

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291987 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.02.27

(22) Дата подачи заявки  
2020.12.22

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 491/04 (2006.01)  
C07D 491/08 (2006.01)  
C07D 491/10 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ МУТАНТНЫХ ФОРМ EGFR

(31) 62/953,030

(32) 2019.12.23

(33) US

(86) PCT/US2020/066629

(87) WO 2021/133809 2021.07.01

(71) Заявитель:

БЛЮПРИНТ МЕДСИНС  
КОРПОРЕЙШН (US)

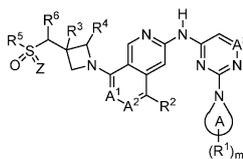
(72) Изобретатель:

Кэмпбелл Джон Эммерсон, Динин  
Томас, Бройманс Натасья, Брубейкер  
Джейсон Д., Эно Мередит Сюзанн,  
Ким Джозеф Л., Озен Айсегуль,  
Перола Эмануэле, Уилльямс Бретт Д.,  
Уилсон Дуглас, Уилсон Кевин Дж., Де  
Сави Кристофер (US)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к соединению, представленному структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, применимым для лечения злокачественной опухоли.

A1

202291987

202291987

A1

## **ИНГИБИТОРЫ МУТАНТНЫХ ФОРМ EGFR**

### **ОПИСАНИЕ**

#### **Ссылка на родственные заявки**

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/953,030, поданной 23 декабря 2019 года. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) является представителем семейства рецепторов erbB, которое включает в себя трансмембранные протеин-тирозинкиназные рецепторы. В результате связывания со своим лигандом, таким как эпидермальный фактор роста (EGF), EGFR может формировать гомодимер на клеточной мембране или может формировать гетеродимер с другими рецепторами семейства, такими как erbB2, erbB3 или erbB4. Формирование указанных димеров может вызывать фосфорилирование ключевых тирозиновых остатков в EGFR клеток, активируя тем самым в клетках целый ряд нисходящих сигнальных путей. Указанные внутриклеточные сигнальные пути играют важную роль в пролиферации, выживаемости и анти-апоптозе клеток. Нарушения путей передачи сигналов EGFR, включая увеличенную экспрессию лигандов и рецепторов, амплификацию гена EGFR и его альтерации, такие как мутации, делеции и т. п., могут способствовать злокачественной трансформации клеток и играют важную роль в пролиферации, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухолевых клеток. Например, альтерации, такие как мутации и делеции в гене EGFR, обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC). Две наиболее частые альтерации EGFR, встречающиеся при NSCLC, представляют собой короткие делеции внутри рамки считывания в экзоне 19 (del19) и L858R, единичную миссенс-мутацию в экзоне 21 (*Cancer Discovery* 2016 6(6) 601). Указанные две альтерации обуславливают лиганд-независимую активацию EGFR и называются первичными или активирующими мутациям при NSCLC с мутацией EGFR (EGFR M+). Клинический опыт демонстрирует частоту объективного ответа (ORR), составляющую приблизительно 60-85%, у пациентов с EGFR M+ NSCLC, получавших лечение препаратами первой линии (1L) в виде ингибиторов тирозинкиназы (TKI) EGFR, таких как эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб и осимертиниб (*Lancet Oncol.* 2010 Vol. 11, 121; *Lancet Oncol.* 2016 Vol. 17, 577; *N. Engl. J. Med.* 2017 Nov 18 Doi:10.1056/NEJMoa1713137; *Lancet Oncol.* 2011 Vol. 12, 735), демонстрируя тем самым,

что NSCLC с мутацией EGFR зависят от онкогенной активности EGFR применительно к выживанию и пролиферации и от формирования мутантного EGFR с del19 и L858R в качестве онкогенных факторов развития заболевания, обосновывая тем самым лекарственные мишени и биомаркеры для лечения NSCLC.

Несмотря на это, после лечения EGFR TKI первого поколения (эрлотиниб и gefитиниб) и второго поколения (афатиниб) в среднем в течение 10-12 месяцев, почти у всех пациентов с NSCLC наблюдалась резистентность к указанным низкомолекулярным ингибиторам (*Lancet Oncol.* 2010 Feb; 11(2):121-8.; *Lancet Oncol.* 2016 May; 17(5):577-89; *Lancet Oncol.* 2011 Aug; 12(8):735-42). Наиболее значимый механизм резистентности к EGFR TKI первого и второго поколения вызван вторичной мутацией T790M в EGFR, и возникает у 50% – 70% пациентов, получающих ингибиторы EGFR 1-го и 2-го поколения (Blakely, 2012; Kobayashi, 2005). Такая вторичная мутация снижает аффинность лекарства к мишени, вызывая тем самым резистентность к лекарству, и приводя к рецидиву опухоли или к прогрессированию заболевания.

С учетом преобладания указанной мутации в механизме лекарственной резистентности, возникающей при EGFR-таргетирующем лечении рака легкого, ряд компаний предпринял попытку разработки новых низкомолекулярных ингибиторов EGFR для лечения таких пациентов с резистентным к лекарствам раком легкого посредством ингибирования резистентного мутантного EGFR-T790M. Например, был разработан осимертиниб (Tagrisso<sup>®</sup>), EGFR TKI третьего поколения для лечения пациентов с NSCLC, если злокачественные опухолевые клетки являются положительными на наличие первичных мутаций EGFR del19 или L858R, как при наличии так и при отсутствии мутации T790M в гене, кодирующем EGFR.

Хотя EGFR TKI третьего поколения осимертиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с NSCLC, к сожалению, в течение приблизительно 10 месяцев как правило, развивается резистентность, опосредованная мутацией C797 в экзоне 20 в EGFR (*European Journal of Medicinal Chemistry* 2017 Vol. 142: 32–47), что является причиной большинства случаев резистентности к осимертинибу (*Cancer Letters* 2016 Vol. 385: 51–54). Цис-мутантный вариант EGFR киназы del19/L858R T790M C797S обычно возникает у пациентов, получающих лечение препаратами второй линии (2L) в виде осимертиниба, и его часто называют «тройной мутант» EGFR, и его невозможно далее ингибировать ингибиторами EGFR первого, второго или третьего поколения.

Ни один из одобренных EGFR TKI не может ингибировать вариант тройного мутанта. Поэтому, существует необходимость в разработке новых ингибиторов EGFR, которые могут ингибировать мутанты EGFR с высокой селективностью, в том числе

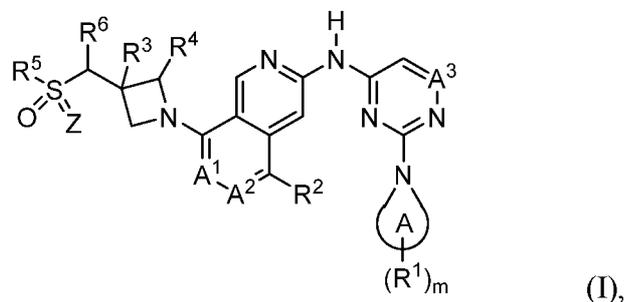
тройной мутант del19/L858R T790M C797S, в то же время характеризуясь отсутствием активности или сниженной активностью в отношении EGFR дикого типа. В дополнение к лечению мутантной формы EGFR, для которой на сегодняшний день не существует лечения, такие селективные ингибиторы EGFR должны быть более подходящими в качестве терапевтических средств, в особенности для лечения злокачественной опухоли, вследствие снижением токсичности (диареи, кожной сыпи), ассоциированной с ингибированием EGFR дикого типа.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Заявитель обнаружил новые соединения, которые представляют собой эффективные ингибиторы определенных мутантных форм EGFR (см. примеры синтеза 1-43). В частности, было продемонстрировано, что указанные соединения согласно настоящему раскрытию эффективно ингибируют определенные мутантные формы EGFR. Соединения согласно настоящему раскрытию (также называемые в настоящем документе «раскрытыми соединения») или их фармацевтически приемлемые соли эффективно ингибируют EGFR с одной или несколькими альтерациями, включая мутацию L858R и/или делеционную мутацию в экзоне 19, мутацию T790M и/или мутацию C797S. Соединения согласно настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемые соли эффективно ингибируют EGFR с мутацией L858R и/или делеционной мутацией в экзоне 19, мутацией T790M и/или мутацией C797S (далее в настоящем документе «EGFR с мутациями LRTMCS» или «тройной мутант EGFR») (см. биологический пример 1) и могут быть использованы для лечения различных злокачественных опухолей, например, злокачественной опухоли легкого (см. биологический пример 2). Важно, что раскрытые соединения представляют собой селективные ингибиторы EGFR, т. е., у раскрытых соединений отсутствует или снижена активность в отношении EGFR дикого типа и кинома. Преимущества, связанные с такой селективностью, могут включать в себя способствование эффективному дозированному введению и снижению EGFR-опосредованной специфической токсичности. Некоторые из раскрытых соединений обладают хорошей проницаемостью в головной мозг через гематоэнцефалический барьер (например, коэффициент эффлюкса Р-гр составляет менее 5). Поэтому ожидается, что соединения согласно настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемые соли будут эффективны для лечения метастатической злокачественной опухоли, включая метастазы в головной мозг, включая лептоменингеальное заболевание и другие системные метастазы. Некоторые из раскрытых соединений также обладают преимуществом в виде высокой микросомальной стабильности. Соединения согласно настоящему раскрытию также могут

характеризоваться благоприятным профилем токсичности в отношении других мишеней, отличных от киназ.

Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



или к его фармацевтически приемлемой соли, причем определение каждой переменной представлено ниже.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и одно или несколько соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль («фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию»).

Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта со злокачественной опухолью, включающему в себя введение субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему раскрытию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию. Согласно одному варианту осуществления злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Согласно другому варианту осуществления злокачественная опухоль субъекта метастазировала в головной мозг. Согласно другому варианту осуществления субъект имеет метастаз немелкоклеточного рака легкого в головном мозге.

Согласно одному варианту осуществления подлежащая лечению злокачественная опухоль характеризуется мутацией L858R рецептора и/или делеционной мутацией в экзоне 19 и мутацией T790M эпидермального фактора роста (EGFR). Согласно другому варианту осуществления подлежащая лечению злокачественная опухоль может дополнительно характеризоваться мутацией L858R и/или делеционной мутацией в экзоне 19 и мутацией T790M и мутацией C797S рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Согласно другому варианту осуществления, в любом из перечисленных ниже вариантов осуществления подлежащая лечению злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль легкого, например, немелкоклеточный рак легкого. Согласно

конкретному варианту осуществления злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого с метастазом в головной мозг.

Способ лечения, раскрытый в настоящем документе, дополнительно включает в себя введение субъекту эффективного количества афатиниба, осимертиниба, эрлотиниба или гефитиниба.

Настоящее раскрытие также относится к способу ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у нуждающегося в этом субъекта, включающему в себя введение субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему раскрытию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию.

