  представляет собой фтор или гидроксил;

$R_{1b}$  представляет собой водород или фтор;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксил;

$R_6$  представляет собой  $CF_3$ ;

$Y_2$  и  $Y_3$  независимо представляют собой N или  $CR_8$ , и

$R_8$  представляет собой водород или фтор.

46. Соединение, стереоизомер или соль по п. 45, где каждый из  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH, или  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой CF.

47. Соединение, стереоизомер или соль по п. 45 или п. 46, где  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил, и  $R_{1b}$  представляет собой водород.

48. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 45-47, где  $R_2$  представляет собой водород.

49. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 45-47, где  $R_2$  представляет собой гидроксил.

50. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, где:

$R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ ;

$R_{0b}$  выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

$R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, фтора и  $CF_3$ ;

$R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

$R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, амина, CN, фтора, метила,  $CH_2-OH$ ,  $C(=O)-NH_2$ ,  $C(=O)O-CH_3$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, 1H-1,2,4-триазол-3-ила и 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ила;

$R$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $CH_2OH$ ;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, изобутила,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ , циклопропил- $CH_2$ -, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3-фторциклобутила;

$R_4$  представляет собой водород или метил;

$R_5$  представляет собой водород;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCH_3F_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $CF_2CH_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила и 1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ила;

$R_7$  представляет собой водород или хлор;

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  выбран из группы, состоящей из N, C(F), C(OCH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>), C(Cl) и C(CF<sub>3</sub>), или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  выбран из группы, состоящей из N, C(CN), C(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил), C(OCF<sub>3</sub>), C(OCH<sub>3</sub>), C(F), C(OCHF<sub>2</sub>) и C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой C(Cl), или

$Y_1$  представляет собой C(CH<sub>3</sub>),  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой C(CH<sub>3</sub>), или

$Y_1$  представляет собой C(CH<sub>3</sub>),  $Y_2$  представляет собой C(CH<sub>3</sub>), и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой C(CF<sub>3</sub>),  $Y_2$  представляет собой C(CF<sub>3</sub>), и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой C(Cl),  $Y_2$  представляет собой C(Cl), и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой N,  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_3$  представляет собой CH.

51. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1 или п. 50, где:

$R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,  $CH_2OH$  и  $CH_2CH_2OH$ ;

$R_{0b}$  представляет собой водород или метил;

$R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $CF_3$  и фтора;

$R_{1b}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

$R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN,  $CH_2OH$ , метила,  $CO_2Me$ ,  $CONH_2$ , 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила и 1*H*-1,2,4-триазол-3-ила;

R представляет собой водород;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропил- $CH_2$ -, циклопропила, 1-метилциклопропила, циклобутила, (1*r*,3*S*)-3-фторциклобутила и (1*s*,3*R*)-3-фторциклобутила;

$R_4$  представляет собой водород;

$R_5$  представляет собой водород;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $C(CF_3)_2OH$ , 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила;

$R_7$  представляет собой водород;

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой C(F), или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой C(OCF<sub>3</sub>) или C(OCH<sub>3</sub>), и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой N, или

$Y_1$  представляет собой CH,  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_3$  представляет собой CH, или

$Y_1$  представляет собой N,  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_3$  представляет собой CH.

52. Соединение, стереоизомер или соль по любому из п. 1 и пп. 50-51, где:

$R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила и  $CH_2OH$ ;

$R_{0b}$  представляет собой водород или метил;

$R_{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и фтора;

R<sub>1b</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, CH<sub>2</sub>OH, метила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила и 1*H*-1,2,3-триазол-5-ила;

R представляет собой водород;

R<sub>3</sub> представляет собой этил или циклопропил;

R<sub>4</sub> представляет собой водород;

R<sub>5</sub> представляет собой водород;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, 1*H*-пиразол-1-ила и 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила;

R<sub>7</sub> представляет собой водород;

каждый из Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> представляет собой CH, или

Y<sub>1</sub> представляет собой CH, Y<sub>2</sub> представляет собой CH, и Y<sub>3</sub> представляет собой C(F), или

Y<sub>1</sub> представляет собой CH, Y<sub>2</sub> представляет собой C(OCF<sub>3</sub>), и Y<sub>3</sub> представляет собой CH.

53. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, выбранные из группы, состоящей из:

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,





- 2-(4-(((6-(циклопропил(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-цианобензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,





- 2-(4-(((6-((3,5-бис(трифторметил)бензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(1-(*o*-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((6-метоксипиримидин-3-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и
- rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

54. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-метил-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклобутил((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((5-фтор-6-(изопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,



- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((1-метилциклопропил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамид,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-2,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2,5-диметилбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-3,5-диметилбензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,





- 2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-амино-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(2-метилбензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((2,3-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((2,6-дихлорбензил)(этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(1-(*o*-толил)этил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((1-(2-хлорфенил)этил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((3-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-(изобутил(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((циклопропилметил)(2-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-цианобензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлор-3-фторбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-(дифторметокси)-3-метоксибензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-((4-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((5-фтор-6-((2-метоксиэтил)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((2,4-дихлорбензил)(изобутил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((4-цианобензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((5-фтор-6-(((6-метоксипиримидин-3-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((3-(дифторметокси)бензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-((3,5-дихлорбензил)(метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((5-фтор-6-(метил(4-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и

2-(4-(((6-((3-хлорбензил)(изопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

55. Соединение, его стереоизомер или соль по п. 53, выбранные из группы, состоящей из:

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,



2-(4-(((6-(циклопропил((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-((метил-*d*<sub>3</sub>)(4-(трифторметил)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

*rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-гидроксибутанамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамид-2,2-*d*<sub>2</sub>,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропанамида,

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,



*rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

56. Соединение, его стереоизомер или соль по п. 54, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксилата,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклобутил(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,





- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)(циклопропил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(этил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,
- 2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и
- 2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

57. Соединение, его стереоизомер или соль по п. 55, выбранные из группы, состоящей из:

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,





*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)ацетамида и

*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида.

58. Соединение, его стереоизомер или соль по п. 56, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(этил(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1-дифторэтил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(дифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-циано-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилпропанамида,

2-(4-(((6-(циклопропил(3-(трифторметокси)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)ацетамида,



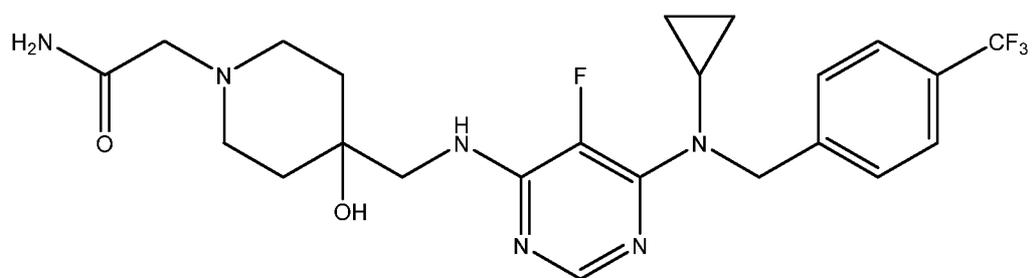
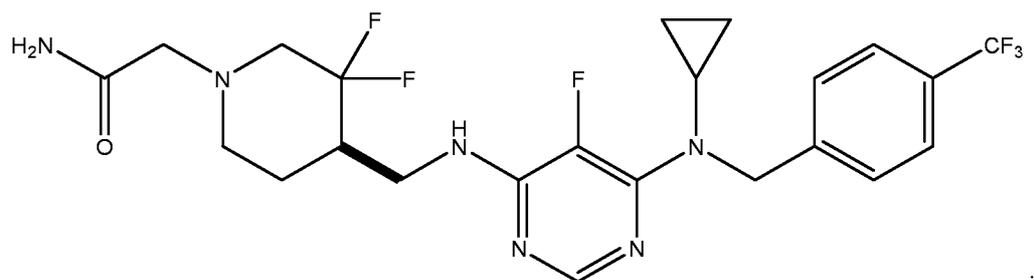
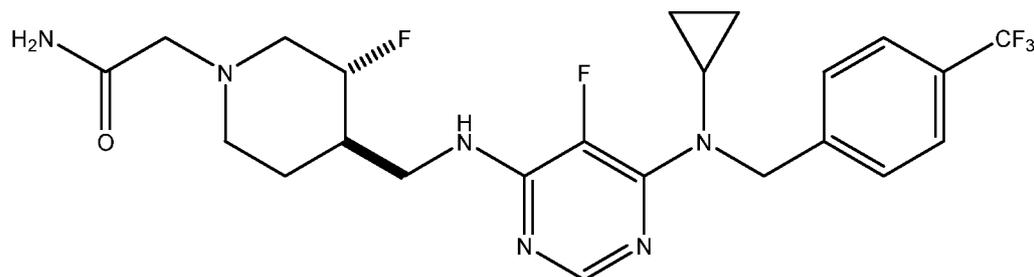
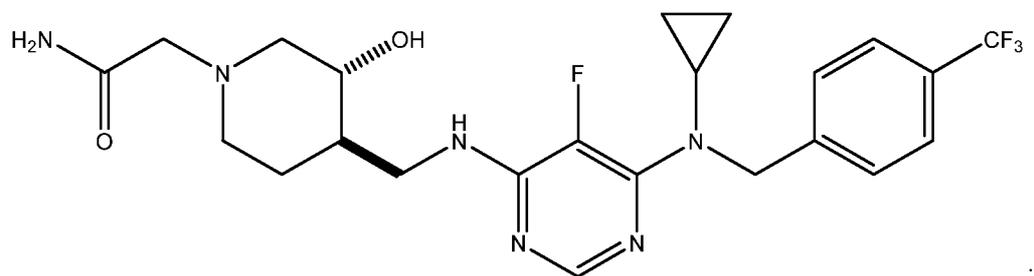
2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамида,

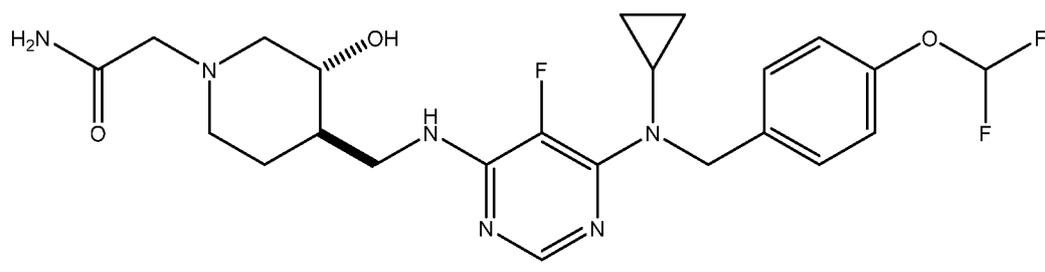
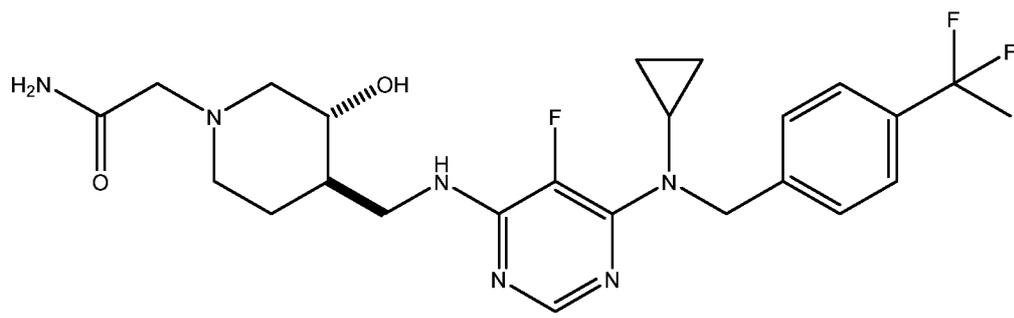
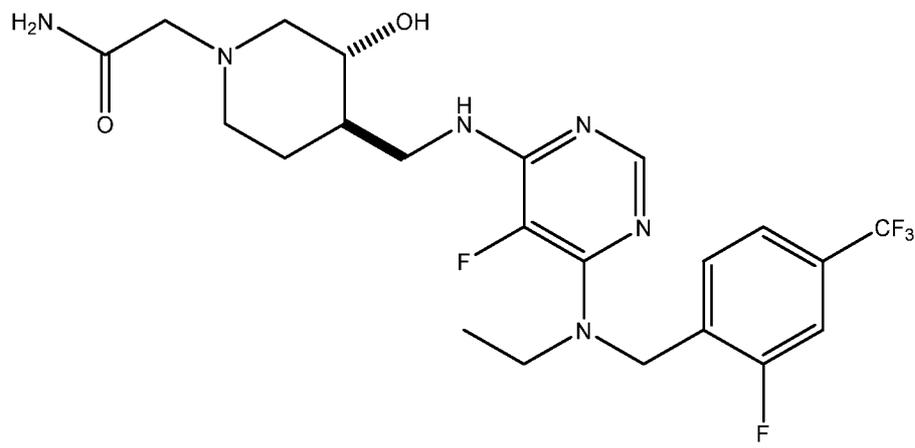
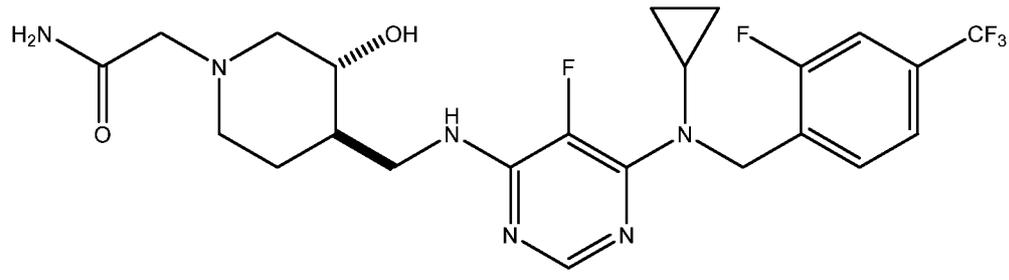
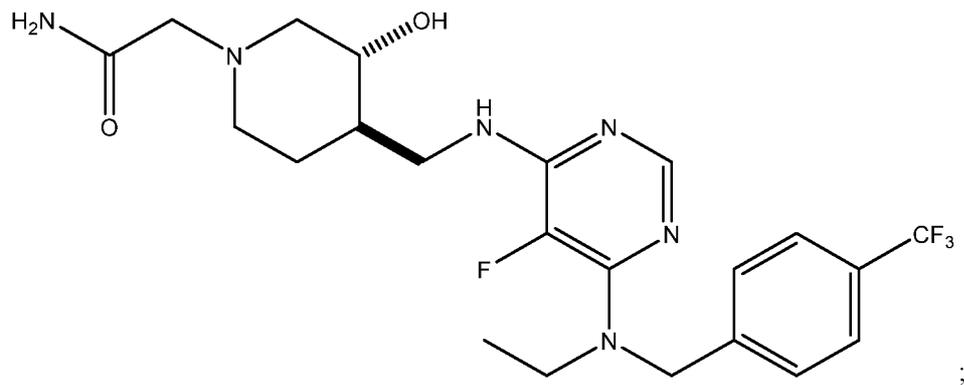
2-(4-(((6-(циклопропил(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамида,

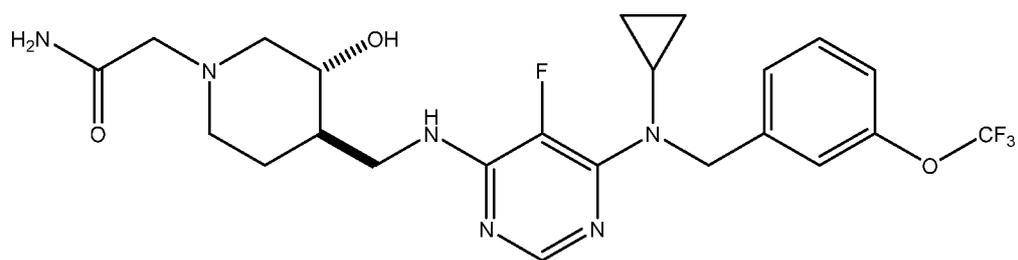
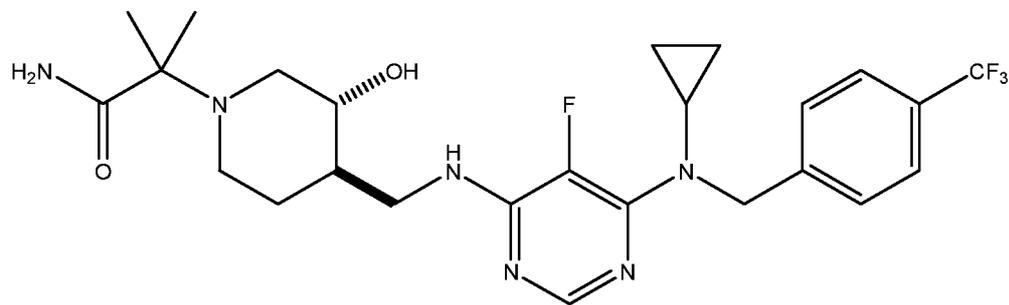
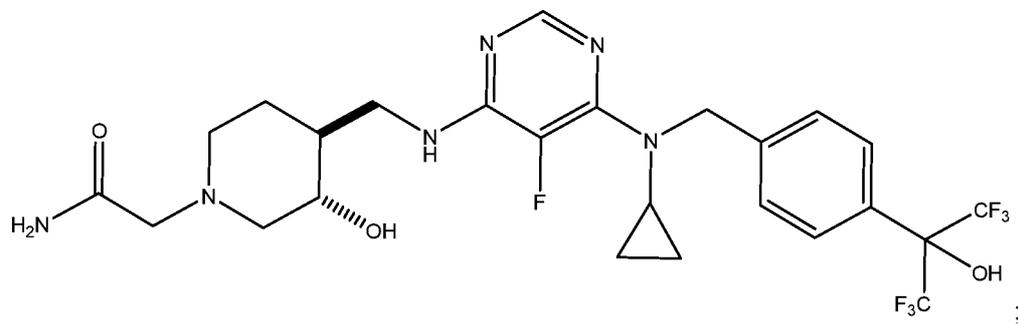
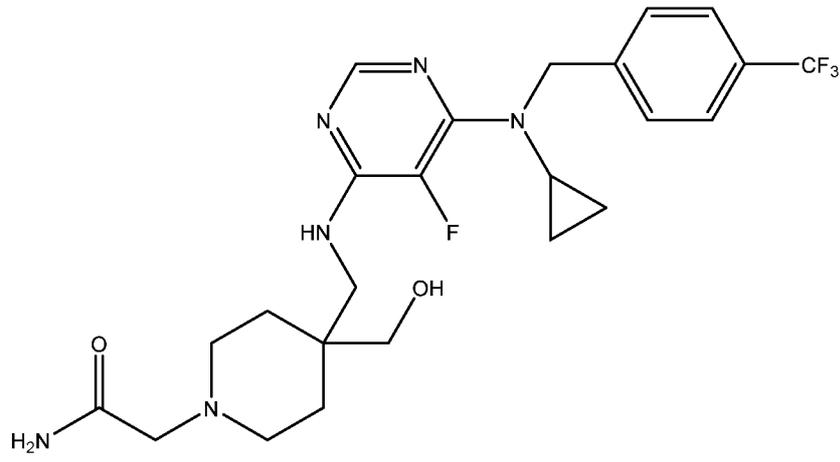
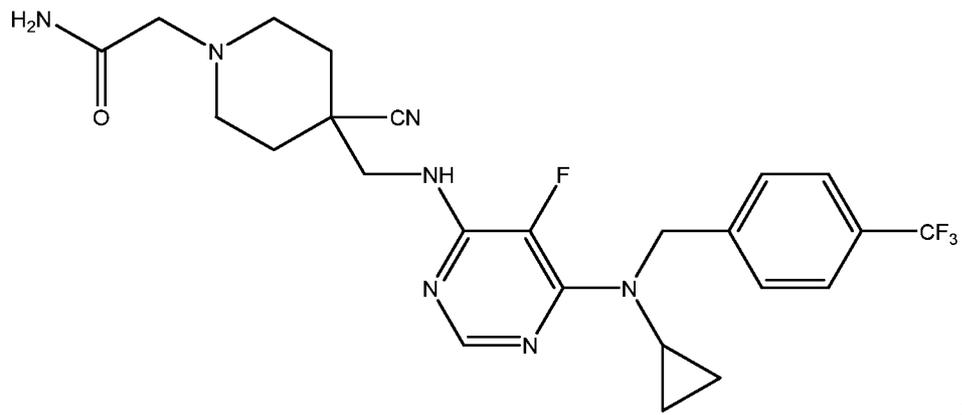
2-(4-(((6-(циклопропил(2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидропиперидин-1-ил)ацетамида и