Настоящее раскрытие также относится к применению эффективного количества соединения согласно настоящему раскрытию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию для получения лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей.

Согласно другому аспекту, настоящим документом предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию для применения при лечении злокачественных опухолей.

## **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

### **Определения**

Используемый в настоящем документе термин «галоген» означает галоген и включает в себя хлор, фтор, бром и йод.

Термин «алкил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как «алкокси» или «галогеналкил», и т. п., означает насыщенный алифатический неразветвленный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, то алкильная группа обычно содержит 1-4 атомов углерода, т. е. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил. Используемый в настоящем документе термин «(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкильная» группа означает радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода в неразветвленной или разветвленной группировке. Примеры включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, и т. п.

Термин «алкенил» означает алкильную группу, в которой одна или несколько углерод-углеродных одинарных связей заменены двойной связью.

Термин «алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный посредством линкерного атома кислорода, в виде –O-алкил. Например, «(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси» включает в себя метокси, этокси, пропокси и бупокси.

Термин «аминоалкил» означает алкильную группу, замещенную  $-\text{NH}_2$ .

Термины «галогеналкил» и «галогеналкокси» означает алкил или алкокси, в зависимости от конкретного случая, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

Термин «циклоалкил» относится к моноциклической насыщенной углеводородной кольцевой системе. Если не указано иное, то циклоалкил содержит 3-6 атомов углерода. Например,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не указано иное, то «циклоалкил» содержит от 3 до 6 атомов углерода.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» относится к радикалу 4-12-членной неароматической кольцевой системы, содержащей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (например, NO), кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон («4-12-членный гетероциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой 4-10-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («4-10-членный гетероциклил»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, в зависимости от валентности точкой присоединения может являться атом углерода или азота. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической («моноциклический гетероциклил») или полициклической (например, бициклической системой («бициклический гетероциклил») или трициклической системой («трициклический гетероциклил»); полициклические кольцевые системы включают в себя конденсированные, связанные мостиковой связью или спироциклические системы). Типовые моноциклические гетероциклильные группы включают в себя азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, тетрагидропиридинил, и т. п. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы могут включать в себя гетероатомы в одном или нескольких кольцах в полициклической кольцевой системе. Заместители (например,  $\text{R}^1$ ) могут быть представлены на одном или нескольких кольцах в полициклической кольцевой системе.

Связанная мостиковой связью бициклическая система содержит два неароматических кольца (гетероциклильных или циклоалкильных), содержащих 7-12 кольцевых атомов и имеющих общими 3 или более атомов, с двумя узловыми атомами мостиковой структуры, разделенных мостиком, содержащим по меньшей мере один атом. «Связанный мостиковой связью гетероциклил» включает в себя бициклические или

полициклические углеводородные или связанные посредством аза-мостиков углеводородные группы; примеры включают в себя 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил.

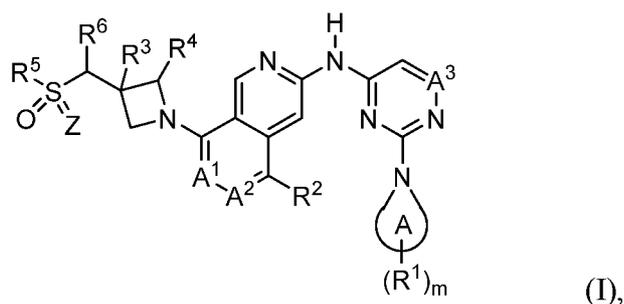
Конденсированная бициклическая система содержит два неароматических кольца (гетероциклических или циклоалкильных), содержащих 7-12 кольцевых атомов и имеющих общими 2 или более смежных кольцевых атомов. Примеры конденсированных бициклических систем включают в себя гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пирролил и гексагидро-1H-фуоро[3,4-c]пирролил.

Спиробициклическая система содержит два неароматических кольца (гетероциклических или циклоалкильных), содержащих 7-12 кольцевых атомов и имеющих общим один кольцевой атом. Примеры спиробициклических систем включают в себя 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил и 1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил.

#### Соединения согласно настоящему раскрытию

В настоящем документе раскрыты варианты осуществления соединений, характеризующихся общей структурой формулы (I). Указанные соединения являются селективными ингибиторами EGFR с LRTM и LRTMCS. В отличие от других ингибиторов EGFR, таких как осимертиниб, который необратимо связывается с EGFR, соединения согласно настоящему раскрытию являются нековалентными ингибиторами.

Согласно первому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z представляет собой O или NH;

каждый A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и A<sup>3</sup> независимо представляет собой N или CR; где каждый R независимо представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>;

кольцо A представляет собой 4-10-членный гетероциклил;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, CN, OH, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил,

представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси;

$m$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил, представленный  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и OH;

$R^3$  представляет собой H или метил;

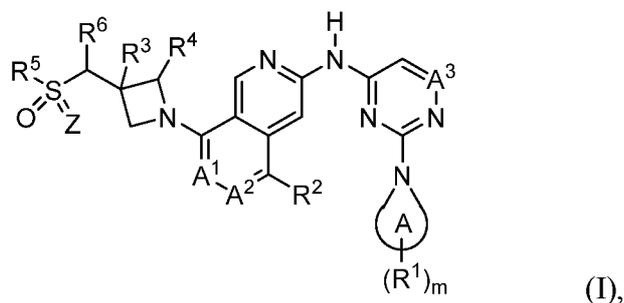
$R^4$  представляет собой H или метил;

$R^5$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, где алкил, циклоалкил или гетероциклил, представленный  $R^5$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси;

$R^6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$  и  $C_1$ - $C_2$  алкокси; и

каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Согласно альтернативному первому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z представляет собой O или NH;

каждый  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  независимо представляет собой N или CR; где каждый R независимо представляет собой H, галоген или  $CH_3$ ;

кольцо A представляет собой 4-10-членный гетероциклил;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или  $-O$ - $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил, представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси;

$m$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил, представленный  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена,  $OR_a$  и  $NR_aR_b$ ;

$R^3$  представляет собой H или метил;

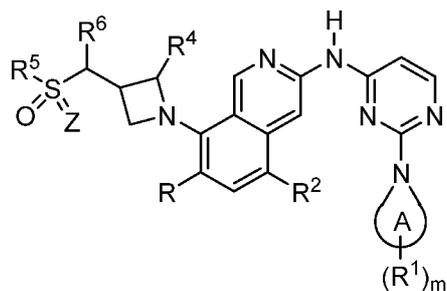
$R^4$  представляет собой H или метил;

$R^5$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где алкил, циклоалкил или гетероцикл, представленный  $R^5$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси;

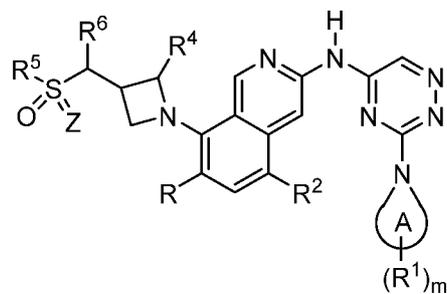
$R^6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$  и  $C_1$ - $C_2$  алкокси; и

каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

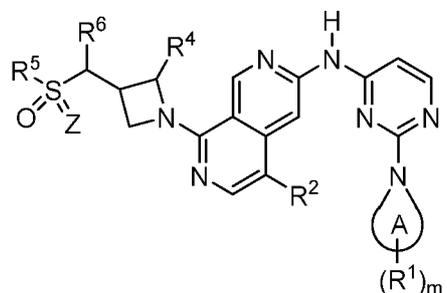
Согласно второму варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному структурной формулой (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E):



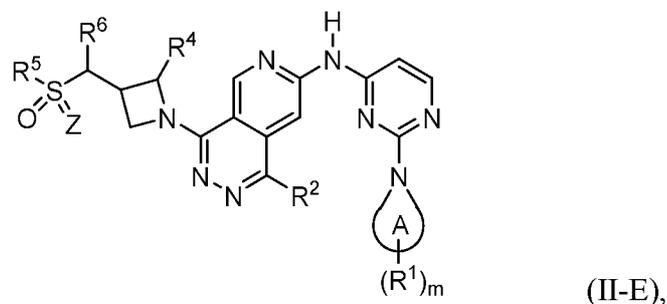
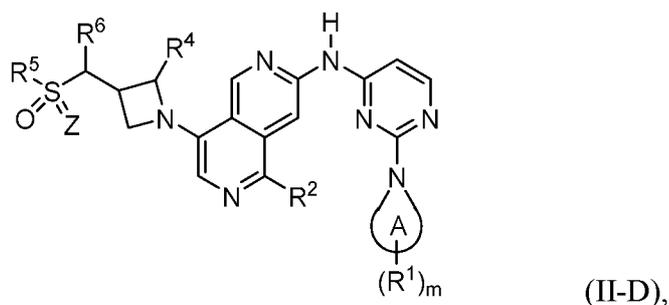
(II-A),



(II-B),

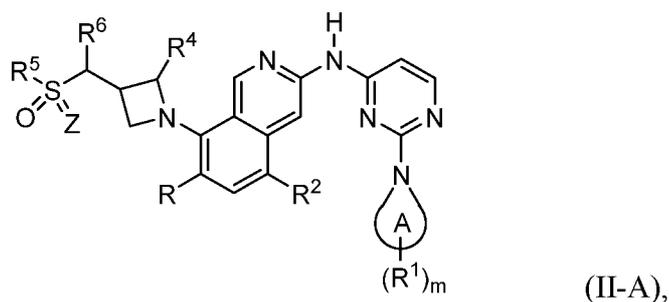


(II-C),



или его фармацевтически приемлемой соли, где значения переменных определены в первом варианте осуществления.

Согласно третьему варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному структурной формулой (II-A):



или его фармацевтически приемлемой соли, где значения переменных определены в первом варианте осуществления.

Согласно четвертому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой O, и где значения остальных переменных определены в первом варианте осуществления.

Согласно пятому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>2</sup> представляет собой H, фтор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкил, алкокси, или циклоалкил, представленный R<sup>2</sup>, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и OH, и где значения остальных переменных определены в первом или четвертом варианте осуществления. Согласно альтернативному пятому варианту осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой H, фтор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкил,

алкокси или циклоалкил, представленный  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, OH и  $NH_2$ , и где значения остальных переменных определены в первом или четвертом варианте осуществления.

Согласно шестому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^6$  представляет собой H, метил, этил,  $C_1$ - $C_2$  галогеналкил или  $C_1$ - $C_2$  аминоалкил, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом или пятом варианте осуществления.

Согласно седьмому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^5$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, CN и  $NR_aR_b$ ;  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил; или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_4$  алкилом; где каждый из  $R_a$  и  $R_b$  независимо выбран из H, метила и этила; и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

Согласно восьмому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1-6  $R^1$ , и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

Согласно девятому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A представляет собой 7-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1-6  $R^1$ , и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

Согласно десятому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $m$  равен 1, 2, 3, 4 или 5; каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $-O-C_3$ - $C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси, или циклоалкил, представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ -

C<sub>2</sub> алкокси; и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом варианте осуществления.

Согласно одиннадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>2</sup> представляет собой H, F, метил, этил, изопропил, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>F, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или циклопропил, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления. Согласно альтернативному одиннадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>2</sup> представляет собой H, F, метил, этил, изопропил, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>F, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или циклопропил, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом (или альтернативном пятом), шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

Согласно двенадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>6</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом варианте осуществления.

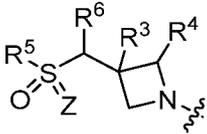
Согласно тринадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A необязательно замещено 1-6 R<sup>1</sup>, и кольцо A представляет собой пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азепанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пирролил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-c]пирролил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-c]пирролил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил или 1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

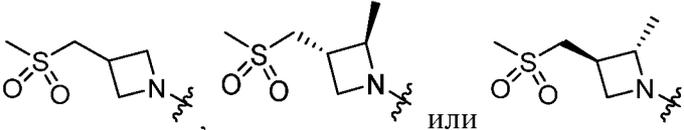
Согласно четырнадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере один R<sup>1</sup> представляет собой OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкокси или

циклоалкил, представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

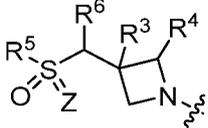
Согласно пятнадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, CN, OH,  $NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCD_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$ ,  $OCH_2CH(OH)CH_3$ ,  $OCH_2C(OH)(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2NH_2$ ,  $OCH_2CH_2NHCH_3$ ,  $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ , -O-циклопропил,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ , и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом варианте осуществления. Согласно одному конкретному варианту осуществления каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, OH, Me, Et, OMe,  $OCD_3$  или  $OCH_2CH_2OH$ . Согласно другому конкретному варианту осуществления каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, OH, Me или  $OCD_3$ .

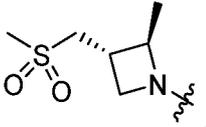
Согласно шестнадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или

(II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где  представляет собой

 , и где значения остальных переменных

определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте

осуществления. Согласно одному конкретному варианту осуществления 

представляет собой .

Согласно семнадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^2$  представляет собой H или изопропил,

и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

Согласно восемнадцатому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к соединению в соответствии со структурной формулой (I), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1-6 R<sup>1</sup>, где R<sup>2</sup> представляет собой H или изопропил, и где значения остальных переменных определены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом или семнадцатом варианте осуществления.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой одно из соединений, раскрытых в примерах или таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтической соли, которая в рамках здравого медицинского суждения подходит для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, и которая соразмерна с приемлемым соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармакологически приемлемые соли описаны в документе S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1–19.

Принципы настоящего изобретения включают в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в настоящем документе. Соединения, содержащие основные группы, могут формировать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая и янтарная кислоты). Соединения согласно настоящему изобретению с кислотными группами, такие как карбоновые кислоты, могут формировать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(ыми) основанием(ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочно-земельных металлов (такие как соли магния и кальция).

Соединения, содержащие один или несколько хиральных центров, могут существовать в различных стереоизомерных формах, т. е., каждый хиральный центр может характеризоваться *R* или *S* конфигурацией, или может представлять собой смесь обеих конфигураций. Стереоизомеры представляют соединения, которые отличаются только по их пространственному расположению. Стереоизомеры включают в себя все диастереоизомерные и энантиомерные формы соединения. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, содержащие два или несколько хиральных центров, которые не идентичны друг другу и которые не являются зеркальным отражением друг друга.

Если стереохимическая конфигурация в хиральном центре соединения, содержащем один или несколько хиральных центров, описана посредством его химического названия (например, когда конфигурация указана в химическом названии как «*R*» или «*S*») или структуры (например, конфигурация указана посредством «клиновидных связей»), то обогащение указанной конфигурацией в сравнении с противоположной конфигурацией превышает 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (за исключением, когда структуре или названию сопутствует обозначение «*rac*» или «*рацемат*», объясняемое в последующих двух параграфах). «Обогащение указанной конфигурацией в сравнении с противоположной конфигурацией» представляет собой мольный процент и определяется путем деления числа соединений с указанной стереохимической конфигурацией в хиральном(ых) центре(ах) на общее число всех соединений с такой же или противоположной стереохимической конфигурацией в смеси.

Если стереохимическая конфигурация в хиральном центре соединения описана посредством химического названия (например, если конфигурация указана в названии как «*R*» или «*S*») или структуры (например, конфигурация указана посредством «клиновидных связей»), и обозначение «*rac*» или «*рацемат*» сопутствует структуре или указано в химическом названии, то подразумевается рацемическая смесь.

Если два стереоизомера описаны посредством их химических названий или структур, и химические названия или структуры соединены союзом «и», то подразумевается смесь двух стереоизомеров.

Если два стереоизомера описаны посредством их химических названий или структур, и химические названия или структуры соединены союзом «или», то подразумевается один или другой из указанных двух стереоизомеров, но не оба.

Если раскрытое соединение, содержащее хиральный центр, описано посредством структуры без указания конфигурации в данном хиральном центре, то подразумевается, что структура охватывает соединение с *S* конфигурацией в хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией в хиральном центре или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций в

хиральном центре. Если раскрытое соединение, содержащее хиральный центр, описано посредством его химического названия без указания конфигурации в данном хиральном центре как «*S*» или «*R*», то подразумевается, что название охватывает соединение с *S* конфигурацией в хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией в хиральном центре или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций в хиральном центре.

Рацемическая смесь означает смесь 50% одного энантиомера и 50% его соответствующего энантиомера. Настоящее изобретение охватывает все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереоизомерно чистые, диастереоизомерно обогащенные и рацемические смеси, и диастереоизомерные смеси соединений, раскрытых в настоящем документе.

Энантиомерные и диастереоизомерные смеси могут быть преобразованы в составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединения как хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереоизомеры также могут быть получены из диастереоизомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметрического синтеза.

Термин «пик 1» в разделе «Экспериментальная часть» относится к целевому соединению-продукту реакции, полученному при хроматографическом разделении/очистке, которое элюируется раньше, чем второе целевое соединение-продукт реакции из той же самой реакционной смеси. Второе целевое соединение-продукт называют «пиком 2».

Если раскрытое соединение обозначено посредством названия или структуры, которая указывает на единственный энантиомер, и если не указано иное, то соединение является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (также называется «энантиомерно чистым»). Оптическая чистота представляет собой массу поименованного или изображенного энантиомера в смеси, деленную на общую массу обоих энантиомеров в смеси.

Если стехиометрия раскрытого соединения поименована или изображена посредством структуры, и поименованная или изображенная структура охватывает несколько стереоизомеров (например, как в паре диастереоизомеров), и если не указано иное, то следует понимать, что документом охватывается один из упомянутых стереоизомеров или любая смесь упомянутых стереоизомеров. Также следует понимать, что стереоизомерная чистота поименованных или изображенных стереоизомеров

составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. В этом случае, стереоизомерную чистоту определяют путем деления общей массы стереоизомеров, определенных посредством названия или структуры, в смеси на общую массу всех стереоизомеров в смеси.

Следует понимать, что в соединениях согласно настоящему раскрытию любое положение, конкретно обозначенное как «D» или «дейтерий», является обогащенным дейтерием на 50, 80, 90, 95, 98 или 99%. «Обогащение дейтерием» представляет собой мольный процент и определяется путем деления числа соединений с дейтерием в указанном положении на общее число всех соединений. Если положение обозначено как «H» или «водород», то водород в указанном положении содержится с его естественной распространенностью в природе. Если для положения умалчивается о наличии водорода или дейтерия, то водород в указанном положении содержится с его естественной распространенностью в природе. Один конкретный альтернативный вариант осуществления относится к соединению согласно настоящему раскрытию с обогащением дейтерием по меньшей мере на 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 или 99% в одном или нескольких положениях, не указанных специально как «D» или «дейтерий»

Используемое в настоящем документе множество фрагментов (например, алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклил) называются либо «замещенными», либо «необязательно замещенными». Если фрагмент модифицирован посредством одного из указанных терминов, и если не указано иное, то это означает, что любая часть фрагмента, которая известна специалисту в данной области техники как доступная для замещения, может быть замещена, причем содержит один или несколько заместителей. В случае присутствия нескольких заместителей, каждый заместитель может быть выбран независимо. Такие средства замещения хорошо известны в данной области техники и/или изложены в настоящем раскрытии. Необязательные заместители могут представлять собой любые заместители, которые подходят для присоединения к фрагменту.

Соединения согласно настоящему раскрытию представляют собой селективные ингибиторы EGFR. Используемый в настоящем документе термин «селективный ингибитор EGFR» означает соединение, которое селективно ингибирует определенные мутантные EGFR киназы в сравнении с EGFR дикого типа и киномом. Иными словами, селективный ингибитор EGFR не обладает активностью или характеризуется низкой активностью в отношении EGFR дикого типа и кинома. Ингибирующая активность селективного ингибитора EGFR в отношении определенных мутантных киназ EGFR является более эффективной по критерию значения  $IC_{50}$  (т. е., значение  $IC_{50}$  является субнанолярным) при сравнении с его ингибирующей активностью в отношении EGFR

дикого типа и многих других киназ. Эффективность может быть измерена с использованием известных биохимических методов анализа.

Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию обладают преимуществом хорошей проницаемости в головной мозг. Способность конкретного соединения преодолевать BBB и проникать в головной мозг может быть оценена с использованием целого ряда известных способов или комбинаций таких способов. Одним из способов *in vitro*, который часто используют для предсказания проницаемости соединения в головной мозг *in vivo*, представляет собой определение коэффициента эффлюкса P-gp. P-гликопротеин (P-gp) экспрессируется в гематоэнцефалическом барьере (BBB) и ограничивает проникновение его субстратов в центральную нервную систему (CNS). Предполагается, что соединения с установленными свойствами хороших субстратов P-gp *in vitro* (т. е., характеризующиеся высоким коэффициентом эффлюкса), обладают низкой проницаемостью в головной мозг *in vivo*. С целью измерения коэффициента эффлюкса P-gp для соединений определяют кажущуюся проницаемость от апикальной к базолатеральной поверхности (Papp[A-B]) и кажущуюся проницаемость от базолатеральной к апикальной поверхности (Papp[B-A]) в клетках Мадин-Дарби почек собак, повышено экспрессирующих P-gp (клетки MDCK-MDR1). Коэффициент эффлюкса P-gp представляет собой значение соотношения  $Papp[B-A]/Papp[A-B]$ . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему раскрытию характеризуется коэффициентом эффлюкса P-gp, составляющим менее 2, менее 3, менее 4, менее 5.

Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию обладают преимуществом хорошей метаболической стабильности. Одним из индикаторов хорошей метаболической стабильности является высокая микросомальная стабильность. Метаболизм в печени представляет собой преобладающий путь элиминации низкомолекулярных лекарств. Выведение соединений посредством метаболизма в печени можно оценивать *in vitro* с использованием микросом печени человека (HLM) или гепатоцитов человека. Соединения инкубируют с HLM вместе с подходящими ко-факторами или с гепатоцитами человека, и измеряют снижение уровня соединения для определения собственного клиренса *in vitro* (Clint). Clint пересчитывают на суммарный клиренс организма (CL), и определяют коэффициент экстракции печенью (ER) путем деления CL на стандартный печеночный кровоток у человека. Считается, что соединения, которые характеризуются низким коэффициентом экстракции печенью, обладают хорошей метаболической стабильностью. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему раскрытию характеризуется расчетным значением ER, составляющим <0,3, <0,4, <0,5, <0,6.

### **Фармацевтические композиции**

Фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию (также называемые в настоящем документе «раскрытыми фармацевтическими композициями») содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей и соединение согласно настоящему раскрытию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль.

Термины «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый разбавитель» относятся к веществу, которое способствует составлению лекарственной формы и/или введению активного средства и/или его всасыванию у субъекта, и может быть включено в состав фармацевтических композиций согласно настоящему раскрытию, не вызывая у субъекта значимого неблагоприятного токсического эффекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают в себя воду, NaCl, физиологические солевые растворы, растворы Рингера с лактатом, физиологические растворы сахарозы, физиологические растворы глюкозы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, лубриканты, покровные вещества, подсластители, вкусоароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, гидроксиметилцеллюлозу, сложные эфиры жирных кислот, поливинилпирролидин и красители, и т. п. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны вместе со вспомогательными средствами, такими как лубриканты, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, красители и/или ароматические вещества, и т. п., которые не взаимодействуют с соединениями, представленными в настоящем документе, или пагубно не воздействуют на их активность. Специалист в данной области техники следует понимать, что другие фармацевтические вспомогательные вещества подходят для применения вместе с раскрытыми соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями.

Фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию необязательно включают в себя один или несколько их фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Также могут быть включены другие вспомогательные вещества, такие как вкусоароматизаторы, подсластители и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены. Более полный список подходящих вспомогательных веществ можно найти в документе Handbook of Pharmaceutical Excipients (5<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области техники знает как приготовить лекарственные формы, подходящие для различных типов путей введения. Общепринятые процедуры и ингредиенты для выбора и

приготовления подходящих лекарственных форм описаны, например, в документе Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 20-е издание) и в документе The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованном в 1999 году. Носители, разбавители и/или вспомогательные вещества являются «приемлемыми» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и отсутствия пагубных эффектов в отношении их реципиентов.

### **Способы лечения**

Настоящее раскрытие относится к способу ингибирования определенных мутантных форм рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у нуждающегося в этом субъекта, включающему в себя введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Мутантные формы EGFR включают в себя, например, EGFR с мутацией LRTMCS (делеция в экзоне 19 (del19) или мутация по типу замещения в экзоне 21 (L858R), мутация T790M и мутация C797S). Субъекты, «нуждающиеся в ингибировании EGFR», являются субъектами с заболеванием, при котором путем ингибирования по меньшей мере одного мутантного EGFR может быть достигнут благоприятный терапевтический эффект, например замедление прогрессирования заболевания, облегчение одного или нескольких ассоциированных с заболеванием симптомов, или увеличение продолжительности жизни субъекта, принимая во внимание заболевание.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания/состояния или злокачественной опухоли, ассоциированных с мутантным EGFR или модулируемых посредством него, где ингибирование такого мутантного EGFR является терапевтически благоприятным, включая без ограничения лечение злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта. Указанный способ включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

Согласно другому варианту осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта со злокачественной опухолью, включающему в себя введение такому субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Злокачественные опухоли, подлежащие лечению в соответствии с раскрытыми способами, включают в себя злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль толстого кишечника, злокачественную опухоль уротелия,

злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественные опухоли головного мозга, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль мочевого пузыря и мезотелиому, включая метастазы (в частности, метастазы в головной мозг) всех перечисленных злокачественных опухолей. Как правило, злокачественная опухоль характеризуется наличием одной или нескольких мутаций EGFR, описанных в настоящем документе. Согласно конкретному варианту осуществления злокачественная опухоль прогрессировала в ходе терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR или после нее. Согласно конкретному варианту осуществления заболевание прогрессировало в ходе терапии препаратом первой линии осимертинибом или после нее.

Согласно конкретному варианту осуществления, подлежащая лечению злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль легкого. Согласно более конкретному варианту осуществления злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественная опухоль легкого представляет собой местно распространенную или метастатический NSCLC, NSCLC-аденокарциному, NSCLC со плоскоклеточной гистологией и NSCLC с отличной от плоскоклеточной гистологией. Согласно другому варианту осуществления злокачественная опухоль легкого представляет собой аденокарциному NSCLC. Согласно другому конкретному варианту осуществления злокачественная опухоль легкого (или немелкоклеточный рак легкого) метастазировала в головной мозг.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль ассоциированы с мутантным EGFR или модулируется мутантным EGFR, который характеризуется генотипом EGFR, выбранным из генотипов 1-17 в соответствии с представленной ниже таблицей (del18 = делеция экзона 18, конкретнее например del E709\_T710 insD; del19 = делеция экзона 19, конкретнее например delE746\_A750 (наиболее частая), delE746\_S752insV, del747\_A750insP, delL747\_P753insS и delS752\_I759; ex20ins – инсерция экзона 20, конкретнее например D761-E762insX, A763-Y764insX, Y764-V765insX, V765-M766insX, A767-S768insX, S768-D769insX, V769-D770insX, N771-P772insX, P772-H773insX, H773-V774insX и V774-C775insX):

#### Генотип EGFR

1	EGFR del19
2	EGFR del19 T790M
3	EGFR del19 C797S

4	EGFR del19 C797X (C797G или C797N)
5	EGFR del19 T790M C797S
6	EGFR del19 T790M C797S Q791P
7	EGFR del19 T790M (C797G или C797N)
8	EGFR del19 L792X (L792F, L792H или L792Y)
9	EGFR del19 T790M L792X (L792F, L792H или L792Y)
10	EGFR del19 G796R (G796S)
11	EGFR del19 T790M G796R (G796S) C797S L792X (L792F, L792H или L792Y)
12	EGFR del19 L792R (L792V или L792P)
13	EGFR del19 L718Q (L718V)
14	EGFR del19 T790M L718Q (L718V) L792X (L792F, L792H или L792Y)
15	EGFR del19 T790M G796R (G796S)
16	EGFR del19 T790M L792R (L792V или L792P)
17	EGFR del19 T790M L718Q (L718V)
18	EGFR del19 T790M C797S L718Q (L718V)
19	EGFR del19 G724S
20	EGFR del19 T790M G724S
21	EGFR del19 S768I (SV768IL)
22	EGFR del19 T790M S768I (SV768IL)
23	EGFR del19 T790M C797S/G L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y)
24	EGFR del19 V834L
25	EGFR del19 T790M V834L
27	EGFR del19 T790M L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y)
28	EGFR del19 C797S L718Q (L718V)
29	EGFR del19 L718Q (L718V) A750P
30	EGFR del19 T790M L718Q (L718V) A750P L792V G796R
31	EGFR L858R
32	EGFR L858R T790M
33	EGFR L858R C797S
34	EGFR L858R C797X (797G или C797N)
35	EGFR L858R T790M C797S
36	EGFR L858R T790M C797S Q791P
37	EGFR L858R T790M C797X (C797G или C797N)
38	EGFR L858R L792X (L792F, L792H или L792Y)

39	EGFR L858R T790M L792X (L792F, L792H или L792Y)
40	EGFR L858R G796R (G796S)
41	EGFR L858R T790M G796R (G796S) C797S L792X (L792F, L792H или L792Y)
42	EGFR L858R L792R (L792V или L792P)
43	EGFR L858R L718Q (L718V)
44	EGFR L858R T790M G796R (G796S)
45	EGFR L858R T790M L792R (L792V или L792P)
46	EGFR L858R T790M L718Q (L718V)
47	EGFR L858R T790M C797S L718Q (L718V)
48	EGFR L858R T790M L718Q (L718V) L792X (L792F, L792H или L792Y)
49	EGFR L858R G724S
50	EGFR L858R T790M G724S
51	EGFR L858R S768I (SV768IL)
52	EGFR L858R T790M S768I (SV768IL)
53	EGFR L858R T790M C797S/G L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y)
54	EGFR L858R V834L
55	EGFR L858R T790M V834L
57	EGFR L858R T790M L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y)
58	EGFR L858R C797S L718Q (L718V)
59	EGFR L858R L718Q (L718V) A750P
60	EGFR L858R T790M L718Q (L718V) A750P L792V G796R
61	EGFR L861Q
62	EGFR L861Q T790M
63	EGFR L861Q T790M C797S/G/N
64	EGFR L861Q C797S/G/N
65	EGFR del18
66	EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719R, G719D или G719V)
67	EGFR E709X (E709K, E709H или E709A)
68	EGFR E709X (E709K, E709H, или E709A) (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R или G719V)
69	EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R или G719V) S768I
70	EGFR ex20ins
71	EGFR ex20ins L718Q
72	EGFR ex20ins T790M

73	EGFR ex20ins C797S
74	EGFR S768II
75	EGFR T790M
76	EGFR T790M C797S/G L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y)

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 C797S.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 C797X (C797G или C797N).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M C797S.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M (C797G или C797N).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 L792X (L792F, L792H или L792Y).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M L792X (L792F, L792H или L792Y).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 G796R (G796S).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 L792R (L792V или L792P).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 L718Q (L718V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M G796R (G796S).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M L792R (L792V или L792P).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del19 T790M L718Q (L718V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R C797S.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R C797X (797G или C797N).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M C797S.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M C797X (797G или C797N).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R L792X (L792F, L792H или L792Y).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R L790M L792X (L792F, L792H или L792Y).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R G796R (G796S).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R L792R (L792V или L792P).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R L718Q (L718V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M G796R (G796S).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M L792R (L792V или L792P).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR L858R T790M L718Q (L718V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR del18.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719R, G719D или G719V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR E709X (E709K, E709H или E709A).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR E709X (E709K, E709H или E709A) (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R или G719V).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R или G719V) S768I.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR ex20ins.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым

соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR ex20ins L718Q.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR ex20ins T790M.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR ex20ins C797S.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR S768I.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR T790M.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется EGFR, содержащим EGFR T790M C797S/G L792X (L792F, L792H, L792R или L792Y).

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется генотипом EGFR, выбранным из генотипов 1-17.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией,

раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к осимертинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к афатинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к дакомитинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к гефитинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к эрлотинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к осимертинибу и афатинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к осимертинибу и дакомитинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией,

раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к осимертинибу и гефитинибу.