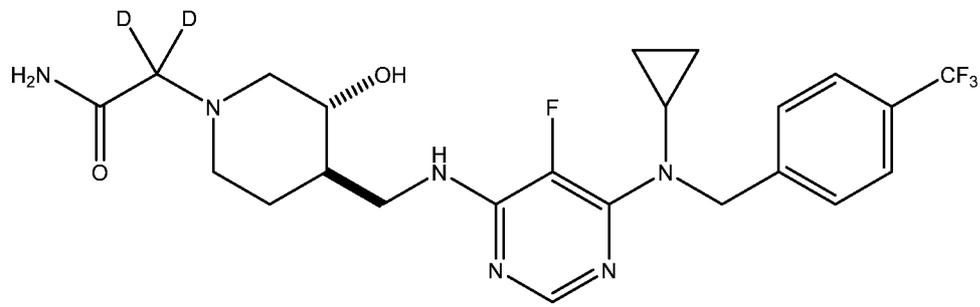
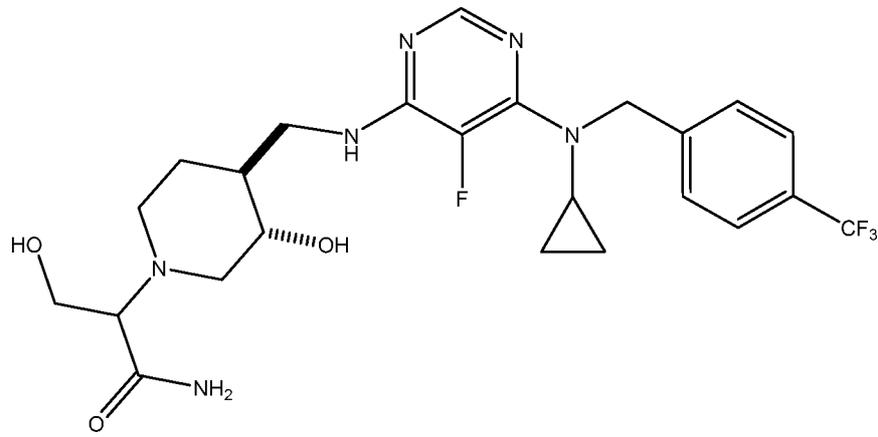
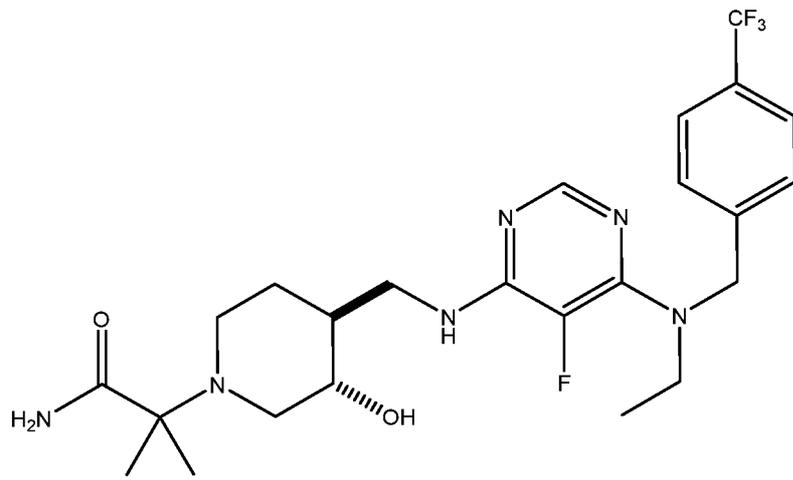
2-(4-(((5-фтор-6-(метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидропиперидин-1-ил)ацетамида.

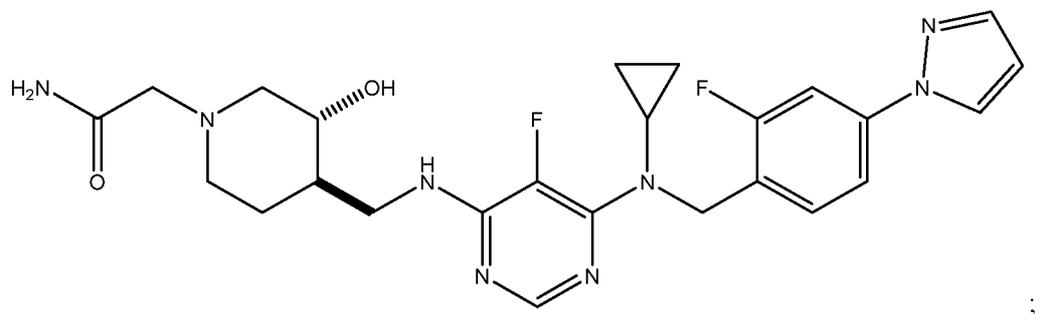
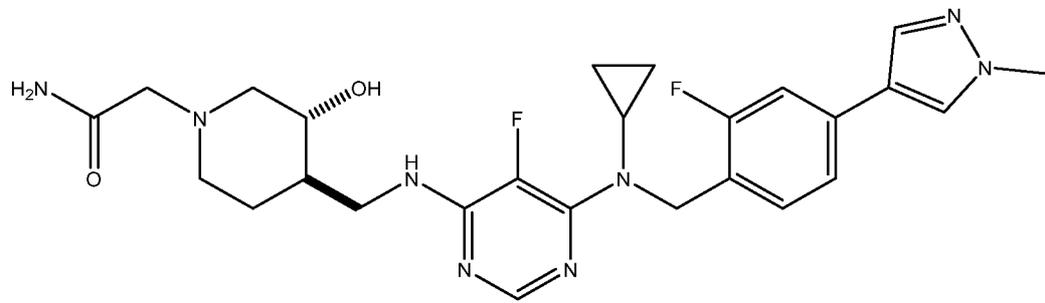
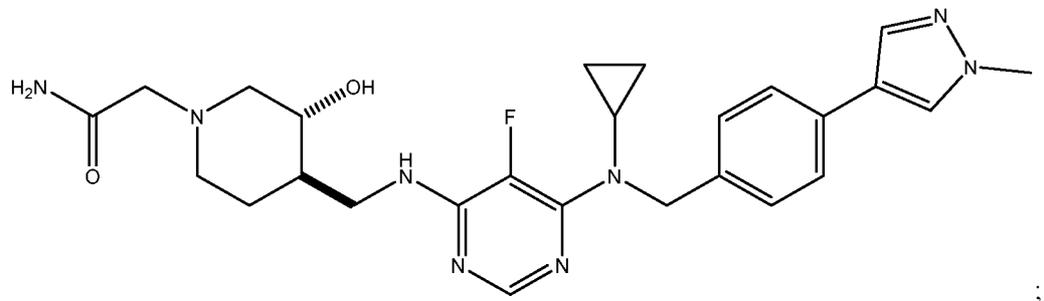
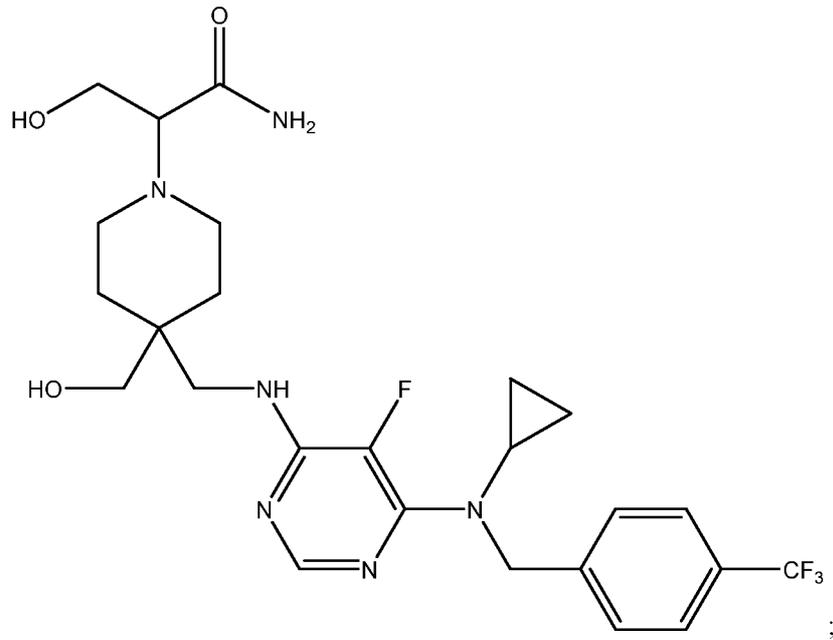
59. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, характеризующиеся структурой, выбранной из группы, состоящей из:

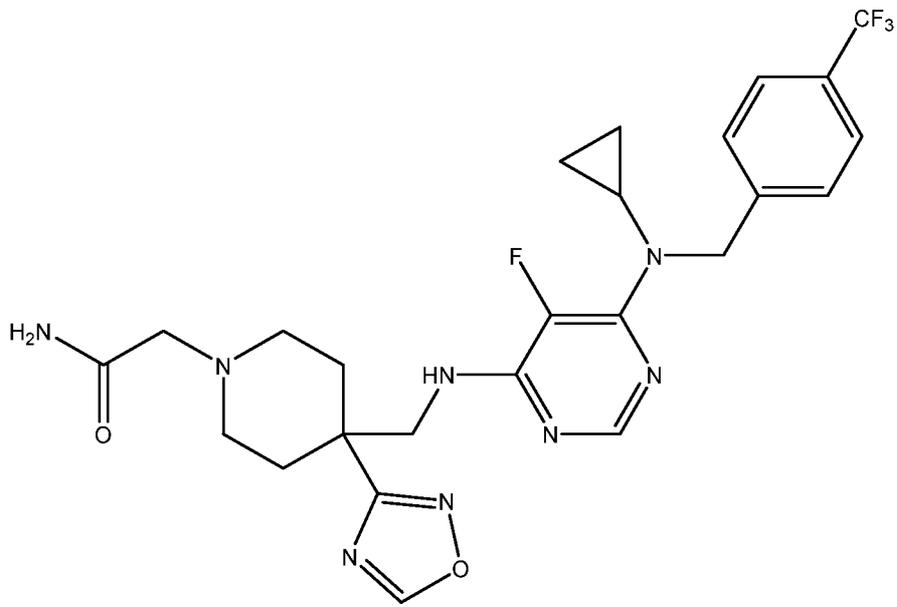




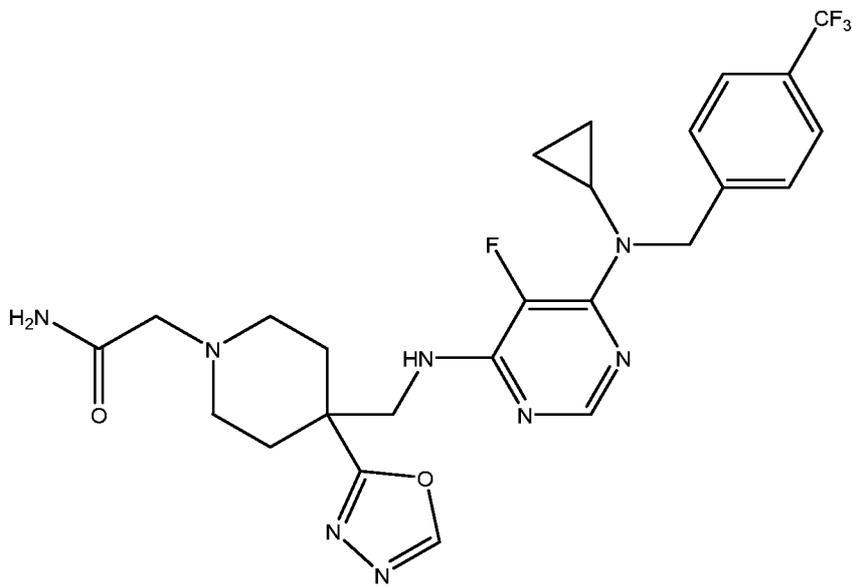




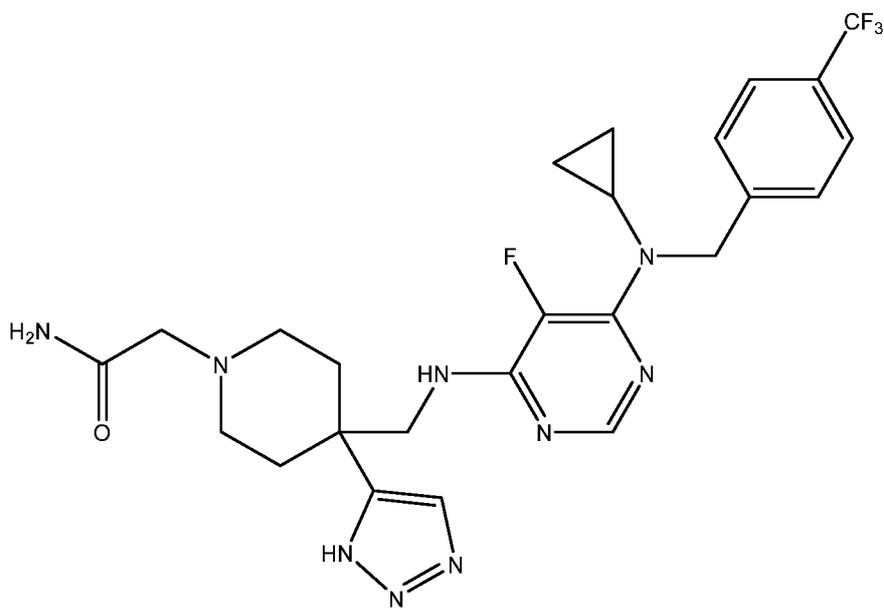




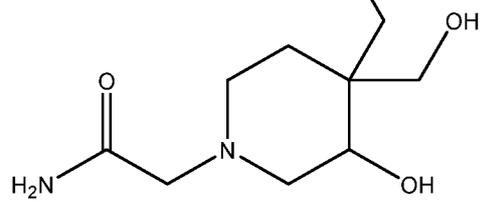
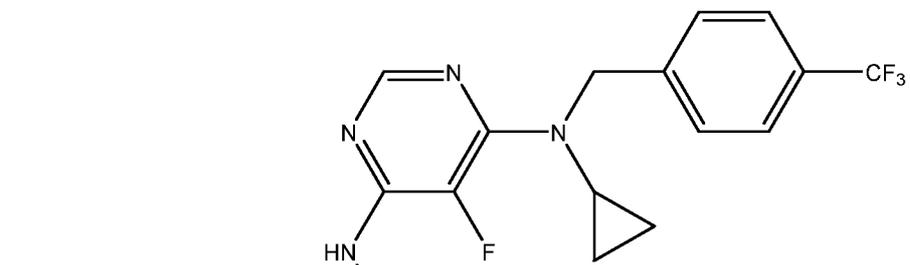
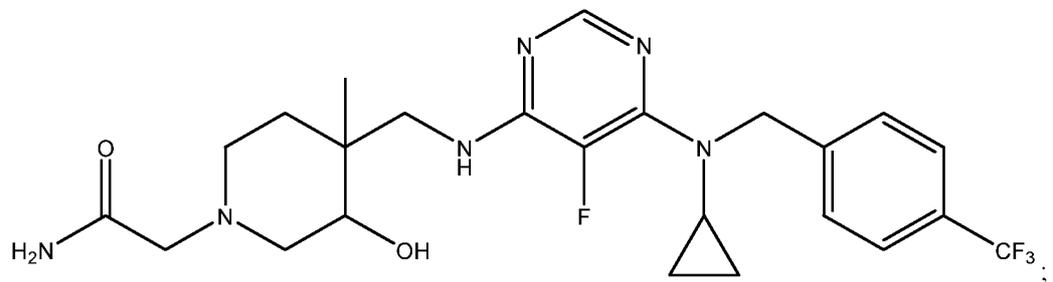
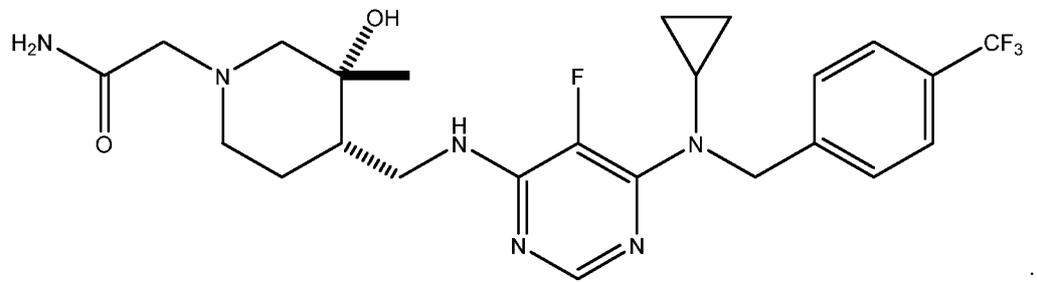
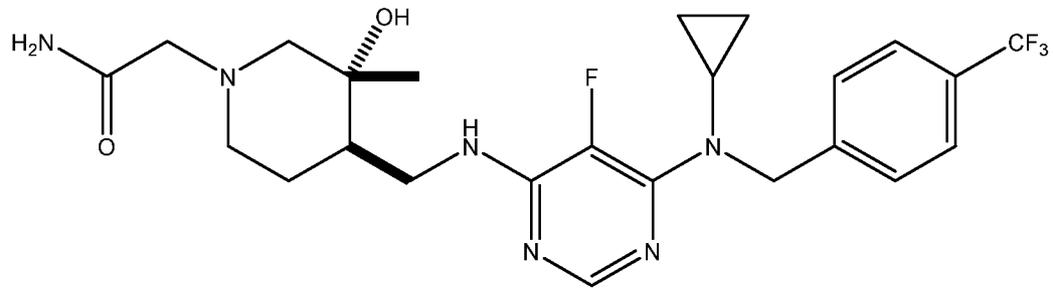
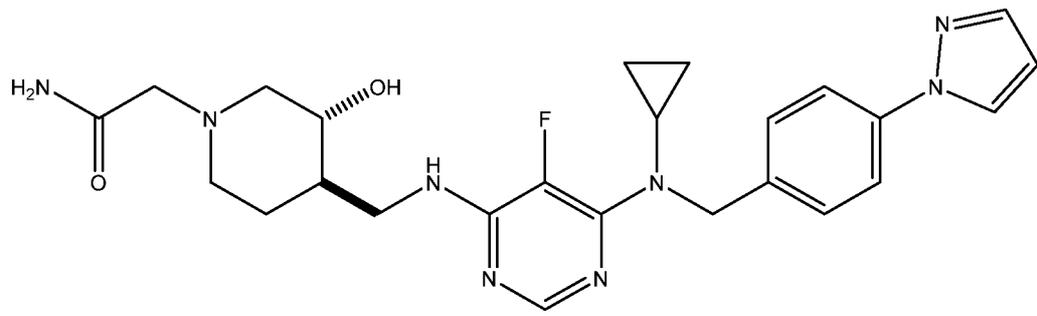
;