Согласно другому варианту осуществления заболевание/состояние или злокачественная опухоль (например, NSCLC), подвергаемые лечению раскрытым соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе, характеризуется мутациями EGFR, которые обеспечивают резистентность к осимертинибу и эрлотинибу.

Другой вариант осуществления представляет собой лечение субъекта с метастатическим NSCLC, несущим активирующую делецию в экзоне 19 или мутацию L858R EGFR, а также мутацию резистентности, раскрытую в настоящем документе, определенными посредством одобренной методики молекулярного тестирования. Другой вариант осуществления представляет собой раскрытое соединение, используемое в комбинации с TKI 1-го или 3-го поколения, показанным для лечения субъекта с метастатическим NSCLC, несущим мутации T790M и C797S, определенными посредством одобренного теста, причем заболевание прогрессировало в ходе по меньшей мере 2 курсов терапии TKI EGFR или после них.

Другой вариант осуществления представляет собой раскрытое соединение для лечения субъектов с метастатическим NSCLC, причем заболевание со специфической EGFR резистентностью прогрессировало в ходе любой терапии TKI EGFR или после нее. Согласно конкретному варианту осуществления раскрытое соединение используют в комбинации с TKI 1-го или 3-го поколения, показанным для лечения субъекта с метастатическим NSCLC.

Другой вариант осуществления представляет собой раскрытое соединение для лечения субъектов с метастатическим NSCLC с мутацией EGFR C797S, определенной посредством одобренного молекулярного теста, причем заболевание прогрессировало в ходе терапии препаратом первой линии осимертинибом или после нее. Согласно конкретному варианту осуществления раскрытое соединение используют в комбинации с TKI 1-го или 3-го поколения, показанным для лечения субъекта с метастатической NSCLC.

Согласно конкретному варианту осуществления, делеции, мутации и инсерции, раскрытые в настоящем документе, определяют посредством теста, одобренного FDA.

С использованием способа обнаружения, выбранного из известных из уровня техники способов, таких как методы гибридизации, методы амплификации, микроматричный анализ, анализ методом проточной цитометрии, секвенирование ДНК, секвенирование нового поколения (NGS), достройка праймера, ПЦР, гибридизация *in situ*, флуоресцентная гибридизация *in situ*, дот-блоттинг и саузерн-блоттинг, специалист в

данной области техники может легко определить определенные альтерации EGFR, присутствующие у субъекта в клетке, злокачественной опухоли, гене или геномном продукте, например, является ли субъект носителем одной или нескольких мутаций или делеций, описанных в настоящем документе.

Для обнаружения одной или нескольких делеций и/или мутаций EGFR у субъекта могут отбираться первичный образец опухоли, циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA), циркулирующие опухолевые клетки (СТК) и/или циркулирующие экзосомы. Образцы обрабатывают, нуклеиновые кислоты выделяют с использованием методик, известных из уровня техники, а затем нуклеиновые кислоты секвенируют с использованием способов, известных из уровня техники. Затем последовательности картируют на индивидуальные экзоны, и количественно оценивают транскрипционную экспрессию (например, в RPKM = число прочтений на тысячу нуклеотидов на миллион картированных прочтений). Необработанные последовательности и массивы данных по экзонам доступны в таких источниках, как TCGA, ICGC и the NCBI Gene Expression Omnibus (GEO). Для конкретного образца координаты индивидуального экзона снабжены аннотацией с информацией по идентификатору гена, и принадлежащие к киназным доменам экзоны помечены. Уровни экзона затем нормируют посредством z-оценки во всех образцах опухоли.

Соединения согласно настоящему раскрытию, их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, можно использовать для лечения субъекта, который стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими другими ингибиторами EGFR. Термин «плохо поддаваться лечению» означает, что злокачественная опухоль субъекта ранее отвечала на лекарства, но позднее отвечала в меньшей степени или не отвечала совсем. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторам EGFR первого поколения, таким как эрлотиниб, gefитиниб, икотиниб или лапатиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами EGFR второго поколения, такими как афатиниб, дакомитиниб, позитиниб или нератиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами первого поколения и одним или несколькими ингибиторами второго поколения. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами третьего поколения, такими как осимертиниб, назартиниб или авитиниб. Согласно одному варианту осуществления субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами EGFR первого поколения и одним или несколькими ингибиторами EGFR третьего поколения.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами EGFR второго поколения и одним или несколькими ингибиторами EGFR третьего поколения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект стал плохо поддаваться лечению одним или несколькими ингибиторами первого поколения и одним или несколькими ингибиторами EGFR третьего поколения.

### **Комбинации**

Соединения согласно настоящему раскрытию, их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармакологически активными веществами. Например, настоящее раскрытие включает в себя способы лечения состояния/заболевания или злокачественной опухоли, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с ингибитором EGFR (или мутантного EGFR), таким как афатиниб, осимертиниб, лапатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, позитиниб, нератиниб, gefитиниб JBJ-04-125-02, алфлутиниб (AST 2818), алмонертиниб (HS10296), BBT-176, BI-4020, CH7233163, гилитертиниб, JND-3229, лазертиниб, назартиниб (EGF 816), PCC-0208027, резивертиниб (BPI-7711), TQB3804, зорифертиниб (AZ-3759) или DZD9008; с антителами к EGFR, такими как цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, HLX07, JMT101; или с биспецифичными антителами к EGFR и MET (например, амивантамаб ((JNJ-61186372, JNJ-372)). Для лечения злокачественной опухоли, например NSCLC, применение соединения согласно настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с терапией препаратами первой линии, например ингибитором EGFR первого, второго или третьего поколения (*m.e.*, в качестве стартового лечения до того, как злокачественная опухоль стала плохо поддаваться лечению) может предотвратить или отсрочить преобразование злокачественной опухоли в плохо поддающуюся лечению. Как правило, злокачественная опухоль характеризуется одним из генотипов EGFR, описанных в настоящем документе.

В качестве альтернативы, соединение согласно настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, можно вводить в комбинации с другими противораковыми средствами, которые не являются ингибиторами EGFR, например, в комбинации с ингибиторами MEK, включая мутантные MEK (траметиниб, кобимтетиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб); ингибиторами с-MET, включая мутантные с-Met

(саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб, глуметиниб, тепотиниб), и антителами к MET (эмибетузумаб, телисотузумаб ведотин (ABBV 339)); ингибиторами митотической киназы (ингибиторы CDK4/6, такие как палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, G1T38); антиангиогенными средствами, например бевацизумабом, нинтеданибом; индукторами апоптоза, такими как ингибиторы Bcl-2, например венетоклак, обатоклак, навитоклак, палцитоклак (APG-1252), и ингибиторы Mcl-1, например, AZD-5991, AMG-176, S-64315; ингибиторами mTOR, например, рапамицином, темсиролимусом, эверолимусом, ридофоролимусом; ингибиторами RET, такими как пралсетиниб и селперкатиниб, и ингибиторами PI3K дактолизибом (BEZ235), пиктилизибом (GDC-0941), LY294002, иделализибом (CAL-101); ингибиторами JAK (например, AZD4205, итацитиниб), ингибиторами Aurog A (например, алисертиниб); ингибиторами семейств тирозинкиназ BCR/ABL и/или Src (например, дазатиниб); ингибиторами VEGF (например, MP0250; рамуцирумаб); ингибиторами мультикиназного белка (например, анлотиниб, мидостаурин); ингибиторами PARP (например, нирапариб); платина-содержащими лекарственными средствами (например, цисплатин (CDDP), карбоплатин (CBDCA) или недаплатин (CDGP)); ингибиторами PD-L1 (например, дурвалумаб (MEDI 4736)); ингибиторами рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); конъюгатами лекарственного средства и анти-HER2 или анти-HER3 антител (например, патртумаб дерукстекал (U3-1402), трастузумаб эмтанзин); или иммуногенной терапией (например, онкопрекс).

Термин «субъект» представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

### **Способы введения лекарственных форм**

Конкретное количество соединения, вводимое субъекту для обеспечения «эффективного количества», будет зависеть от способа введения, типа и степени тяжести злокачественной опухоли и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарств. Специалист в данной области техники сможет определить подходящие дозировки в зависимости от указанных и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами, например при введении в комбинации с противораковым средством, «эффективное количество» любого(ых) дополнительного(ых) терапевтического(их) средства(средств) будет зависеть от типа применяемого лекарства. Подходящие дозировки для одобренных терапевтических средств известны и могут быть адаптированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом подлежащего лечению состояния(ий) и количеством применяемого соединения формулы (I), следуя дозировкам, например, приведенным в литературе и рекомендованным в документе *Physician's Desk Reference* (57th Ed., 2003).

«Проведение лечения» или «лечение» относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает в себя достижение, частичное или в значительной мере, одного или нескольких из следующих результатов: частичное снижение или снижение в значительной мере степени заболевания, состояния или злокачественной опухоли; облегчение или улучшение клинического симптома или показателя, ассоциированного с заболеванием, состоянием или злокачественной опухолью; отсрочивание, ингибирование или снижение вероятности прогрессирования заболевания, состояния или злокачественной опухоли; или снижение вероятности рецидива заболевания, состояния или злокачественной опухоли.

Термин «эффективное количество» означает количество, которое при введении субъекту приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, например, ингибирует, супрессирует или ослабляет у субъекта симптомы состояния, подвергаемого лечению, в сравнении с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть введено в стандартной лекарственной форме (например, от 0,1 мг приблизительно до 50 г в сутки, в качестве альтернативы, от 1 мг приблизительно до 5 г в сутки; и, в качестве другой альтернативы, от 10 мг до 1 г в сутки).

Используемые в настоящем документе термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и т. п. относятся к способам, которые могут применяться для осуществления доставки композиций в желаемую область приложения биологического действия. Такие способы включают в себя без ограничения внутрисуставные (в суставы), внутривенные, внутримышечные, внутриопухолевые, внутрикожные, интраперитонеальные, подкожные, пероральные, местные, интратекальные, ингаляционные, чрескожные, ректальные и т. п. Методики введения, которые могут применяться для средств и способов, описанных в настоящем документе, могут быть найдены, например, в текущих изданиях документов Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon; и Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Кроме того, соединение согласно настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами. Подразумевается, что используемые в настоящем документе термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты охватывают введение отдельному субъекту двух или нескольких терапевтических средств и предназначены для включения схем лечения, при которых средства вводят посредством одного и того же или разных путей

введения или в одно и то же или разное время. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько соединений согласно настоящему раскрытию, их фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему раскрытию вводят совместно с другими средствами. Указанные термины охватывают введение субъекту двух или нескольких средств таким образом, чтобы оба средства и/или их метаболиты присутствовали в организме субъекта в одно и то же время. Они включают в себя одновременное введение в виде отдельных композиций, введение в разное время в виде отдельных композиций и/или введение в виде композиции, в которой присутствуют оба средства. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения и другое(ие) средство(а) вводят в виде единой композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения и другое(ие) средство(а) смешивают в композицию.

Конкретный способ введения и схему приема лекарственного средства будет выбираться лечащим врачом, принимая во внимание особенности конкретного случая (например, субъект, заболевание, сопутствующее болезненное состояние, конкретное лечение). Лечение может включать в себя дозированное введение один раз в сутки или множество раз в сутки или реже, чем один раз в сутки (как например один раз в неделю или один раз в месяц, и т. п.), в течение периода времени от нескольких дней до нескольких месяцев или даже лет. Тем не менее, специалист в данной области техники сразу определит подходящие и/или эквивалентные дозы, ориентируясь в качестве руководства на дозировки композиций, одобренных для лечения заболевания с использованием раскрытых ингибиторов EGFR.

Соединения согласно настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемую соль могут вводиться пациенту в виде целого ряда форм в зависимости от выбранного пути введения, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению может вводиться, например, посредством перорального, парентерального, буккального, сублингвального, назального, ректального введения, в виде пластыря, помпы или чрескожного введения, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает в себя внутривенное, интраперитонеальное, подкожное, внутримышечное, трансэпителиальное, назальное, интрапульмональное, интратекальное, ректальное и местные способы введения. Парентеральное введение может представлять собой длительную инфузию в течение выбранного периода времени.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему раскрытию составляют таким образом, чтобы она была совместима с ее предполагаемым путем введения. Согласно

варианту осуществления композицию составляют в соответствии с рутинными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения людям. Согласно предпочтительным вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения.

Типично для перорального терапевтического введения, соединение согласно настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемую соль могут включать в состав вместе со вспомогательным веществом и использовать с форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т. п.

Типично для парентерального введения, растворы соединения согласно настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли, как правило, могут быть приготовлены в воде, смешанной удобным образом с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, DMSO и их смесях в присутствии или в отсутствие спирта, или в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты содержат консервант для предупреждения роста микроорганизмов.

Типично для инъекционного применения, подходят стерильные водные растворы или дисперсии соединения, и стерильные порошки соединения согласно настоящему раскрытию для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий.

Нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

### **Пояснение примерами**

Примеры

Получение типовых соединений

Определения:

TsOH	4-метилбензолсульфоновая кислота
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
MsCl	метансульфонилхлорид
DCM	дихлорметан
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
NaN <sub>3</sub>	азид натрия

DMF	диметилформаид
EA	этилацетат
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
MeOH	метанол
N <sub>2</sub>	азот
H <sub>2</sub>	водород
LiAlH <sub>4</sub>	алюмогидрид лития
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
CbzCl	бензилкарбонохлоридат
PE	петролейный эфир
DAST	N-этил-N-(трифторсульфанил)этанамин
HCl	гидрохлорид
ACN	ацетонитрил
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMSO	диметилсульфоксид
DMA	диметилацетамид
ч	час(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
мин	минута(ы)
°C	градус Цельсия
IC <sub>50</sub>	концентрация полумаксимального ингибирования
IPA	изопропиловый спирт
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
к.т.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота

Способы получения соединений согласно настоящему изобретению могут проводиться в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу нереакционноспособными с исходными веществами (реагентами), промежуточному соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например при температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может проводиться в одном растворителе или в смеси из более чем одного растворителя. Растворители, подходящие для конкретной реакционной стадии, могут быть

выбраны квалифицированным специалистом в зависимости от конкретной реакционной стадии.

Получение соединений согласно настоящему изобретению включать в себя введение и снятие защиты различных химических групп. Необходимость введения и снятия защиты, и выбор соответствующих защитных групп, может быть легко определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп содержится, например, в документе Wuts и Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014), который включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Реакции могут отслеживаться в соответствии с любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, формирование продукта может отслеживаться методами спектроскопии, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-видимом диапазоне), масс-спектрометрия (МС), или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Аналитические приборы и способы для охарактеризации соединений:

**ЖХ/МС:** Данные жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС) (анализ образцов на чистоту и для идентификации) получали при 22,4°C с использованием ЖХ-системы Agilent 1260 и масс-спектрометра Agilent 6120 с ионизацией методом ES-API, оснащенных обращенно-фазовой колонкой Agilent Poroshel 120 (EC-C18, размер частиц 2,7 мкм, размеры 3,0×50 мм). Подвижная фаза состояла из смеси 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Использовали подвижную фазу с постоянным градиентом от 95% водной фазы/5% органической фазы до 5% водной фазы/95% органической фазы в течение 4 минут. Скорость потока была постоянной и составляла 1 мл/мин.

В качестве альтернативы, данные жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС) (анализ образцов на чистоту и для идентификации) получали при 22,4°C на ЖХ/МС-системе Shimadzu на базе ЖХ/МС масс-спектрометра Shimadzu с ионизацией методом ESI, оснащенной обращенно-фазовой колонкой Agilent (Poroshel HPH-C18, размер частиц 2,7 мкм, размеры 3,0×50 мм). Подвижная фаза состояла из смеси 5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (или 0,05% TFA) в воде и ацетонитриле. Использовали подвижную фазу с постоянным градиентом от 90% водной фазы/10% органической фазы до 5% водной фазы/95% органической фазы в течение 2 минут. Скорость потока была постоянной и составляла 1,5 мл/мин.

Препаративная ЖХ/МС: Препаративную ВЭЖХ проводили при 22,4°C на препаративной системе Shimadzu Discovery VP®, оснащенной обращенно-фазовой колонкой Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA packed, 250×21,2 мм. Подвижная фаза состояла из смеси 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Использовали подвижную фазу с постоянным градиентом от 95% водной фазы/5% органической фазы до 5% водной фазы/95% органической фазы в течение 25 минут. Скорость потока была постоянной и составляла 20 мл/мин. Взаимодействия, осуществляемые при обработке микроволнами, проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator.

В качестве альтернативы, препаративную ВЭЖХ проводили на препаративной системе Waters, оснащенной колонкой XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза состояла из смеси воды (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) и ацетонитрила. Использовали подвижную фазу с постоянным градиентом от 95% водной фазы/5% органической фазы до 5% водной фазы/95% органической фазы в течение 11 минут. Скорость потока была постоянной и составляла 60 мл/мин. Взаимодействия, осуществляемые при обработке микроволнами, проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator.

Хроматография на силикагеле: Хроматографию на силикагеле проводили на установке Teledyne Isco CombiFlash® Rf, Biotage® Isolera Four или Biotage® Isolera Prime.

Протонный ЯМР: Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получали на 400 МГц ЯМР-спектрометре Varian 400 MHz Unity Inova (время экспозиции=3,5 секунды с задержкой в 1 секунду; 16 – 64 сканирований) или на 400 МГц ЯМР-спектрометре Avance 400 MHz Unity Inova (время экспозиции=3,99 секунды с задержкой в 1 секунду; 4 – 64 сканирований) или на 300 МГц ЯМР-спектрометре Avance 300 MHz Unity Inova (время экспозиции=5,45 секунды с задержкой в 1 секунду; 4 – 64 сканирований). Если не указано иное, то данные для всех протонов приводили в растворителе DMSO-d<sub>6</sub> в миллионных долях (м. д.) относительно остаточного сигнала DMSO (2,50 м. д.).

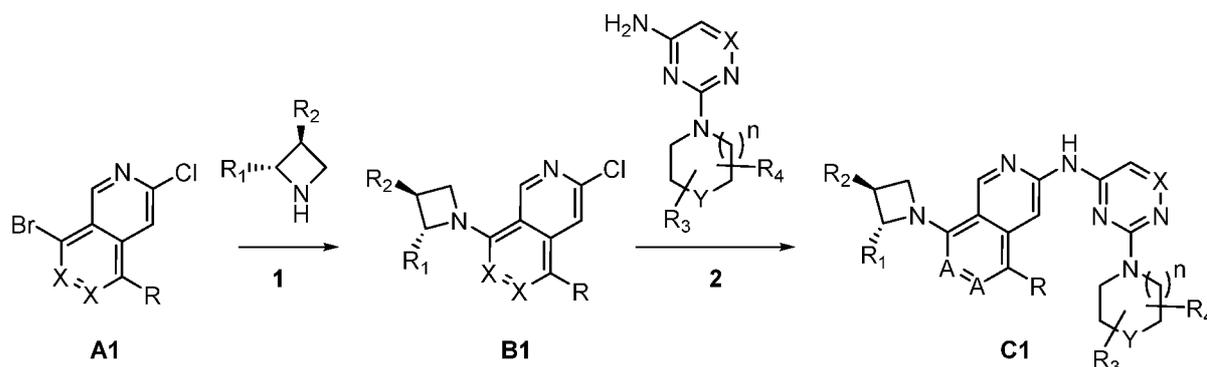
СКЖХ: препаративная система Waters.

Хиральную ВЭЖХ проводили на препаративной системе Agilent 1260.

Специалисту в данной области техники следует понимать, что возможны модификации градиента, длины колонки и скорости потока, и что для охарактеризации соединений некоторые условия могут быть более подходящими, чем другие, в зависимости от анализируемых химических соединений.

Общие схемы синтеза:

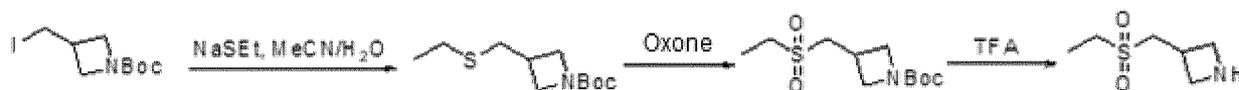
Схема 1:



Согласно определенным вариантам осуществления, с использованием стандартных условий сочетания по Бухвальду осуществляют взаимодействие необязательно замещенных бициклических гетероароматических соединений A1, где X=C или N, R=H, галоген, необязательно замещенный алкил или -О-алкил, с необязательно замещенным азетидином 1, где R<sub>1</sub>=H, алкил, и R<sub>2</sub>=необязательно замещенный метилсульфон или сульфенимид, с формированием необязательно замещенных продуктов конденсации B1. Путем повторного сочетания по Бухвальду полученные соединения дополнительно homologated необязательно замещенным пиримидином или триазином, где Y=C, N, O; n=0, 1, 2; и любой из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> или оба вместе представляют собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, О-алкил или N-алкил, с получением конечных продуктов C1.