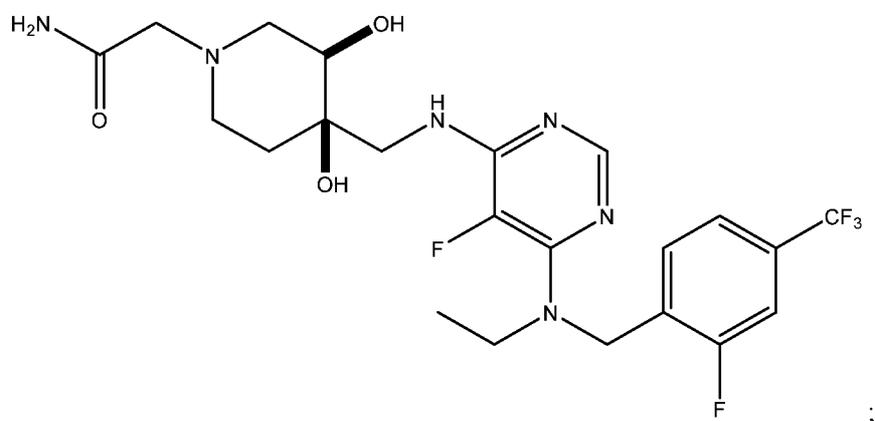
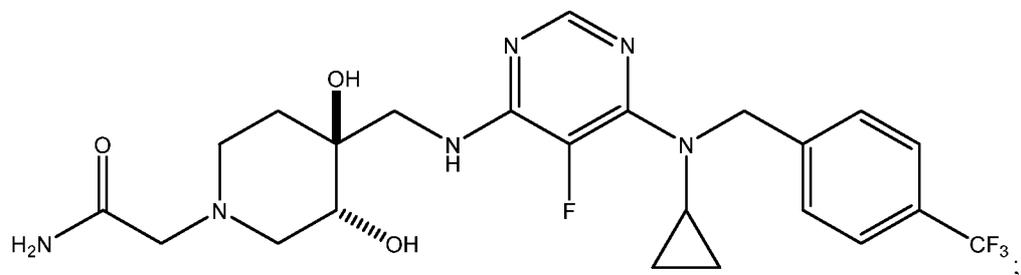
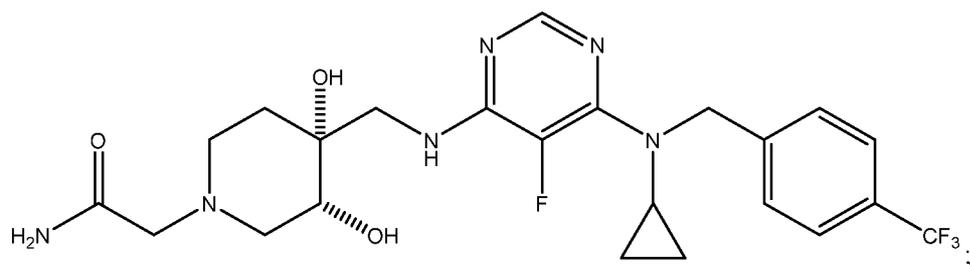
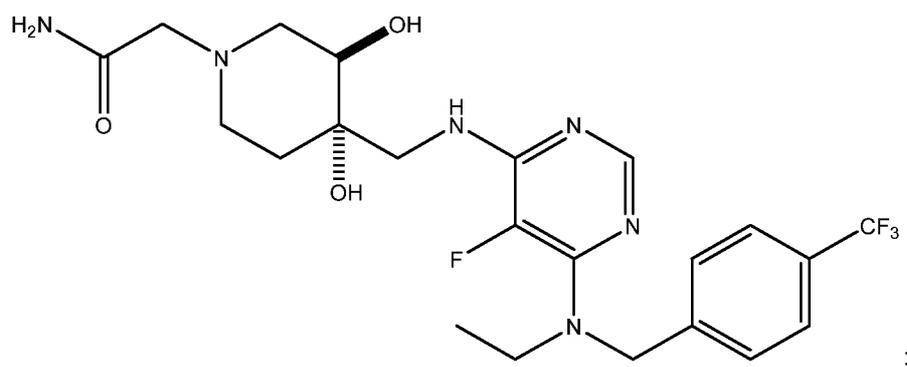
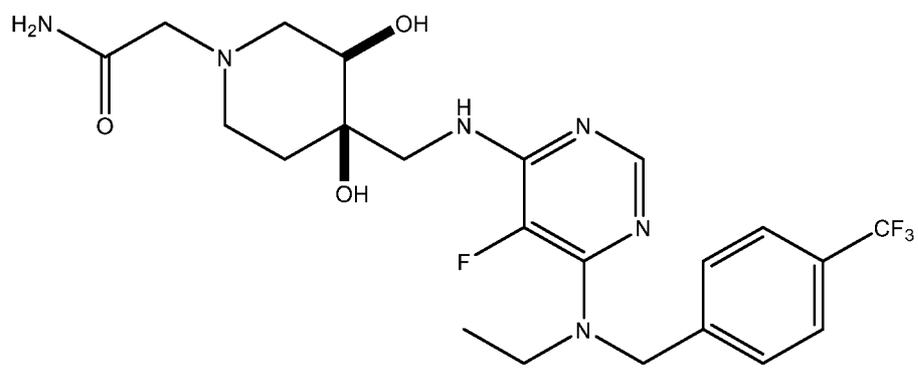


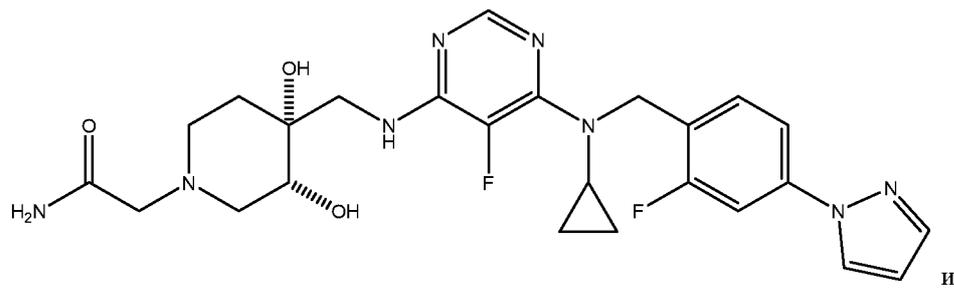
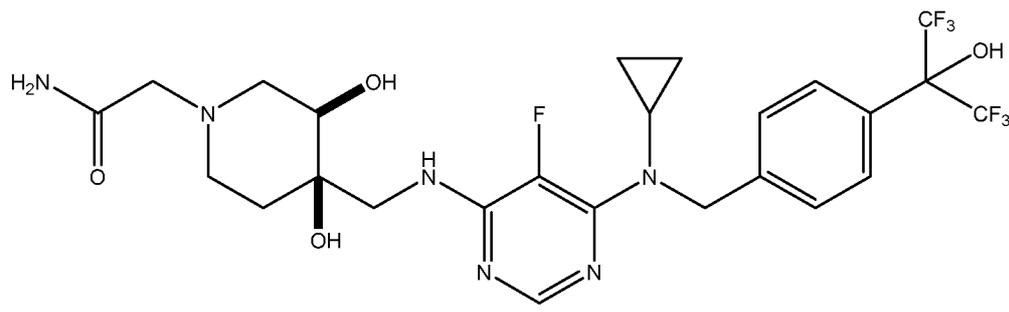
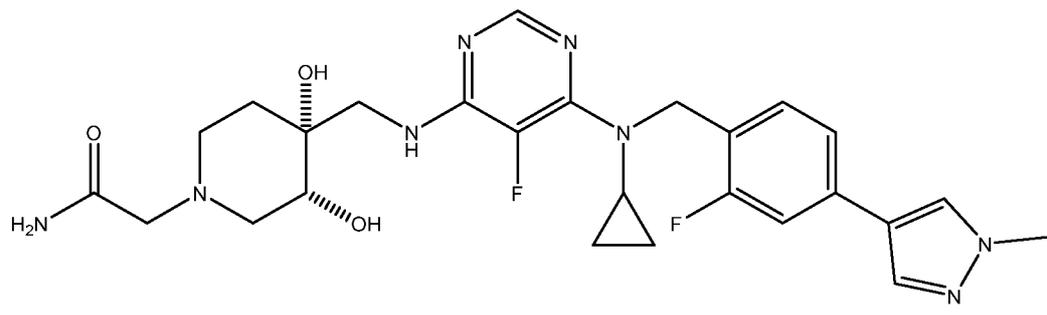
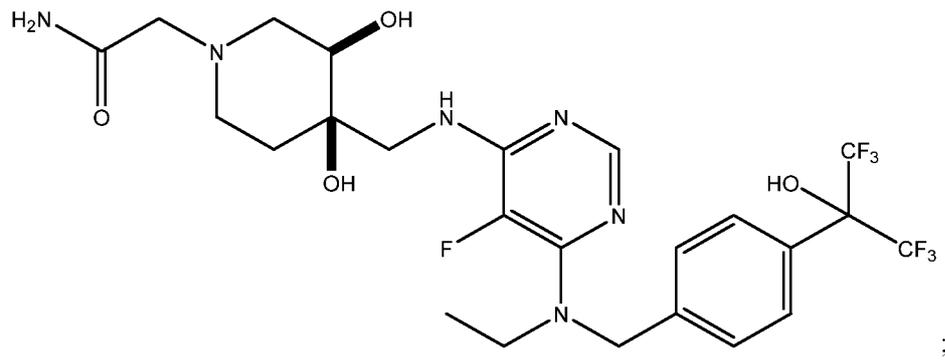
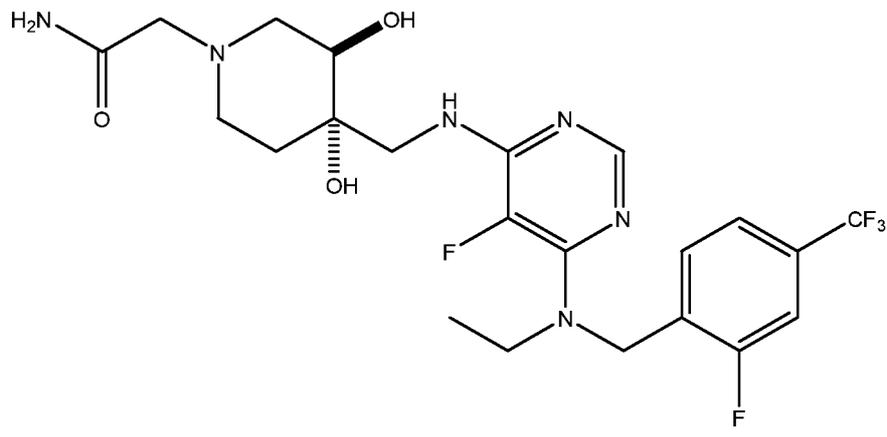
;

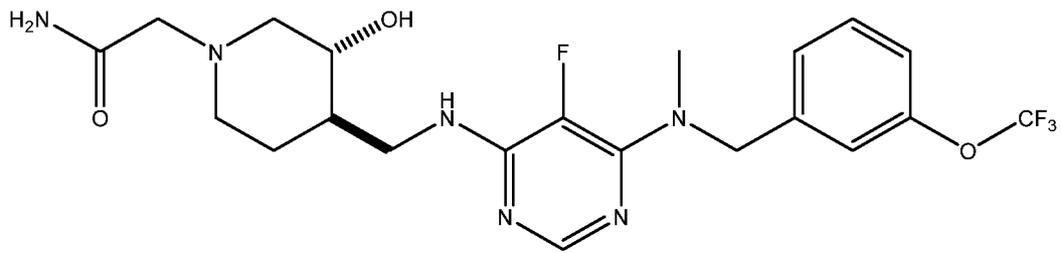


;

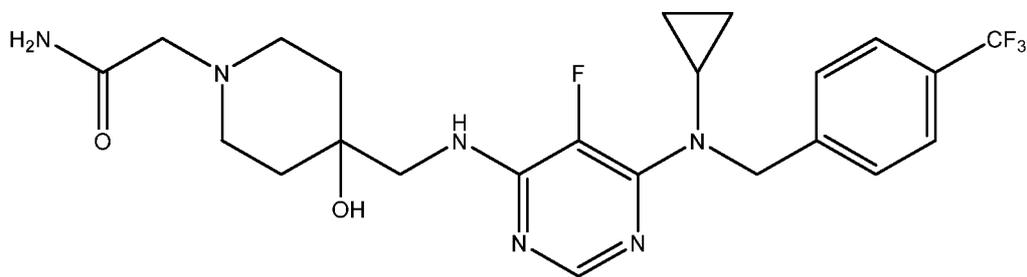
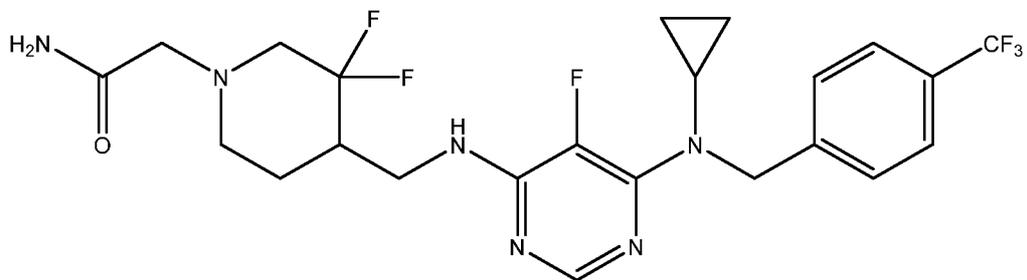
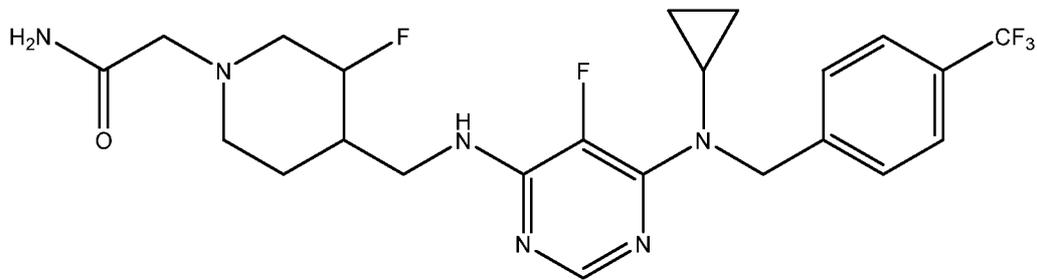
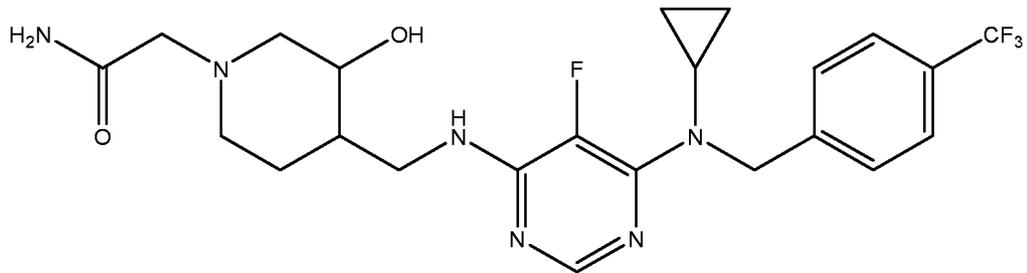