Примеры синтеза:

Пример A1: Синтез 3-(этилсульфонилметил)азетидина трифторацетата



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил-3-(этилтиометил)азетидин-1-карбоксилата:

*tert*-Бутил-3-(йодметил)азетидин-1-карбоксилат (2 г, 6,73 ммоль, 1 эквив.) и (этилсульфанил)натрий (1,12 г, 13,4 ммоль, 2 эквив.) растворяли в смеси растворителей (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=3:1, 20 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии (DCM/MeOH=30/1). Это приводило к получению 1,4 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=176 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил-3-(этилсульфонилметил)азетидин-1-карбоксилата:

*tert*-Бутил-3-[(этилсульфанил)метил]азетидин-1-карбоксилат (1,4 г, 6,05 ммоль, 1 эквив.) растворяли в смеси растворителей (THF:EtOH=1:1, 10 мл), а затем добавляли пентакалия бис(пероксимоносульфат)бис(сульфат) (Oxone, 11,1 г, 18,1 ммоль, 3 эквив.) в

0,5 мл воды. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума и очищали методом хроматографии (DCM/MeOH=20:1) с получением 1,3 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

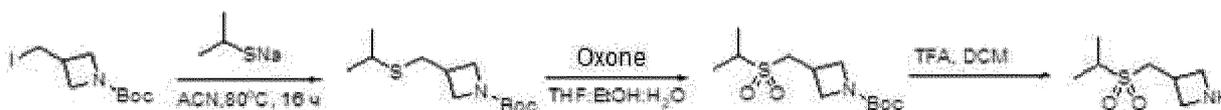
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=286 [M+23].

Стадия 3: Синтез 3-(этилсульфонилметил)азетидина трифторацетата:

Трифторуксусную кислоту (3,36 г, 29,5 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилатf (1,3 г, 4,93 ммоль) в DCM (8 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума, и промывали остаток метил-*трет*-бутиловым эфиром с получением 800 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=164 [M+1].

Пример A2: Синтез 3-(изопропилсульфонилметил)азетидина



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-(изопропилтиометил)азетидин-1-карбоксилата:

*трет*-Бутил-3-(йодметил)азетидин-1-карбоксилат (200 мг, 673 мкмоль, 1 эквив.) и (пропан-2-илсульфанил)натрий (66,0 мг, 673 мкмоль, 1 эквив.) растворяли в ACN (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор экстрагировали DCM, а затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 150 мг (90%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-(изопропилсульфонилметил)азетидин-1-карбоксилата:

*трет*-Бутил-3-[(пропан-2-илсульфанил)метил]азетидин-1-карбоксилат (140 мг, 570 мкмоль, 1 эквив.) и пентакалия бис(пероксимоносульфат)бис(сульфат) (525 мг, 855 мкмоль, 1,50 эквив.) растворяли в смешанном растворителе (THF:EtOH:H<sub>2</sub>O=1:1:1; 1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В конце реакции к полученному раствору добавляли раствор сульфита натрия, а затем экстрагировали EA. Органические слои объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 130 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

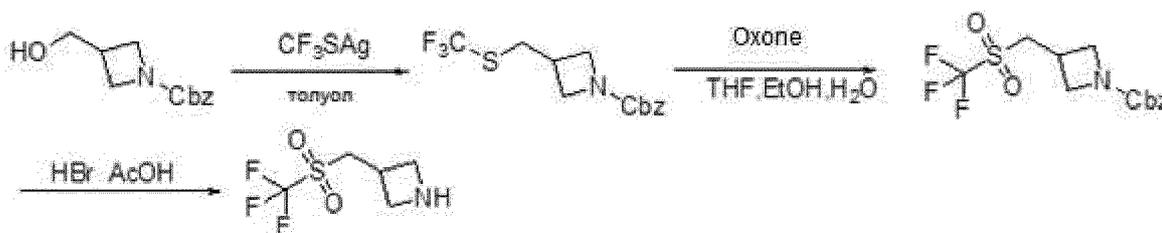
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=300 [M+23].

Стадия 3: Синтез 3-(изопропилсульфонилметил)азетидина трифторацетата:

В пробирку емкостью 8 мл помещали *трет*-бутил-3-[(пропан-2-сульфонил)метил]-азетидин-1-карбоксилат (120 мг, 432 мкмоль) в DCM (4 мл)/TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 70 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=178 [M+1].

Пример А3: Синтез 3-((трифторметилсульфонил)метил)азетидина



Стадия 1: Синтез бензил-3-((трифторметилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата:

Смесь бензил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,450 ммоль, 1 эквив.),  $\text{AgSCF}_3$  (420 мг, 1,8 ммоль, 4,00 эквив.) и  $n\text{Bu}_4\text{NI}$  (1725 мг, 5,4 ммоль, 12 эквив.) в толуоле (8 мл) перемешивали в течение 12 ч при  $80^\circ\text{C}$ . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=3:1). Это приводило к получению 50 мг (36,4%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=306 [M+1].

Стадия 2: Синтез бензил-3-((трифторметилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-3-[[трифторметил)сульфанил]метил]азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,66 ммоль, 1 эквив.) в THF (1 мл)/EtOH (1 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли Oxone (330,5 мг, 1,97 ммоль, 3 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили добавлением 1 мл  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали EA ( $3 \times 5$  мл). Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=3:1). Это приводило к получению 120 мг (54,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=338 [M+1].

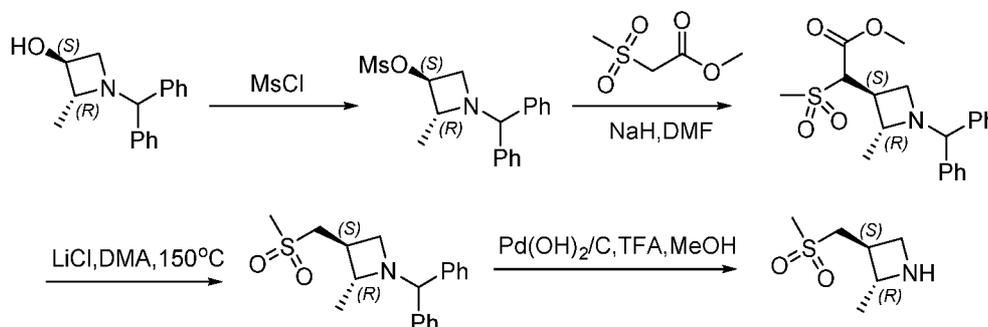
Стадия 3: Синтез 3-((трифторметилсульфонил)метил)азетидина гидробромида:

Бензил-3-(трифторметансульфонилметил)азетидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,148 ммоль, 1 эквив.) добавляли к этанкарбопероксоилбромиду (30% в AcOH, 1 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали, что приводило к получению 20 мг (66,4%) 3-

(трифторметансульфонилметил)азетидина гидробромида в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z):=204 [M+1].

Пример А4: Синтез (2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина:



Стадия 1: Синтез (2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-илметансульфоната:

(2R,3S)-1-Бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол (Pharmablock, 20 г, 78,9 ммоль) растворяли в 300 мл DCM, добавляли TEA (9,55 г, 94,6 ммоль), и охлаждали реакционную смесь на бане со льдом. По каплям добавляли мезилхлорид (9,93 г, 86,7 ммоль), оставляли перемешиваться, медленно нагревая до к.т., и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали водой, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 26 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=332 [M+1].

Стадия 2: Синтез (S)-метил-2-((2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метилсульфонил)ацетата:

(2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (26 г, 78,4 ммоль) и метил-2-(метилсульфонил)ацетат (15,3 г, 101 ммоль) растворяли в 260 мл DMF, а затем добавляли NaH (3,75 г 60% дисперсия в минеральном масле, 6,63 ммоль), и перемешивали в течение ~15 минут до завершения выделения водорода. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли ~200 мл воды и экстрагировали EA, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом хроматографии (0-7% MeOH в DCM). Чистые фракции объединяли и упаривали с получением 24 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

Стадия 3: Синтез (2R,3S)-1-бензгидрил-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина:

(S)-метил-2-((2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метилсульфонил)-ацетат (24 г, 61,9 ммоль) растворяли в 240 мл DMA, добавляли хлорид лития (20,9 г, 495 ммоль), и помещали колбу на предварительно нагретый термоблок, который поддерживали при 150°C. Методом ЖХ/МС обнаруживали расходование исходного вещества спустя 1,5 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, экстрагировали EA, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта, и дополнительно очищали методом хроматографии (0-5% MeOH в DCM). Чистые фракции объединяли и упаривали с получением 19 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

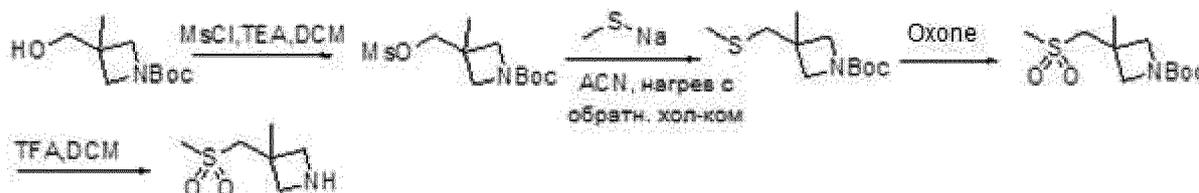
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=330 [M+1].

Стадия 4: Синтез (2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина:

К раствору (2R,3S)-1-(дифенилметил)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидина (19 г, 57,3 ммоль) в MeOH (270 мл) добавляли TFA (9 мл) и Pd(OH)<sub>2</sub> (5,7 г), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали и упаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (17 г) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=164 [M+1].

Пример А5: Синтез 3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина



Стадия I: Синтез *трет*-бутил-3-метил-3-((метилсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата:

Метансульфонилхлорид (255 мг, 2,23 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к TEA (301 мг, 2,98 ммоль) и *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,49 ммоль) в DCM. Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума с получением 350 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=224 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-карбоксилата:

Метилсульфанид натрия (175 мг, 2,50 ммоль) при к.т. добавляли к *трет*-бутил-3-[(метансульфонилокси)метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилату (350 мг, 1,25 ммоль) в ACN (30 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали солевым раствором. Органический слой концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=1:1). Это приводило к получению 250 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=176 [M+1-56].

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-3-метил-3-[(метилсульфанил)метил]азетидин-1-карбоксилату (250 мг, 1,08 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O/EtOH (5/5/5 мл) при к.т. добавляли Oxone (362 мг, 2,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EA, промывали солевым раствором. Органический слой сушили, концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM:MeOH=20:1). Это приводило к получению 200 мг (88%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного.

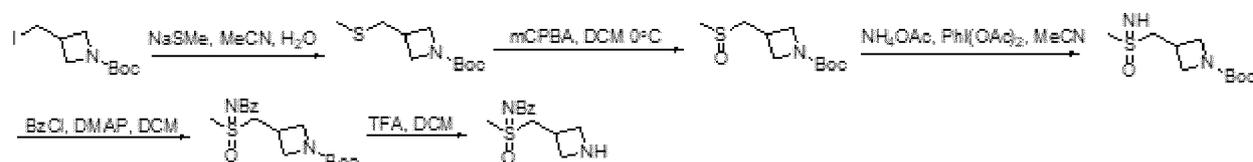
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=208 [M+1-56].