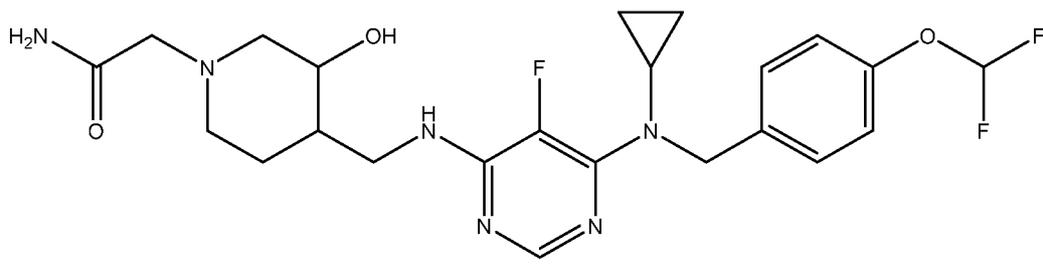
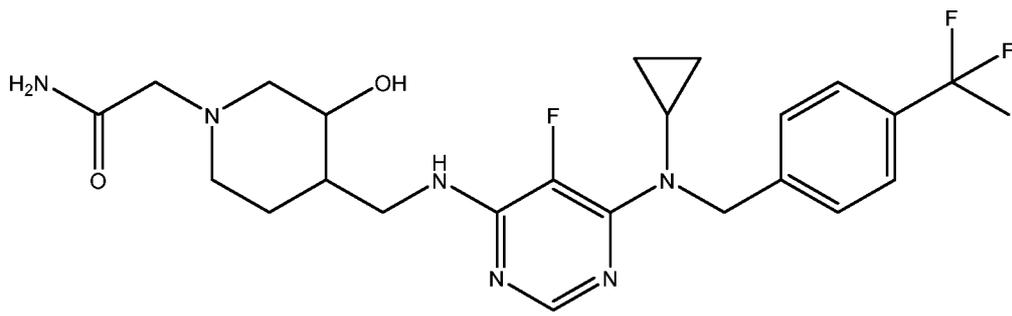
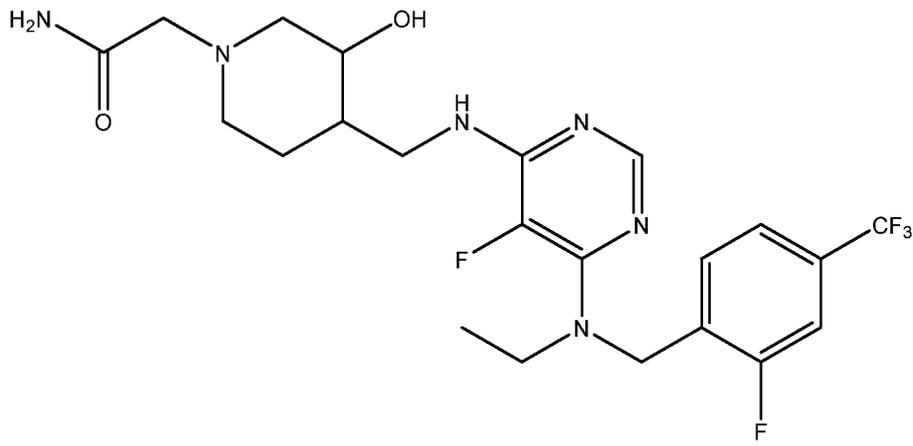
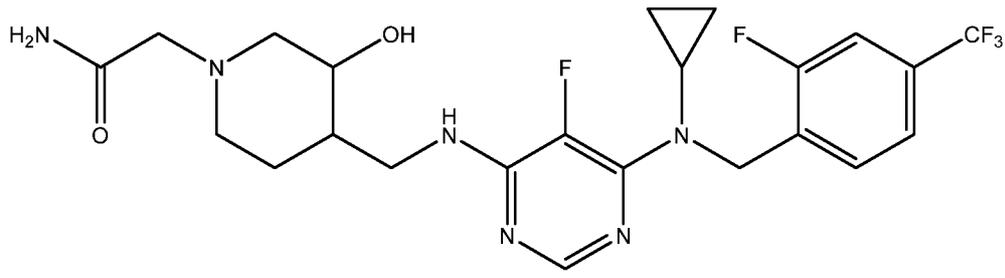
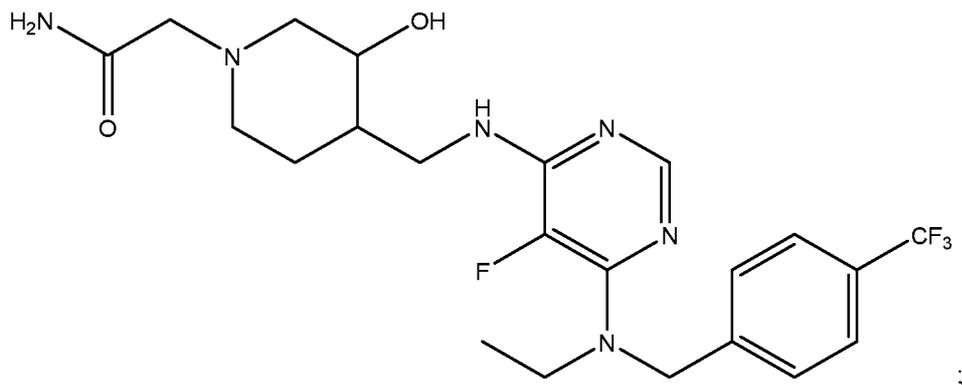


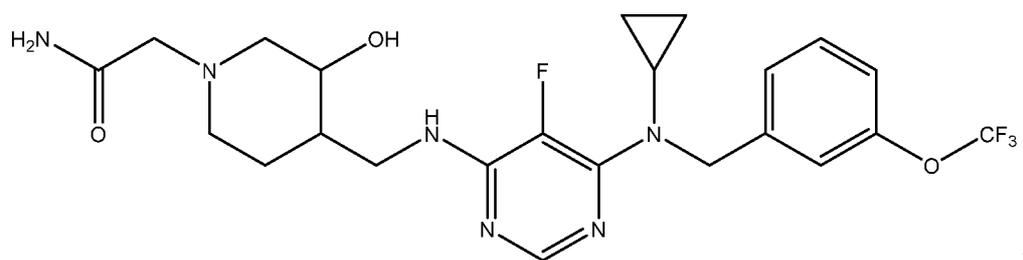
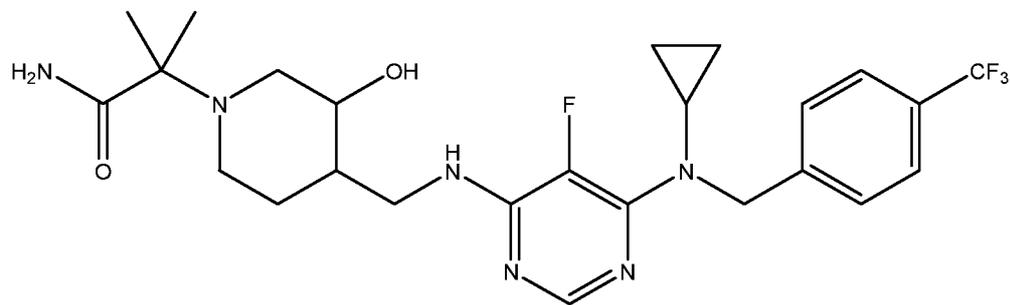
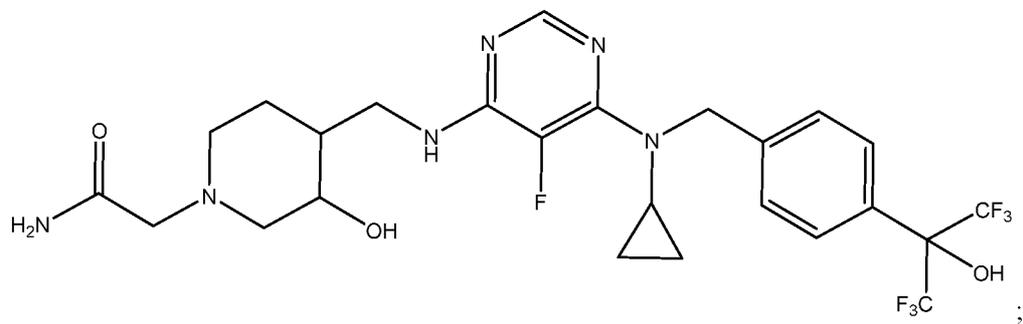
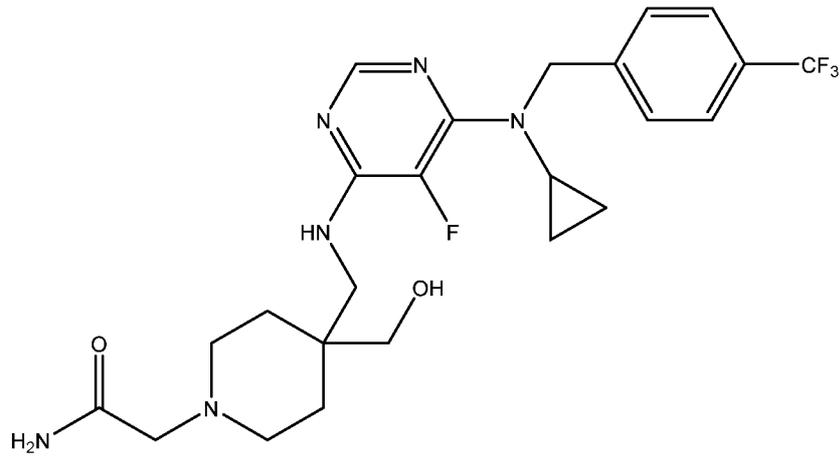
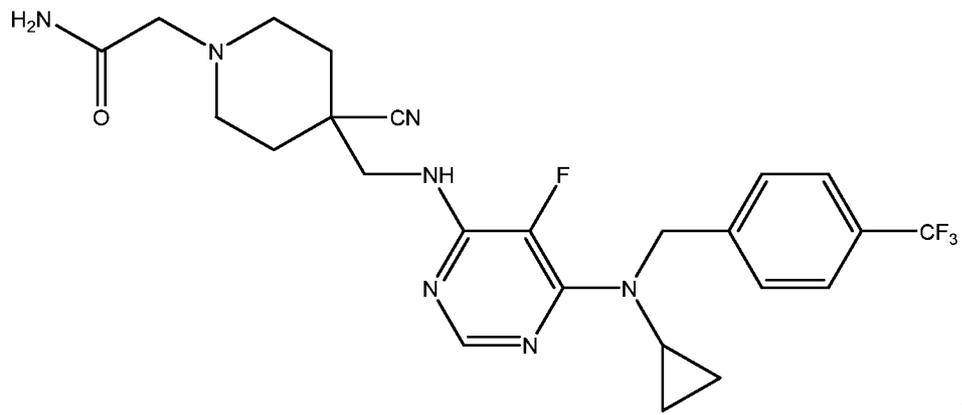


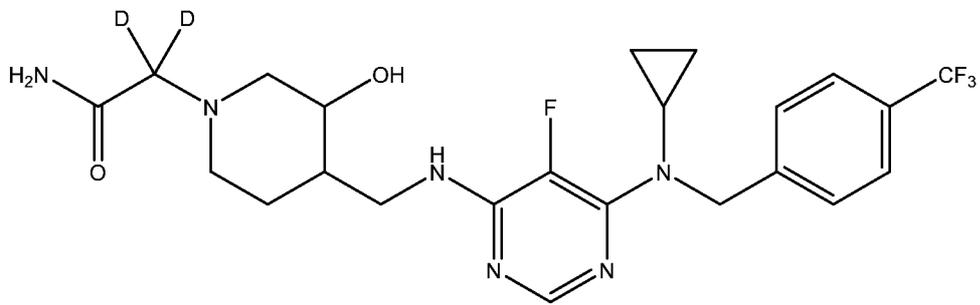
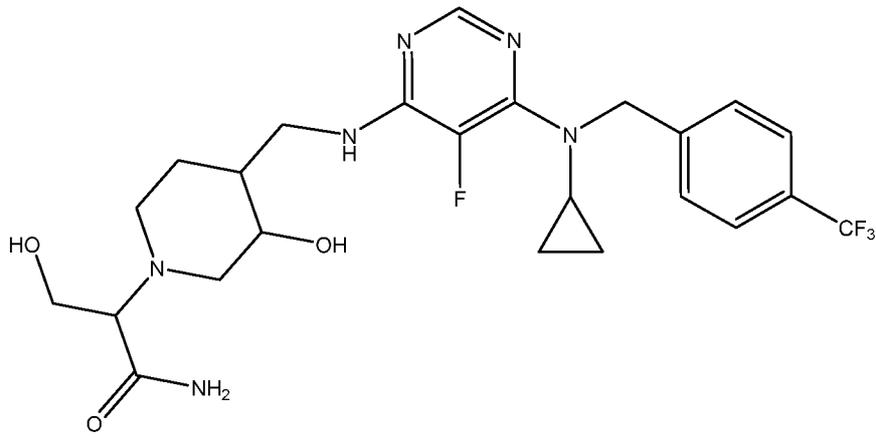
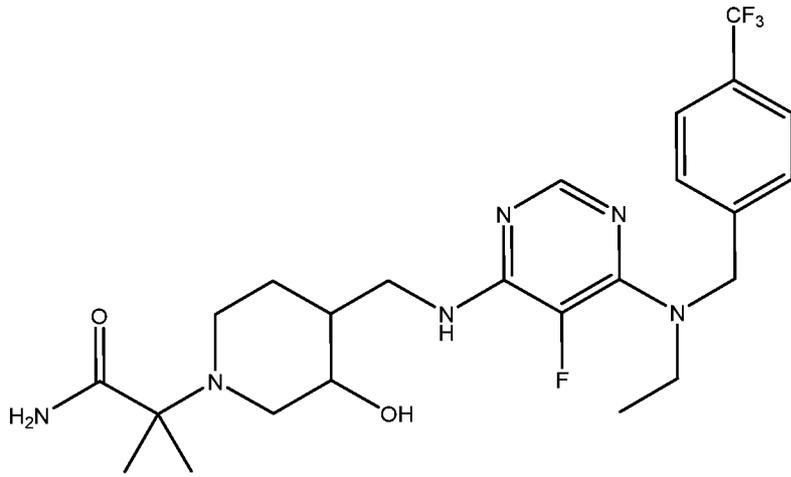


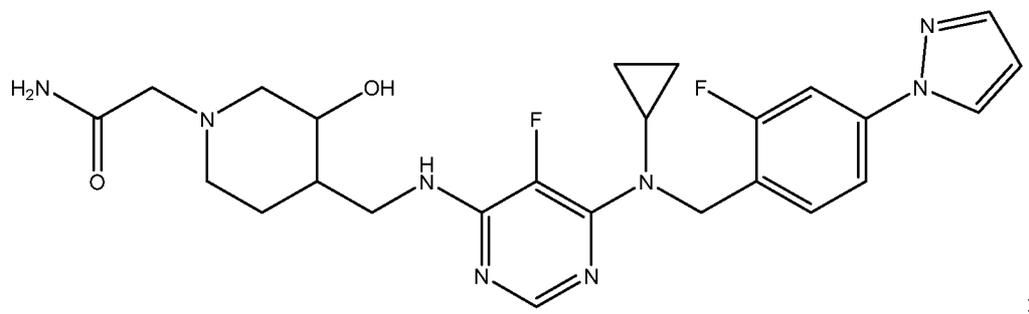
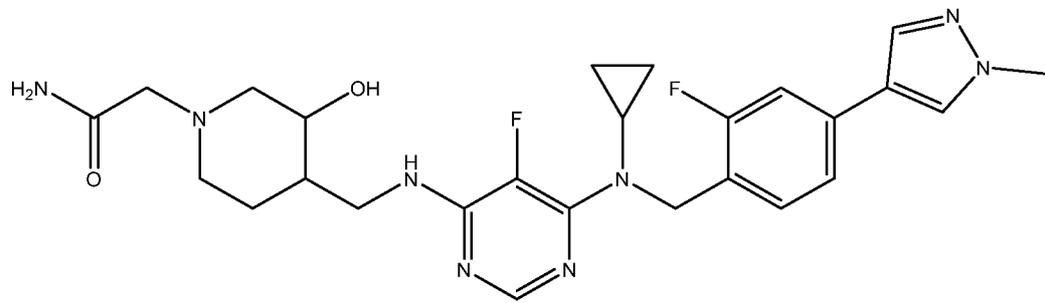
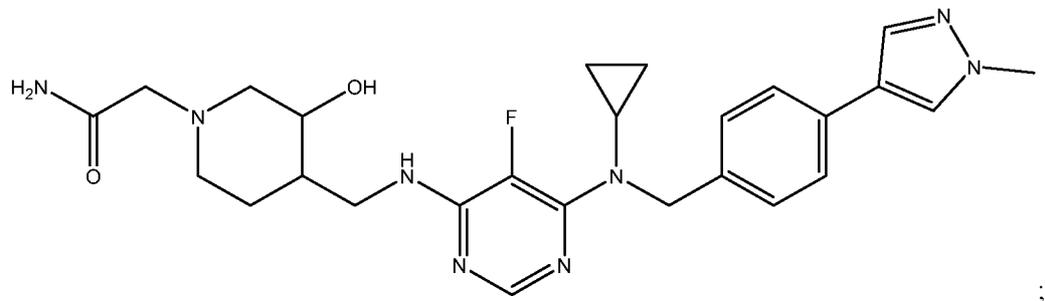
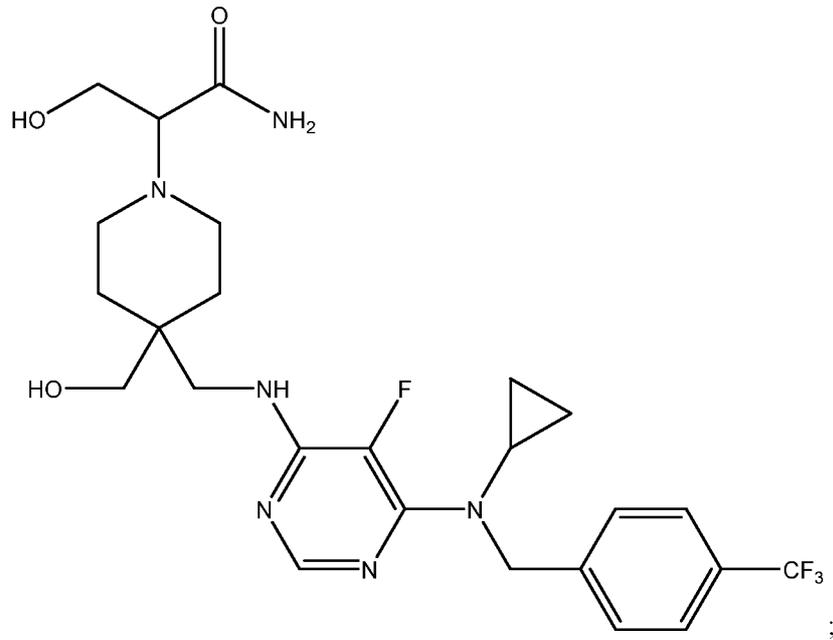
60. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, характеризующиеся структурой, выбранной из группы, состоящей из:

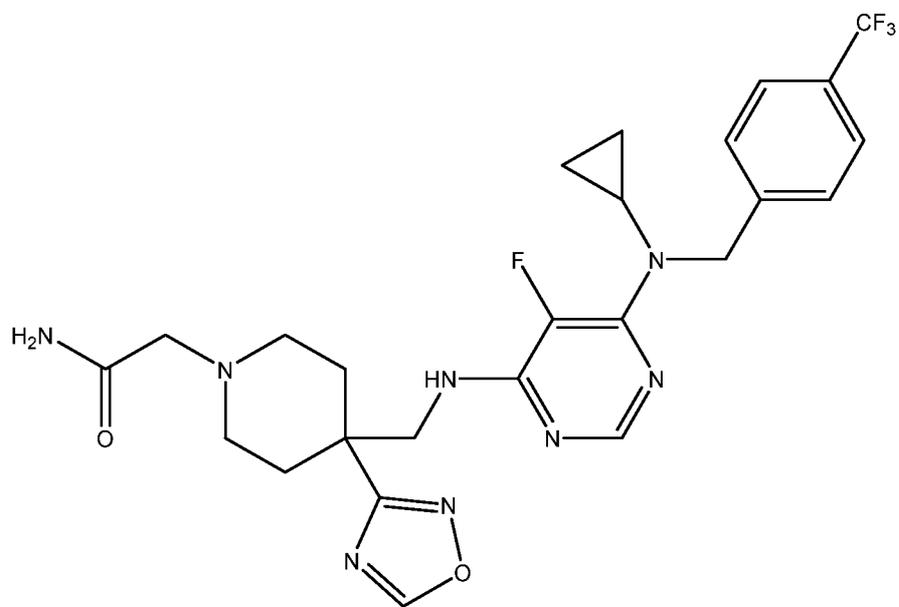




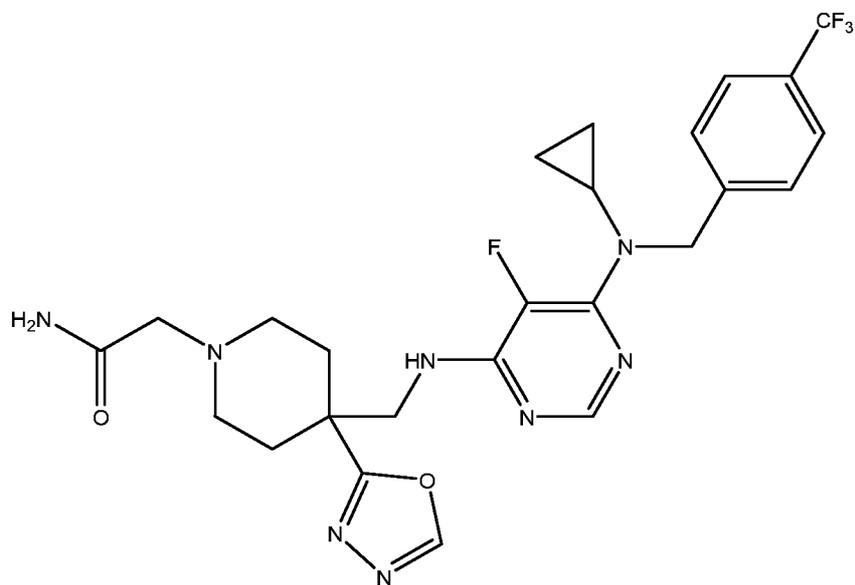




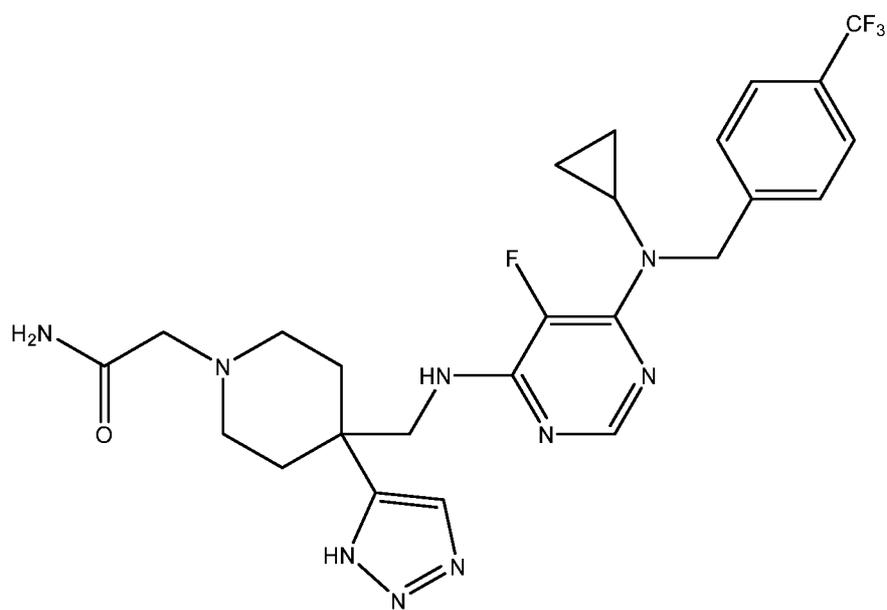




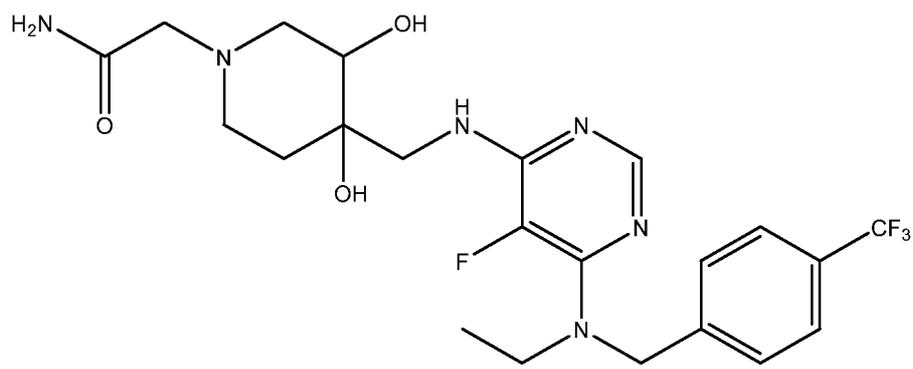
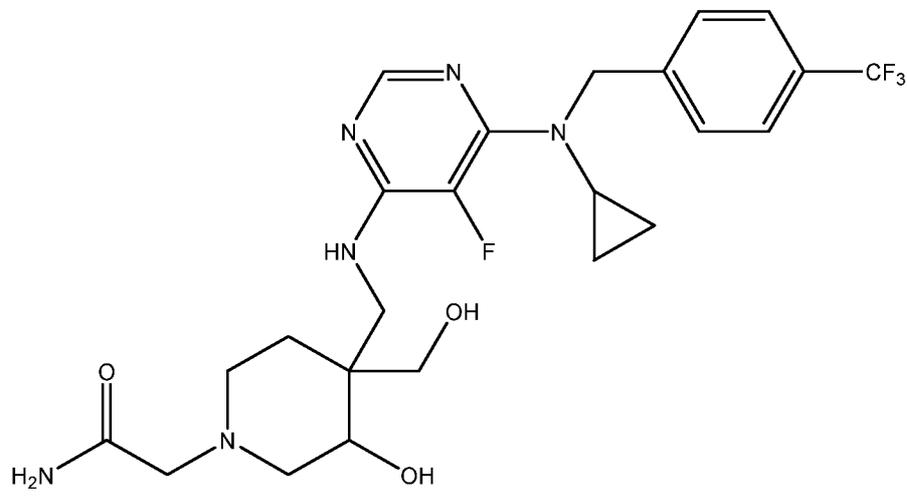
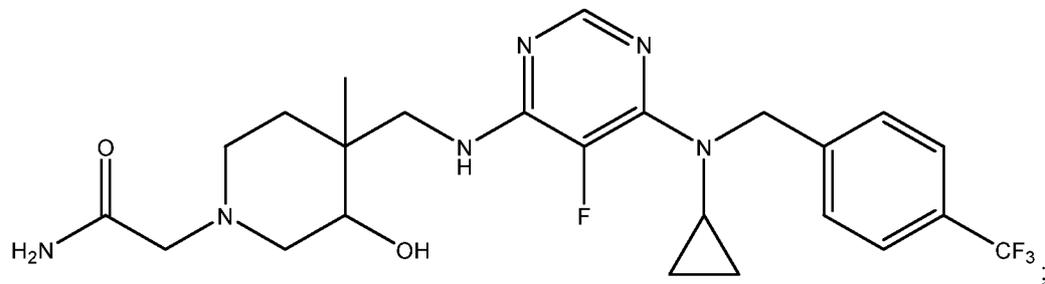
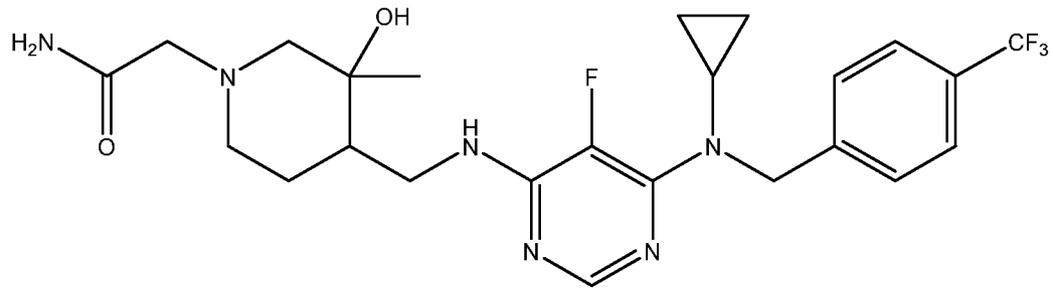
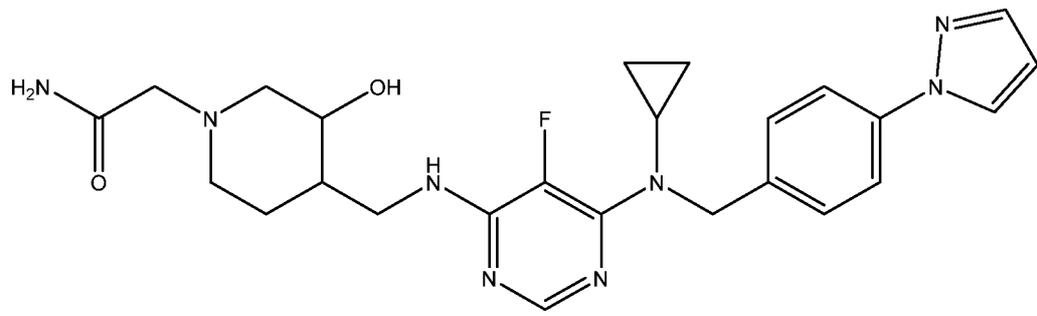
;

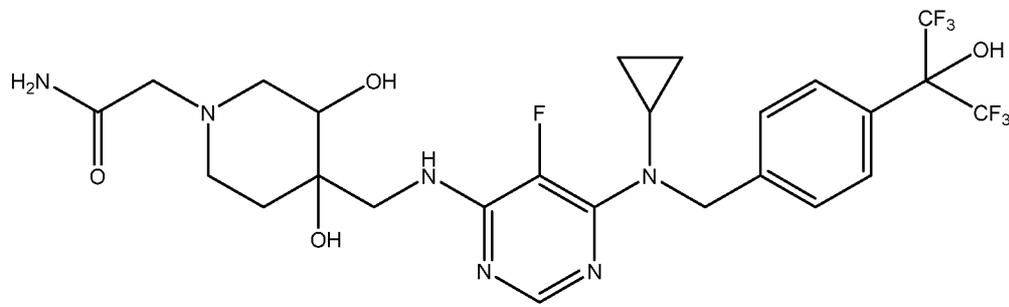
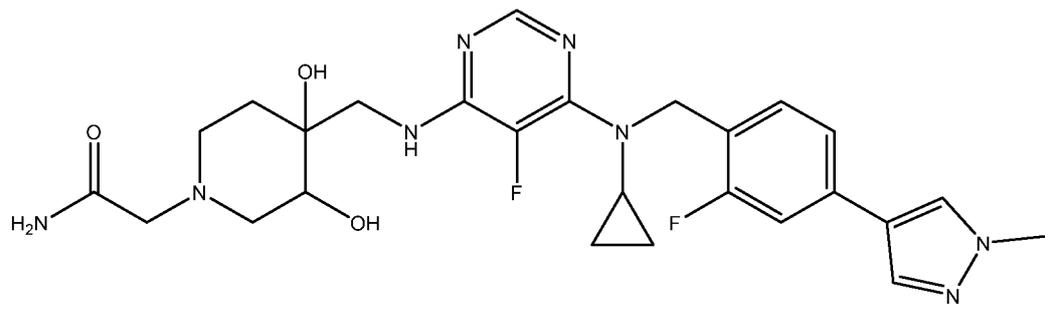
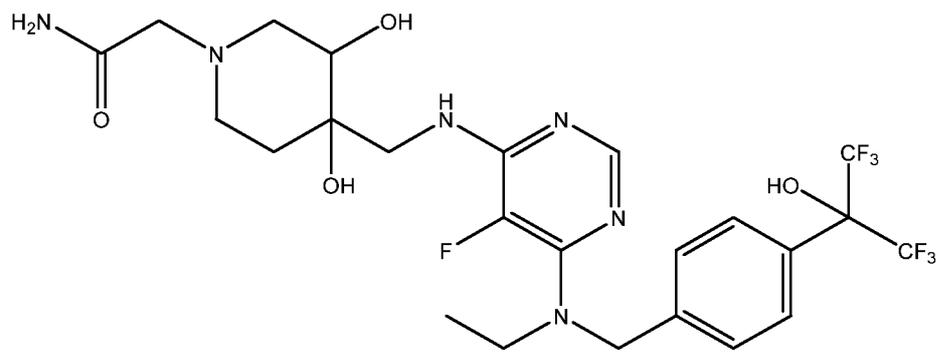
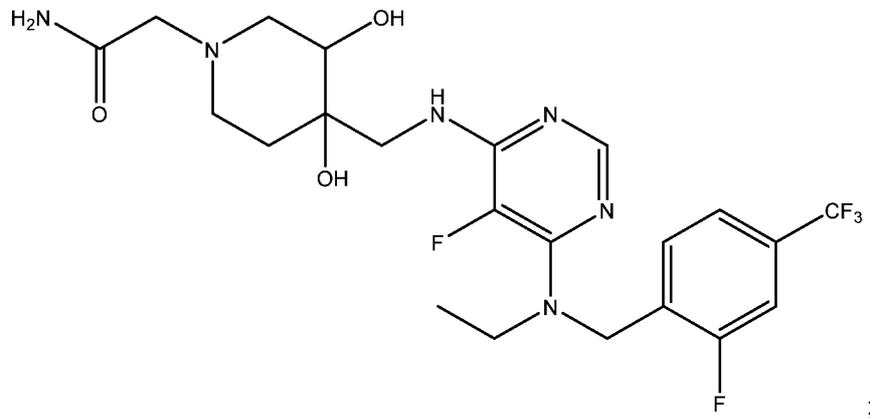
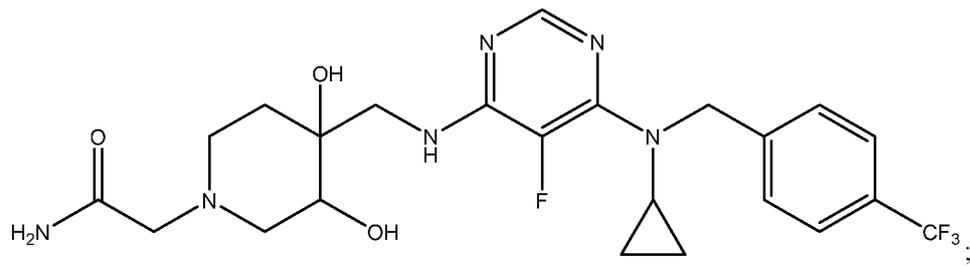


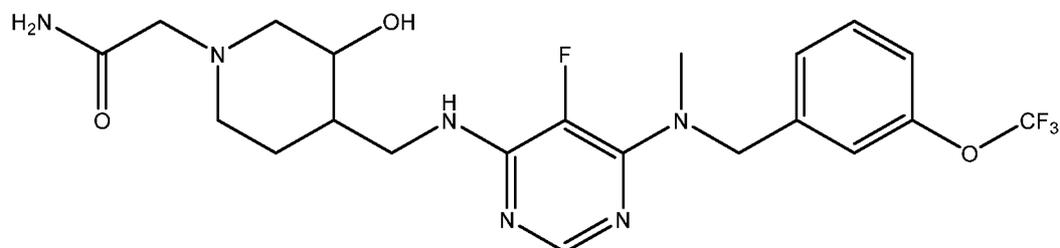
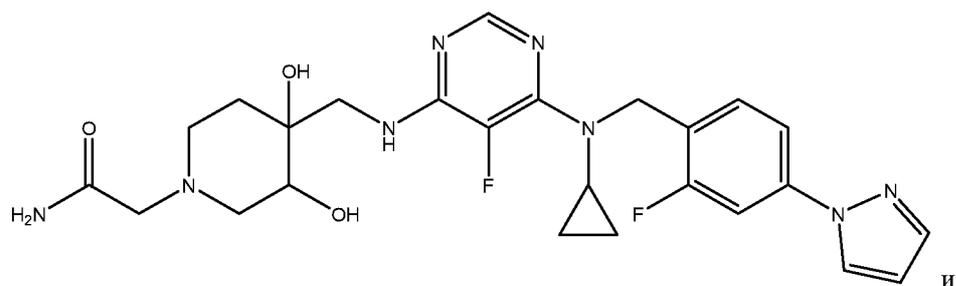
;



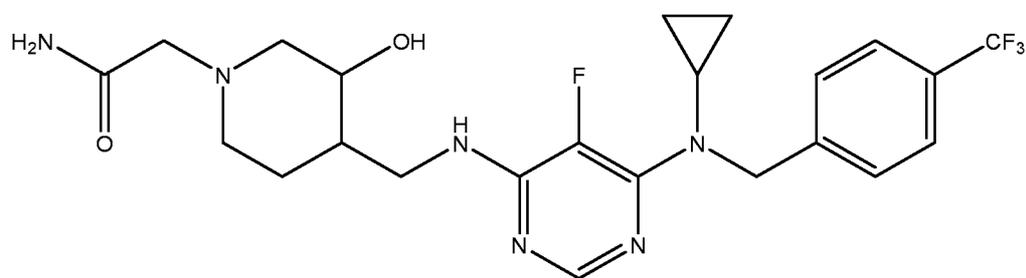
;



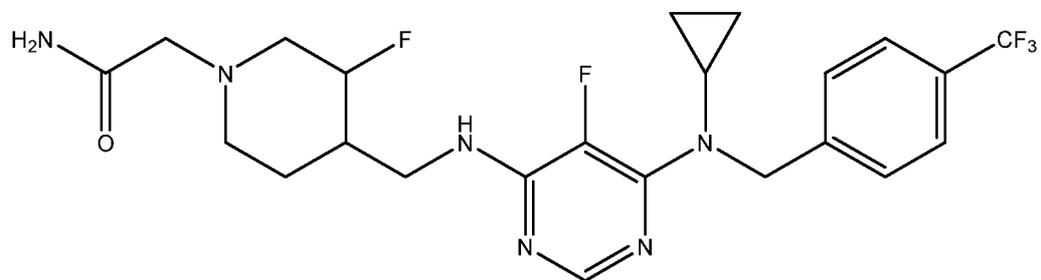




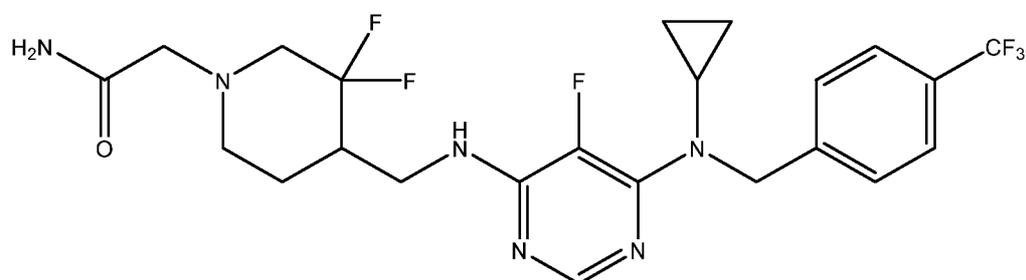
61. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



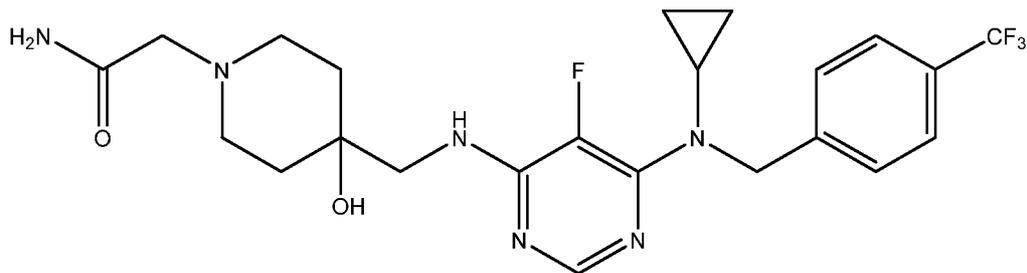
62. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