Стадия 4: Синтез 3-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина:

К *трет*-бутил-3-(метансульфонилметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (150 мг, 569 мкмоль) в DCM (15 мл) при к.т. добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 100 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=164 [M+1].

Пример А6: Синтез N-((азетидин-3-илметил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-бензамида



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-(метилтиометил)азетидин-1-карбоксилата:

Смесь *трет*-бутил-3-(йодметил)азетидин-1-карбоксилата (5,05 г, 17 ммоль, 1 эквив.) и NaSMe (3,56 г, 25,5 ммоль, 1,50 эквив.) в MeCN (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) нагревали до 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали, остаток разбавляли EA. Органический раствор промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,69 г, колич.) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-(метилсульфинилметил)азетидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3-[(метилсульфанил)метил]азетидин-1-карбоксилата (3,69 г, 17 ммоль, 1 эквив.) в DCM (50 мл) при 0°C порциями добавляли mCPBA (2,92 г, 17 ммоль, 1 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили добавлением нас. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Смесь экстрагировали DCM. Органический слой объединяли и концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 68,2%) в виде светло-желтого сиропа.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-(S-метилсульфонимидоилметил)азетидин-1-карбоксилата:

Смесь *трет*-бутил-3-(метансульфинилметил)азетидин-1-карбоксилата (2,68 г, 11,5 ммоль, 1 эквив.), ацетата аммония (4,41 г, 57,4 ммоль, 5,00 эквив.) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (5,53 мг, 17,2 ммоль, 1,50 эквив.) в MeCN (60 мл) перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 52,63%) в виде светло-желтого сиропа.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=249 [M+1].

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-3-((N-бензоил-S-метилсульфонимидоил)метил)азетидин-1-карбоксилата:

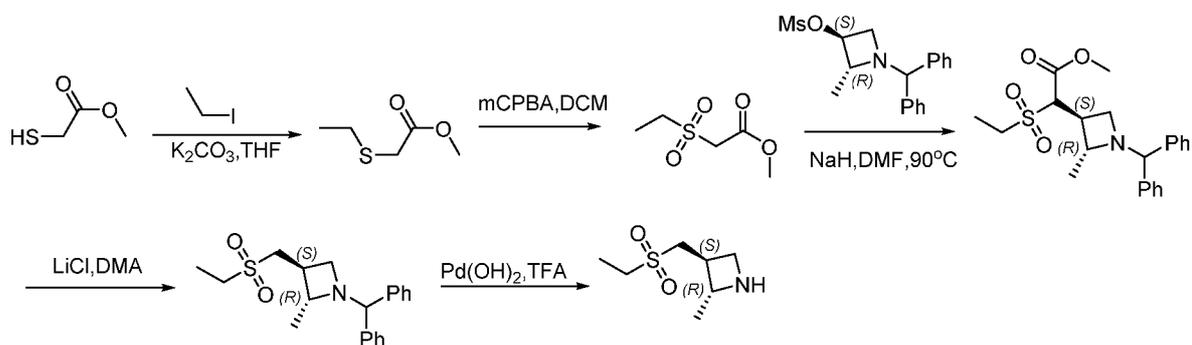
К смеси *трет*-бутил-3-{[имино(метил)оксо-λ<sup>6</sup>-сульфанил]метил}азетидин-1-карбоксилата (372 мг, 1,50 ммоль, 1 эквив.) и DMAP (366 мг, 3 ммоль, 2 эквив.) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли VzCl (281 мг, 2 ммоль, 1,33 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при к.т. в течение 3 ч и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 83,3%) в виде желтого сиропа.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=375 [M+23].

Стадия 5: Синтез N-((азетидин-3-илметил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанеилиден)-бензамида:

*трет*-бутил-3-((N-бензоил-S-метилсульфонимидоил)метил)азетидин-1-карбоксилат (440 мг, 1,25 ммоль, 1 эквив.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением трифторацетата указанного в заголовке соединения (315 мг, колич.) в виде желтого сиропа.

Пример А7: Синтез (2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин



Стадия 1: Синтез метил-2-(этилтио)ацетата:

Раствор метил-2-сульфанилацетата (20 г, 188 ммоль), йодэтана (87,9 г, 564 ммоль) и  $K_2CO_3$  (39,5 г, 282 ммоль) в THF (300 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли воду, и экстрагировали реакционную смесь ЕА. Органический слой концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (20 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=157 [M+23].

Стадия 2: Синтез метил-2-(этилсульфонил)ацетата:

К раствору метил-2-(этилсульфонил)ацетата (20 г, 149 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C добавляли m-CPBA (76,7 г, 446 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (ЕА/РЕ=1:3) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Синтез метил-2-((2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(этилсульфонил)ацетата:

(2R,3S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (стадия 1, Пример А4, 13 г 39,2 ммоль) и метил-2-(этансульфонил)ацетат растворяли в 130 мл DMF, затем добавляли NaH (1,12 г 60% дисперсия в минеральном масле, 47,0 ммоль), и перемешивали в течение ~15 минут до завершения выделения водорода. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, а затем разбавляли водой и экстрагировали ЕА, объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии (0-7% MeOH в DCM с получением 8 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=402 [M+1].

Стадия 4: Синтез (2R,3S)-1-бензгидрил-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидина:

К раствору метил-2-[(2R,3S)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидин-3-ил]-2-(этансульфонил)ацетата (8 г, 19,9 ммоль) в DMA (150 мл) добавляли хлорид лития (6,74 г, 159 ммоль) и нагревали до 150°C в течение 1,5 ч. Охлаждали до к.т., разбавляли 150 мл воды и экстрагировали EA (×3), объединенные органические фазы промывали водой (3×), соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии (0-5% MeOH в DCM) с получением 6 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

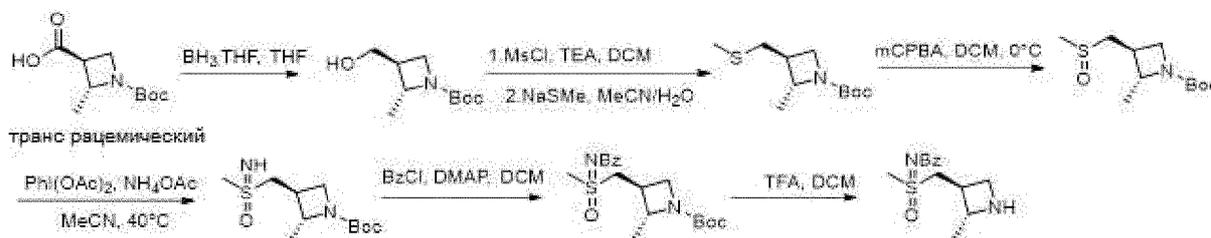
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=344 [M+1].

Стадия 5: Синтез (2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидина:

Раствор метил-2-[(2R,3S)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидин-3-ил]-2-(этансульфонил)ацетата (6 г, 14,9 ммоль) в MeOH (270 мл)/TFA (30 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3,8 г указанного в заголовке соединения (трифторацетат) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=178 [M+1].

Пример А8: Синтез *рац*-N-(метил(((*транс*)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)бензамида:



Стадия 1: Синтез *рац*-*трет*-бутил-(*транс*)-3-(гидроксиметил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац*-(*транс*)-1-[(*трет*-бутоксикарбонил]-2-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (1,50 г, 7 ммоль, 1 эквив.) в THF (20 мл) при 0°C добавляли BH<sub>3</sub> (21,0 мл, 21,0 ммоль, 3 эквив., 1 М в THF). Реакционную смесь поддерживали при к.т. в течение 18 ч, после чего гасили добавлением 1н HCl (10 мл). Смесь нейтрализовывали добавлением 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EA (30 мл×3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 85,7%) в виде бесцветного сиропа.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  м.д. 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,91 (t, 1H,  $J=8,5$  Гц), 3,76 (dd, 2H,  $J=6,5, 5,2$  Гц), 3,60 (dd, 1H,  $J=8,6, 6,0$  Гц), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 1,54 (t, 1H,  $J=5,3$  Гц), 1,46 (s, 9H), 1,41 (d, 3H,  $J=6,3$  Гц)

Стадия 2: Синтез *рац-(транс)-трет*-бутил-2-метил-3-(метилтиометил)азетидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-(*транс*)-3-(гидроксиметил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата (1,20 г, 6 ммоль, 1 эквив.) в DCM (35 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TEA (1,21 г, 12,0 ммоль, 2 эквив.), а затем  $\text{MsCl}$  (889 мг, 7,80 ммоль, 1,3 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, после чего гасили добавлением нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (30 мл $\times$ 3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (12 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Добавляли  $\text{NaSMe}$  (840 мг, 12,0 ммоль, 2 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. добавляли EA (100 мл). Смесь промывали водой (50 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, колич.) в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  м.д. 3,96 (dd, 2H,  $J=9,8, 7,0$  Гц), 3,51 (dd, 1H,  $J=8,7, 6,1$  Гц), 2,69 (d, 2H,  $J=7,8$  Гц), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (d, 3H,  $J=6,2$  Гц)

Стадия 3: Синтез *рац-(транс)-трет*-бутил-2-метил-3-(метилсульфинилметил)азетидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-(*транс*)-2-метил-3-[(метилсульфанил)метил]азетидин-1-карбоксилата (1,38 г, 6 ммоль, 1 эквив.) в DCM (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч порциями добавляли mCPBA (1,08 г, 6,30 ммоль, 1,05 эквив.), после чего гасили добавлением нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (30 мл $\times$ 3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 81,1%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  м.д. 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,66 (td, 1H,  $J=9,0, 6,2$  Гц), 3,11 – 2,79 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,61 (d, 3H,  $J=3,9$  Гц), 1,51 – 1,40 (m, 12H)

Стадия 4: Синтез *рац-(2R,3S)-трет*-бутил-2-метил-3-(S-метилсульфонимидоилметил)азетидин-1-карбоксилата:

Смесь *рац-трет*-бутил-(*транс*)-3-(метансульфинилметил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата (1,23 г, 5 ммоль, 1 эквив.),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (2,41 г, 7,50 ммоль, 1,5 эквив.) и ацетата аммония (2,31 г, 30,0 ммоль, 6 эквив.) в ACN (30 мл) перемешивали при  $35^\circ\text{C}$  в течение 18

ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 45,8%) в виде светло-желтого сиропа.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=263 [M+1].

Стадия 5: Синтез *рац-трет-бутил-(транс)-3-((N-бензоил-S-метилсульфонимидоил)метил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата*:

К смеси *рац-трет-бутил-(транс)-3-{[имино(метил)оксо- $\lambda^6$ -сульфанил]метил}-2-метилазетидин-1-карбоксилата* (393 мг, 1,5 ммоль, 1 эквив.) и DMAP (292 мг, 2,40 ммоль, 1,6 эквив.) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли бензоилхлорид (274 мг, 1,95 ммоль, 1,3 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили добавлением нас. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (20 мл×3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 72,9%) в виде бесцветного сиропа.