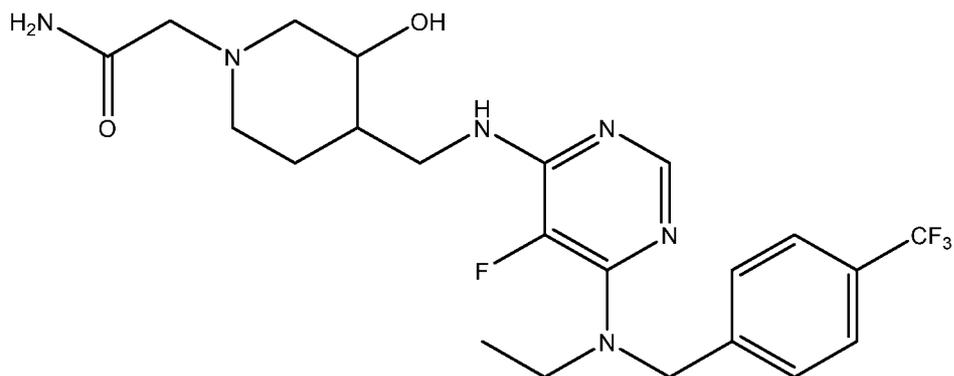
63. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



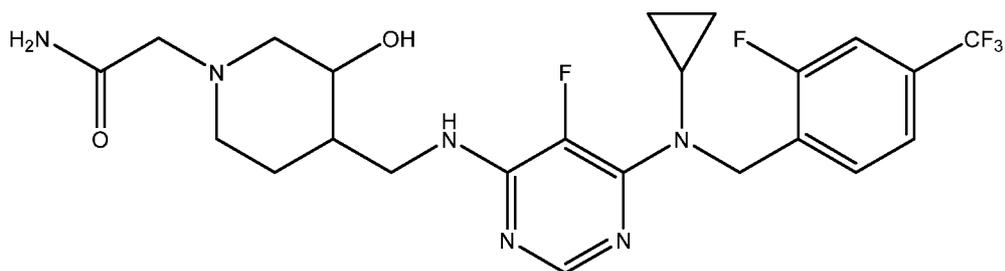
64. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



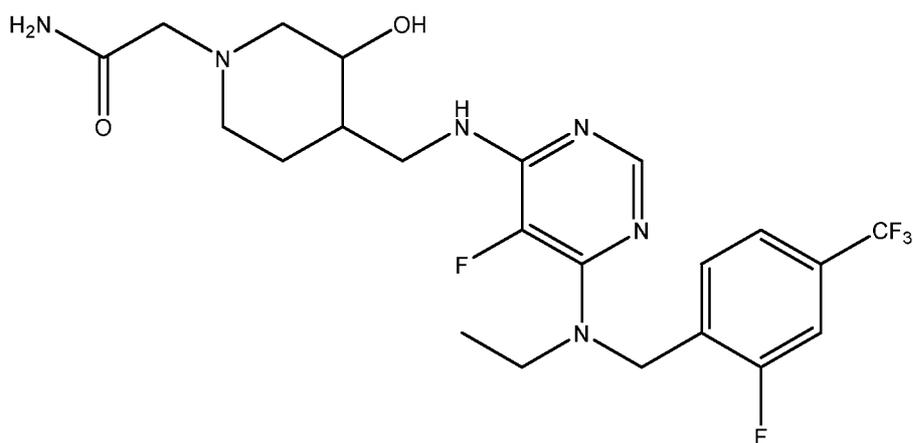
65. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



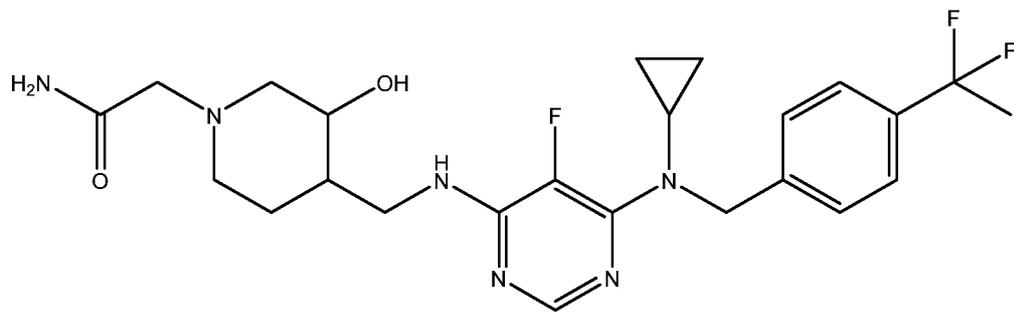
66. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



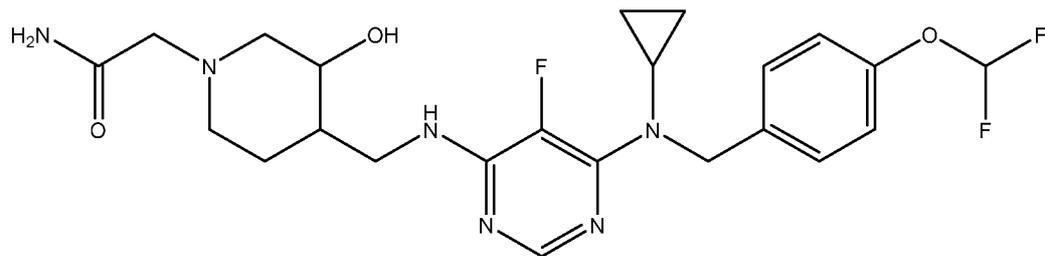
67. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



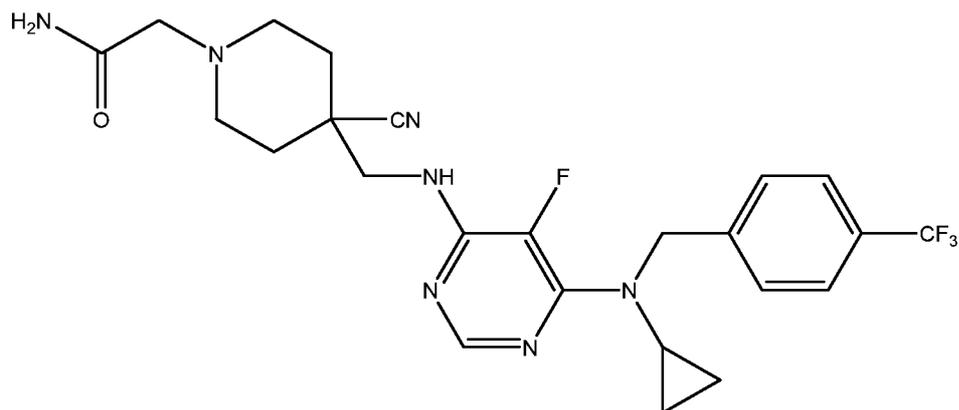
68. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



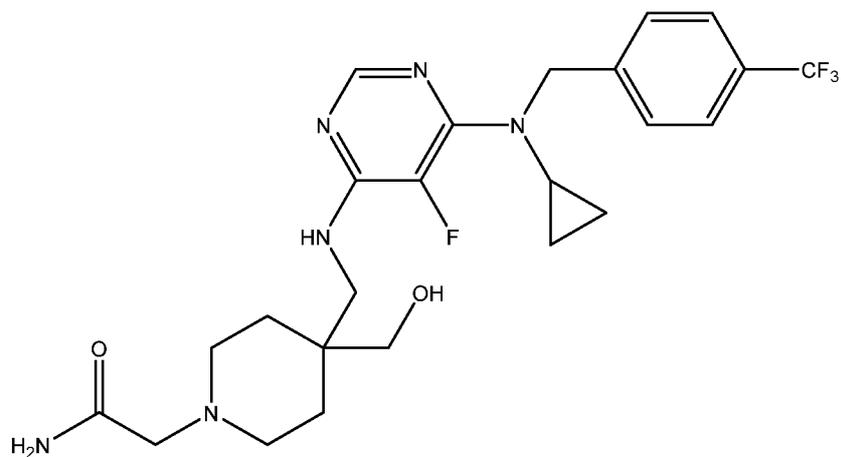
69. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



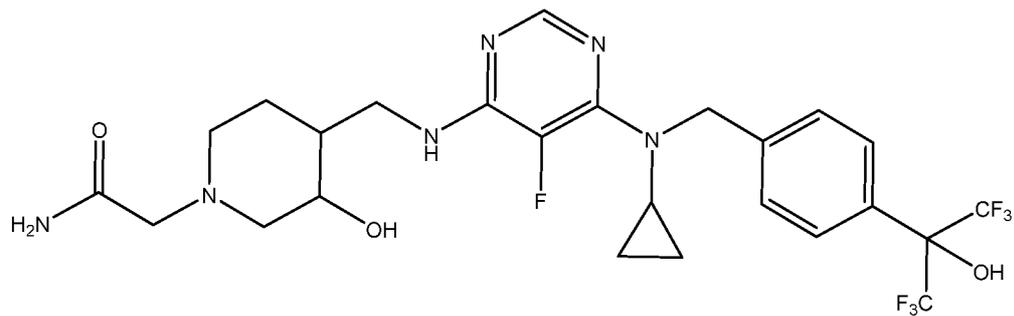
70. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



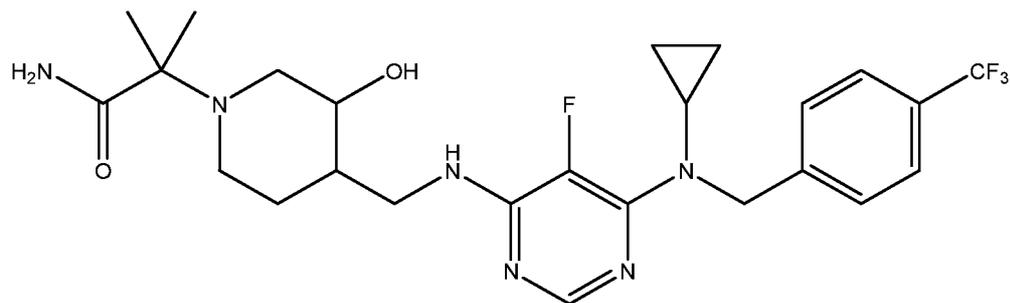
71. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



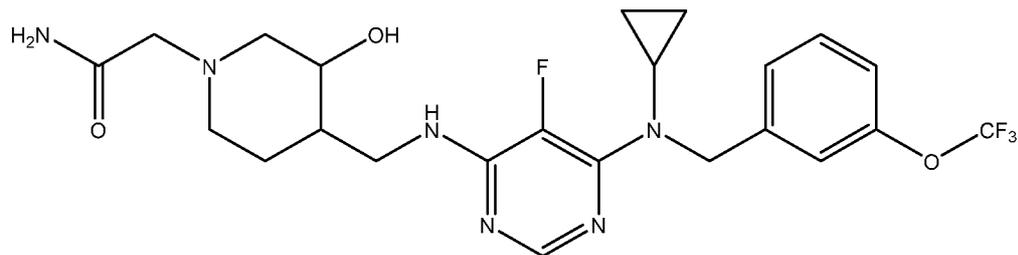
72. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



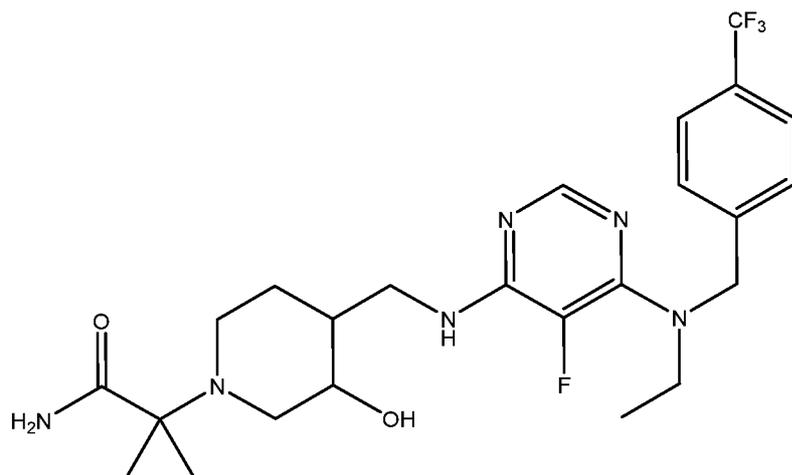
73. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



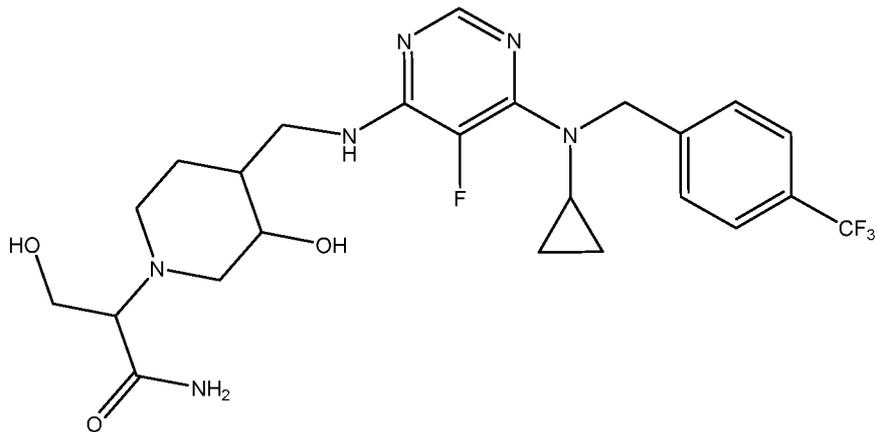
74. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



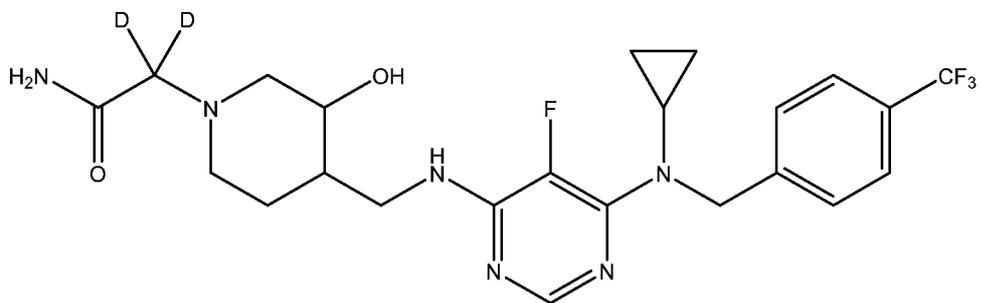
75. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



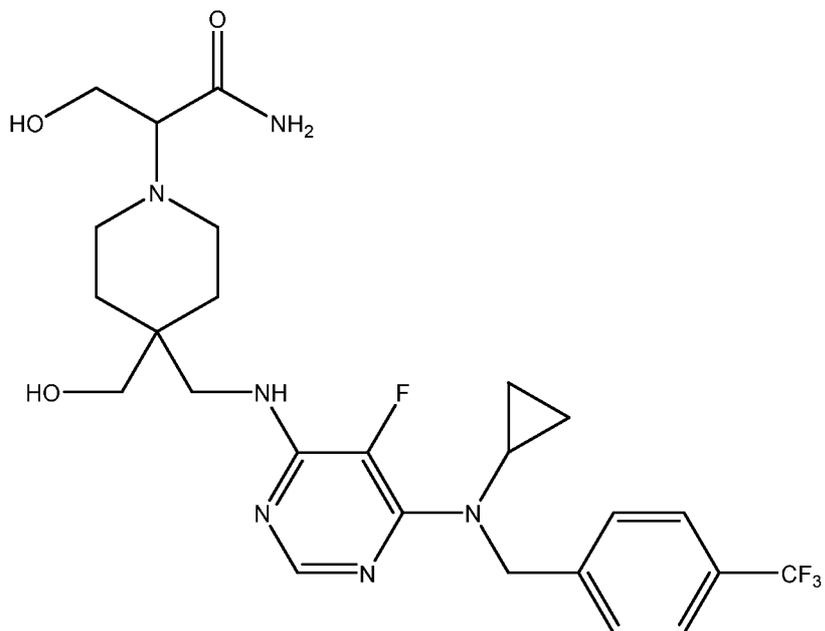
76. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



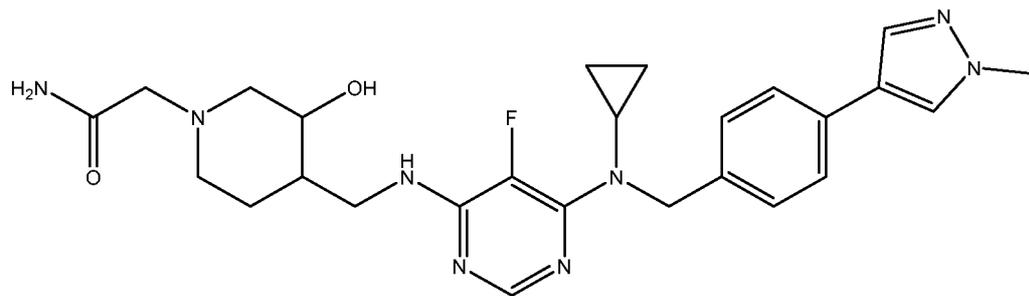
77. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



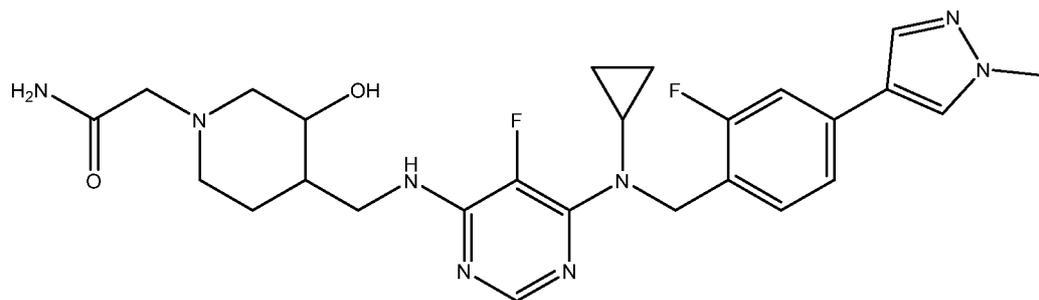
78. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



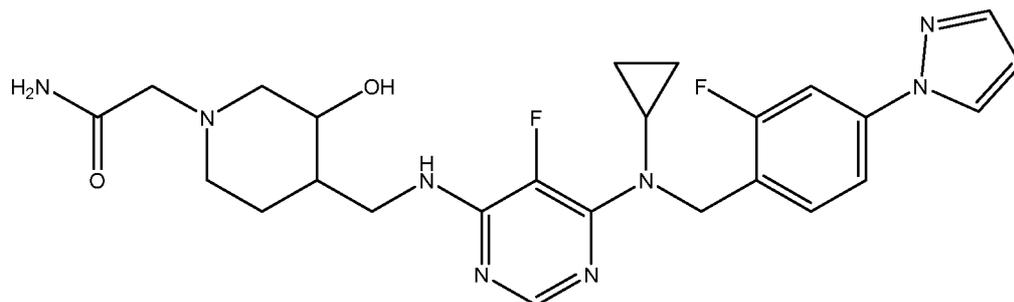
79. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



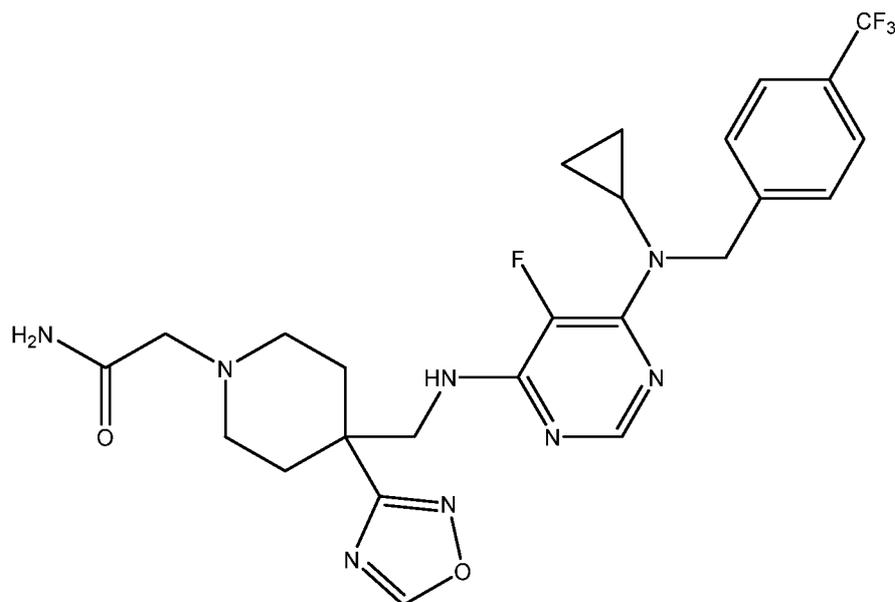
80. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



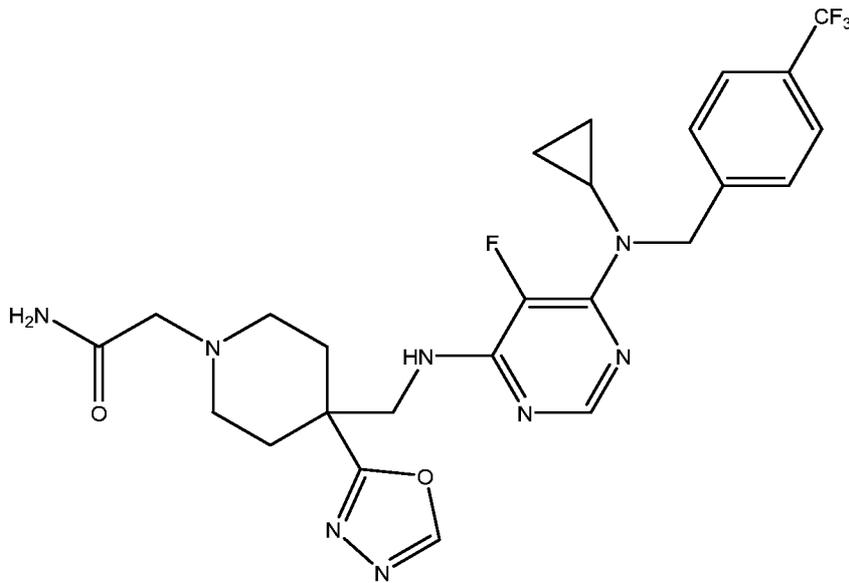
81. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



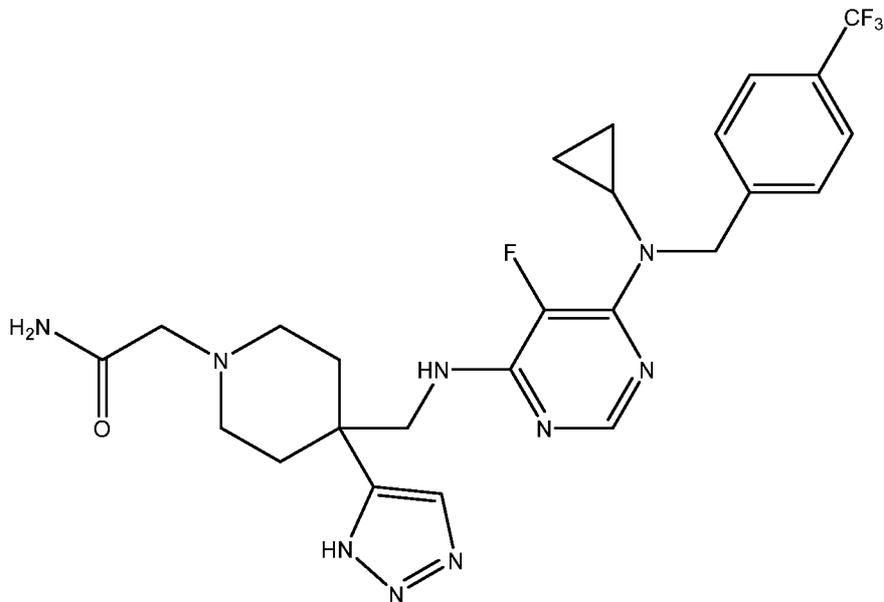
82. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



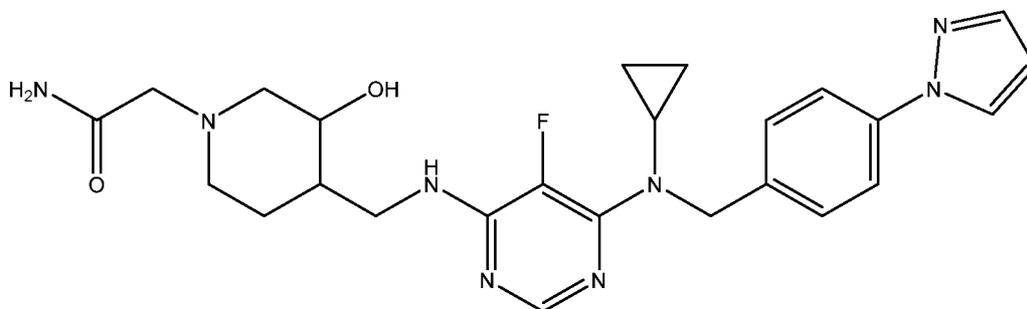
83. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



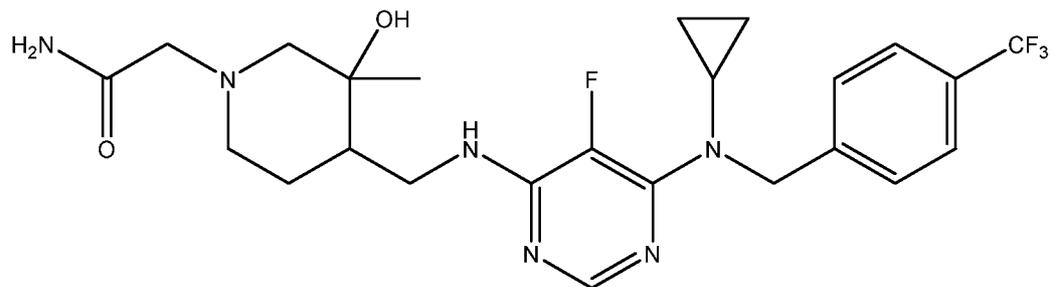
84. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



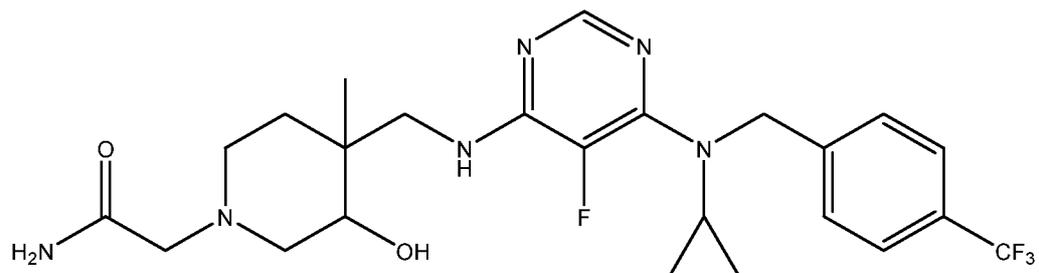
85. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



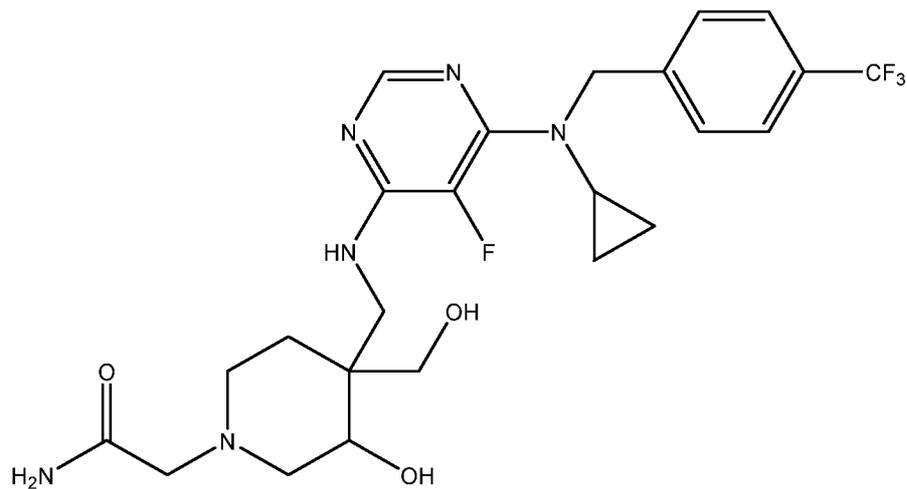
86. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



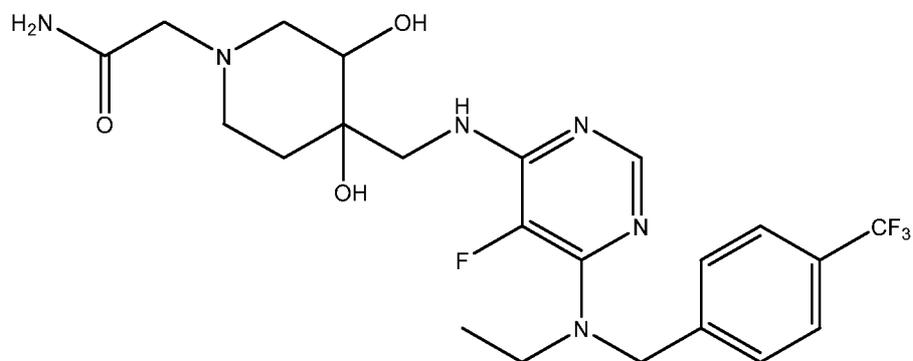
87. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



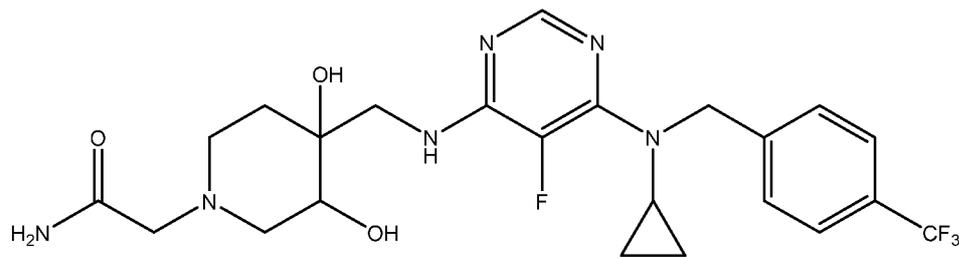
88. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



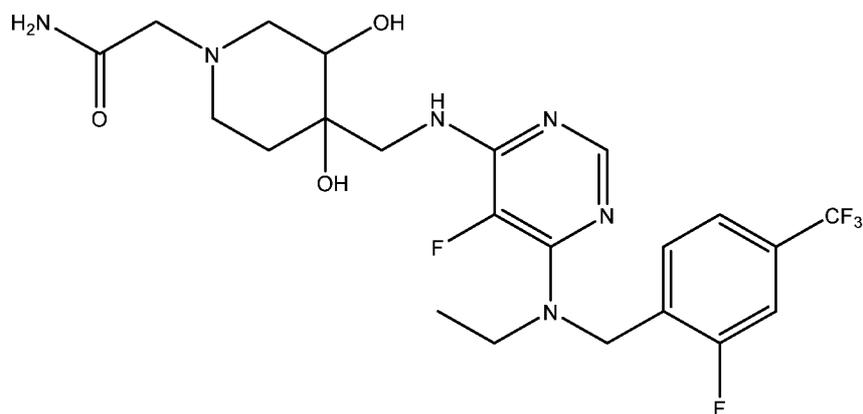
89. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



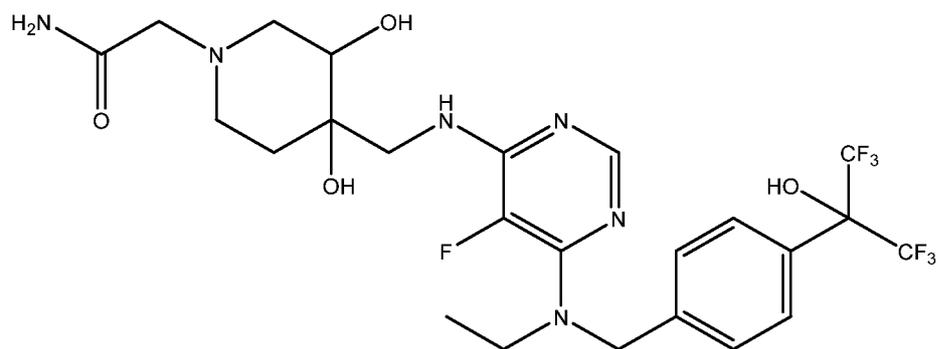
90. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



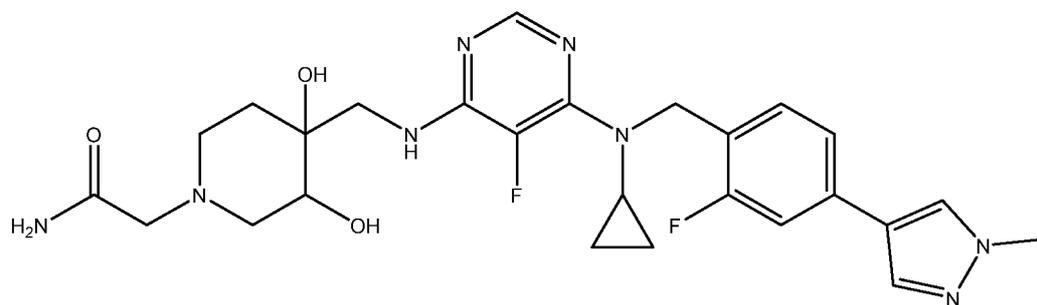
91. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



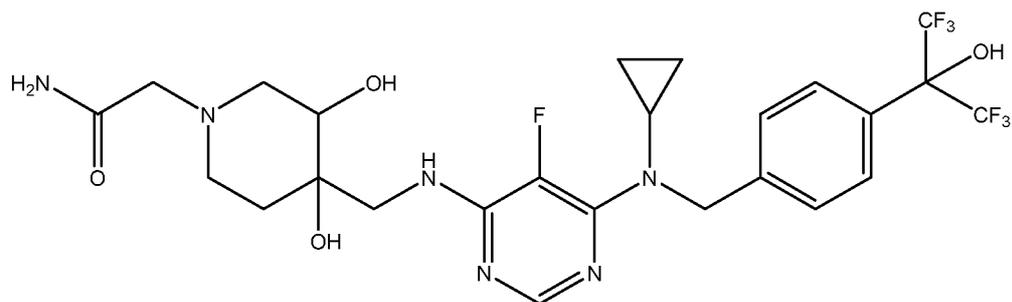
92. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



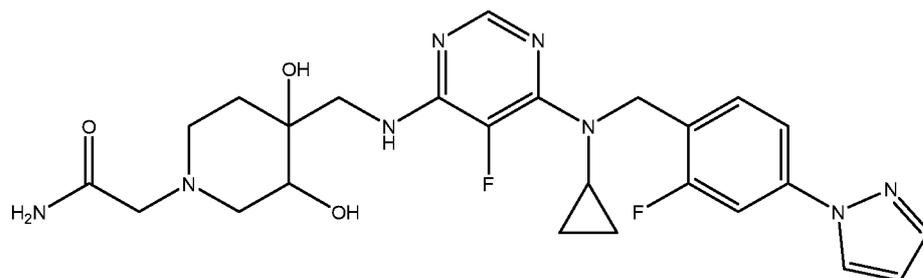
93. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



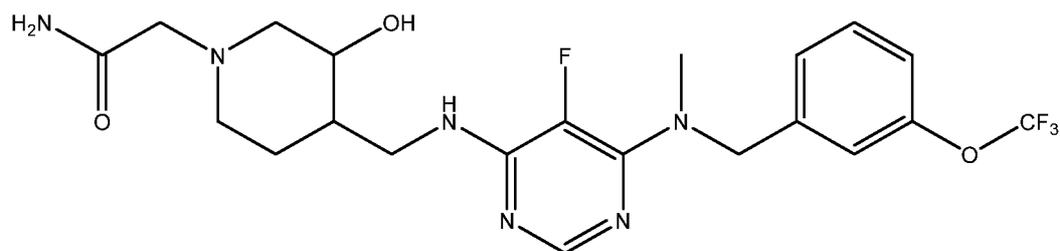
94. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



95. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



96. Соединение, стереоизомер или соль по п. 60, характеризующиеся структурой



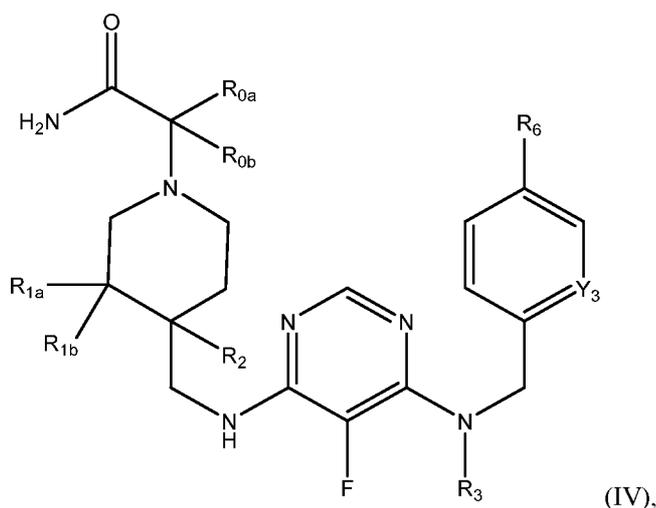
97. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-40, где  $R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из CN, замещенного или незамещенного гетероалициклила и замещенного или незамещенного гетероарила, и  $R_{0b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил.

98. Соединение, стереоизомер или соль по п. 97, где  $R_{0a}$  представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.

99. Соединение, стереоизомер или соль по п. 98, где  $R_{0a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил.

100. Соединение, стереоизомер или соль по п. 97 или п. 98, где  $R_{0b}$  представляет собой водород.

101. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, характеризующиеся структурой формулы (IV),



где:

$R_{0a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил;

$R_{0b}$  представляет собой водород;

$R_{1a}$  представляет собой гидроксил;

$R_{1b}$  представляет собой водород;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксил;

$R_3$  представляет собой этил или циклопропил;

$R_6$  представляет собой  $CF_3$ , и

$Y_3$  представляет собой  $CR_8$ , где  $R_8$  представляет собой водород или фтор.

102. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, где:

$R_{0a}$  выбран из группы, состоящей из CN, пиридинила и тетрагидропиранила;

$R_{0b}$  представляет собой водород;

$R_{1a}$  представляет собой гидроксил;

$R_{1b}$  представляет собой водород;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксил;

$R$  представляет собой водород;

$R_3$  представляет собой этил или циклопропил;

$R_4$  представляет собой водород;

$R_5$  представляет собой водород;

$R_6$  представляет собой  $CF_3$ ;

$R_7$  представляет собой водород, и

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH.

103. Соединение, стереоизомер или соль по п. 1, где  $R_{0a}$  представляет собой пиридинил;  $R_{0b}$  представляет собой водород;  $R_{1a}$  представляет собой гидроксил;  $R_{1b}$  представляет собой водород;  $R_2$  представляет собой водород или гидроксил;  $R$  представляет собой водород;  $R_3$  представляет собой этил или циклопропил;  $R_4$  представляет собой водород;  $R_5$  представляет собой водород;  $R_6$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R_7$  представляет собой водород, и каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  представляет собой CH.

104. Соединение, его стереоизомер или соль по п. 1, выбранные из группы, состоящей из:



110. Соединение, стереоизомер или соль по п. 105, где соединение представляет собой 2-(4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

111. Соединение, стереоизомер или соль по п. 105, где соединение представляет собой 2-(4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

112. Соединение, стереоизомер или соль по п. 105, выбранные из группы, состоящей из:

*rac*-2-(((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rac*-2-(((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rel*-2-(((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(((3*R*,4*R*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида,

*rel*-(*R*)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(((6-(этил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида и

*rel*-2-(((3*R*,4*R*)-4-(((6-(циклопропил(4-(трифторметил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида.

113. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-112 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

114. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-112 или фармацевтическая композиция по п. 113 для применения в качестве лекарственного препарата.

115. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-112 или фармацевтическая композиция по п. 113 для применения в лечении и/или предупреждении воспалительного, метаболического, онкологического или аутоиммунного заболевания.

116. Способ лечения воспалительного, метаболического, онкологического или аутоиммунного заболевания у субъекта, страдающего им, при этом способ включает введение субъекту соединения, стереоизомера или соли по любому из пп. 1-112 или фармацевтической композиции по п. 113.

117. Соединение, стереоизомер или соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 115, или способ по п. 116, где заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, акне, хронической обструктивной болезни легких (COPD), бронхита, атеросклероза, инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и увеит, спру и пищевую аллергию, атопического дерматита, муковисцидоза, отторжения аллотрансплантата легкого, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, видов ихтиоза, буллезных заболеваний, красного плоского лишая, гнойного гидраденита, стеатоза, стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), красной волчанки, болезни Хашимото, панкреатита, аутоиммунного диабета, аутоиммунного заболевания глаз, язвенного колита, колита, болезни

Крона, воспалительного заболевания кишечника (IBD), воспалительного синдрома кишечника (IBS), синдрома Шегрена, неврита зрительного нерва, диабета I типа, оптиконевромиелита, тяжелой миастении, синдрома Гийена-Барре, болезни Грейвса, склерита, ожирения, резистентности к инсулину, вызываемой ожирением, диабета II типа и рака.

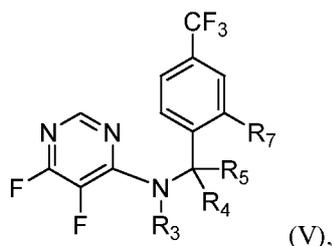
118. Соединение, стереоизомер или соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 115, или способ по п. 116, где заболевание выбрано из группы, состоящей из акне, атопического дерматита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориазического артрита, видов ихтиоза, буллезных заболеваний, красного плоского лишая, гнойного гидраденита, язвенного колита, колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника (IBD) и красной волчанки.

119. Комбинированный продукт, содержащий (i) по меньшей мере одно соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 1-112 и (ii) один или несколько активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из:

- a) кортикостероидов, таких как преднизон, метилпреднизолон или бетаметазон;
- b) иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, такролимус, метотрексат, гидроксимочевина, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, сульфасалазин, 6-тиогуанин или азатиоприн;
- c) сложных эфиров фумаровой кислоты, таких как диметилфумарат;
- d) ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), таких как лефлуномид;
- e) ретиноидов, таких как ацитретин или изотретиноин;
- f) противовоспалительных средств, таких как апремиласт, крисаборол, целекоксиб, диклофенак, ацеклофенак, аспирин или напроксен;
- g) ингибиторов JAK, таких как тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, руксолитиниб или делгоцитиниб;
- h) антибиотиков, таких как гентамицин;
- i) противораковых средств, таких как леналидомид, помалидомид, пембролизумаб, ниволумаб, даратумумаб, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, бендамустин или вентокласт;
- j) блокаторов T-клеток, таких как алефацепт или эфализумаб;
- k) блокаторов фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа), таких как этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол;
- l) блокаторов интерлейкина 12/23, таких как устекинумаб;
- m) блокаторов IL-23, таких как рисанкизумаб, гуселкумаб или тилдракизумаб;
- n) антагониста IL4/IL13, такого как дупилумаб, лебрикизумаб или тралокинумаб;
- o) блокаторов IL-1 $\beta$ , таких как канакинумаб;
- p) блокаторов IL-альфа, таких как бермекимаб;
- q) блокаторов CD6, таких как итолизумаб;
- r) блокаторов IL-36R, таких как BI-655130 или бимекизумаб;
- s) антагониста IL-6, такого как тоцилизумаб;
- t) ингибиторов кальциневрина, таких как пимекролимус, такролимус или циклоспорин;

- u) фототерапевтических средств, обычно используемых в фототерапии, таких как псорален, метоксипсорален или 5-метоксипсорален + UVA (PUVA), или лечения с применением UVB (со смолой или без нее);
- v) комбинированных препаратов на основе кортикостероидов и производных витамина D;
- w) комбинированных препаратов на основе кортикостероидов и ретиноидов;
- x) кортикостероидных пластырей и
- y) одного или нескольких средств, выбранных из группы, состоящей из BMS986165, PF-06700841, PF-06826647, пиклиденозона, фумарата тепиламида, LYC-30937, LEO-32731, BI-730357, PRCL-02, LNP-1955, GSK-2982772, CBP-307, KD-025, MP-1032, петесикатиба, JTE-451, Немай-005, SM-04755, EDP-1815, BI-730460, SFA-002 ER, JNJ-3534, SAR-441169, BOS-172767, SCD-044, ABBV-157, BAY-1834845, AUR-101, R-835, PBF-1650, RTA-1701, AZD-0284, мирикизумаба, антагониста CD20, салициловой кислоты, каменноугольной смолы, Mical-1, DUR-928, AM-001, BMX-010, TA-102, SNA-125, тозилата брепоцитиниба, пэгкантратиниба, ESR-114, NP-000888, SM-04755, BOS-475, SB-414, LEO-134310, CBS-3595, PF-06763809, XCUR-17 и BTX-1308.

120. Соединение согласно формуле (V),



его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, где:

$R_3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ алкилен- $C_{1-4}$ алкокси, замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила и замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ циклоалкенила;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил, или  $R_4$  и  $R_5$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-4}$ циклоалкила;

$R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

при замещении гетероарил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкенила, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, циано, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{1-6}$ гидроксигалогеналкила, и

при замещении циклоалкил или циклоалкенил замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила и галогена;

при условии, если каждый из  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_7$  представляет собой водород, то  $R_3$  не представляет собой циклопропил, и если  $R_7$  представляет собой водород, и  $R_4$  и  $R_5$  вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, то  $R_3$  не представляет собой метил.

121. Соединение, стереоизомер или соль по п. 120, где  $R_3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

122. Соединение, стереоизомер или соль по п. 121, где  $R_3$  представляет собой этил.

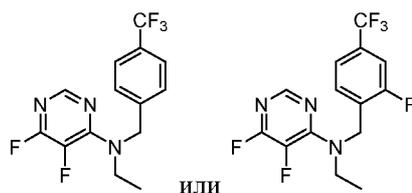
123. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 120-122, где по меньшей мере один из  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой водород.

124. Соединение, стереоизомер или соль по п. 123, где каждый из  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой водород.

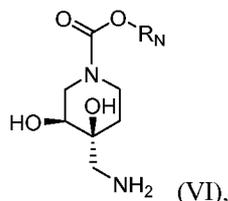
125. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 120-124, где  $R_7$  представляет собой водород.

126. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 120-124, где  $R_7$  представляет собой фтор.

127. Соединение, стереоизомер или соль по п. 120, характеризующиеся структурой:



128. Соединение согласно формуле (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_N$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил или  $C_{1-4}$ алкиленфенил, необязательно замещенный гидроксилом, CN, галогеном,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси или  $NO_2$ .

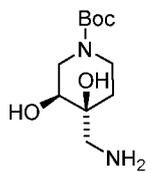
129. Соединение или соль по п. 128, где  $R_N$  представляет собой *tert*-бутил.

130. Соединение или соль по п. 128, где  $R_N$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкиленфенил.

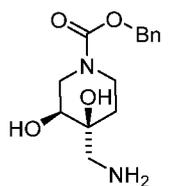
131. Соединение или соль по п. 130, где  $R_N$  представляет собой  $CH_2$ -фенил.

132. Соединение или соль по п. 131, где фенил является незамещенным.

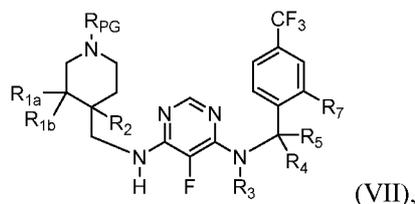
133. Соединение или соль по п. 128, характеризующиеся структурой:



134. Соединение или соль по п. 128, характеризующиеся структурой:



135. Соединение согласно формуле (VII),



его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, где:

$R_{PG}$  представляет собой H,  $CO_2R_N$  или  $C_{1-4}$ -алкиленфенил, необязательно замещенный гидроксилом, CN, галогеном,  $C_{1-4}$ -алкилом,  $C_{1-4}$ -галогеналкилом,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -галогеналкокси или  $NO_2$ ;

$R_N$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -галогеналкил или  $C_{1-4}$ -алкиленфенил, необязательно замещенный гидроксилом, CN, галогеном,  $C_{1-4}$ -алкилом,  $C_{1-4}$ -галогеналкилом,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -галогеналкокси или  $NO_2$ ;

$R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, amino,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ -галогеналкила;

$R_2$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, amino, циано, галогена,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -галогеналкила,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)NH_2$ ,  $C(=O)O-C_{1-4}$ -алкила и замещенного или незамещенного гетероарила, или

$R_{1a}$  и  $R_2$  вместе образуют двойную связь, и  $R_{1b}$  представляет собой водород;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{2-4}$ -алкенила,  $C_{1-4}$ -галогеналкила,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ -гидроксигалогеналкила,  $C_{1-4}$ -алкилен- $C_{1-4}$ -алкокси, замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ -циклоалкила и замещенного или незамещенного  $C_{3-7}$ -циклоалкенила;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил, или  $R_4$  и  $R_5$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-4}$ -циклоалкила;

$R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CN, галогена,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -галогеналкила,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -галогеналкокси и замещенного или незамещенного гетероарила, и

при замещении гетероарил замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ -алкенила,  $C_{2-4}$ -алкинила, гидроксид,  $C_{1-4}$ -алкокси, циано, галогена,  $C_{1-4}$ -галогеналкила,  $C_{1-4}$ -галогеналкокси и  $C_{1-6}$ -гидроксигалогеналкила,

и

при замещении циклоалкил или циклоалкенил замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила и галогена.

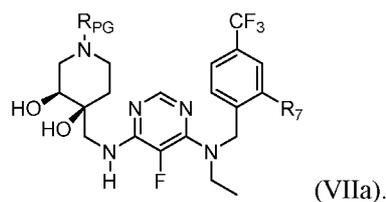
136. Соединение, стереоизомер или соль по п. 135, где по меньшей мере один из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  представляет собой водород.

137. Соединение, стереоизомер или соль по п. 135 или п. 136, где по меньшей мере один из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  представляет собой гидроксил.

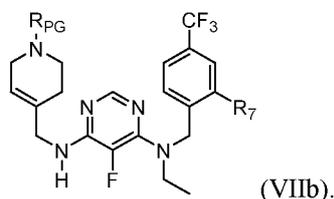
138. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-137, где один из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил.

139. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-138, где  $R_2$  представляет собой гидроксил.

140. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-139, где  $R_3$  представляет собой  $C_1$ -алкил.
141. Соединение, стереоизомер или соль по п. 140, где  $R_3$  представляет собой этил.
142. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-141, где по меньшей мере один из  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой водород.
143. Соединение, стереоизомер или соль по п. 142, где оба из  $R_4$  и  $R_5$  представляют собой водород.
144. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-143, где  $R_6$  представляет собой  $C_1$ -галогеналкил.
145. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-144, где  $R_7$  представляет собой водород.
146. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-144, где  $R_7$  представляет собой галоген.
147. Соединение, стереоизомер или соль по п. 146, где  $R_7$  представляет собой фтор.
148. Соединение, стереоизомер или соль по любому из п. 135 и пп. 145-147, характеризующиеся структурой формулы (VIIa),



149. Соединение, стереоизомер или соль по п. 148, где  $R_7$  представляет собой водород.
150. Соединение, стереоизомер или соль по п. 148, где  $R_7$  представляет собой галоген.
151. Соединение, стереоизомер или соль по п. 150, где  $R_7$  представляет собой фтор.
152. Соединение, стереоизомер или соль по п. 135, характеризующиеся структурой формулы (VIIb),

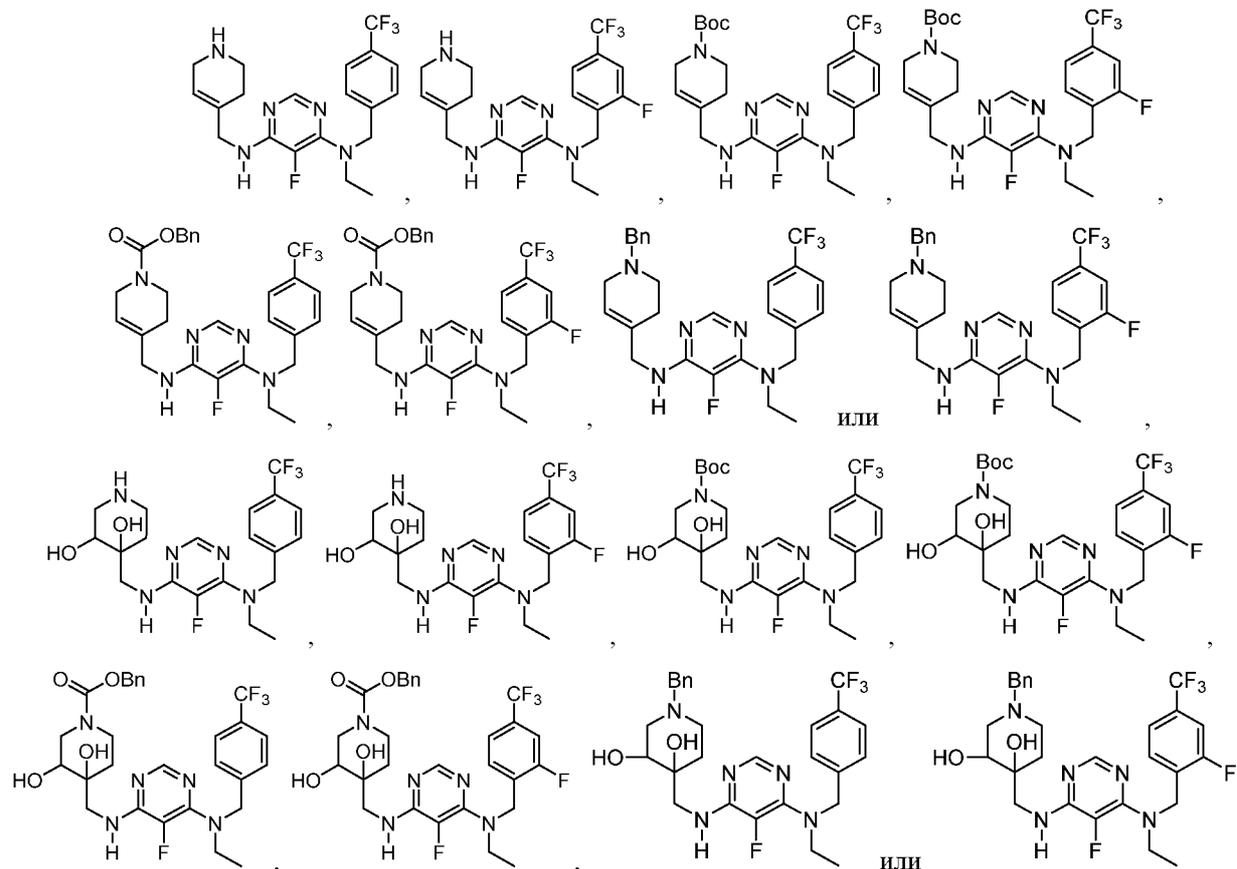


153. Соединение, стереоизомер или соль по п. 152, где  $R_7$  представляет собой водород.
154. Соединение, стереоизомер или соль по п. 152, где  $R_7$  представляет собой галоген.
155. Соединение, стереоизомер или соль по п. 154, где  $R_7$  представляет собой фтор.
156. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-155, где  $R_{PG}$  представляет собой водород.
157. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-155, где  $R_{PG}$  представляет собой  $CO_2R_N$ .

158. Соединение, стереоизомер или соль по п. 157, где  $R_{PG}$  представляет собой  $CO_2$ - $C_{1-4}$ алкил.
159. Соединение, стереоизомер или соль по п. 158, где  $R_{PG}$  представляет собой  $CO_2$ -*трет*-бутил.
160. Соединение, стереоизомер или соль по любому из пп. 135-155, где  $R_{PG}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкиленфенил.

161. Соединение, стереоизомер или соль по п. 160, где  $R_{PG}$  представляет собой бензил.

162. Соединение, стереоизомер или соль по п. 135, характеризующиеся структурой:



163. Соединение, стереоизомер или соль по п. 162, характеризующиеся структурой:

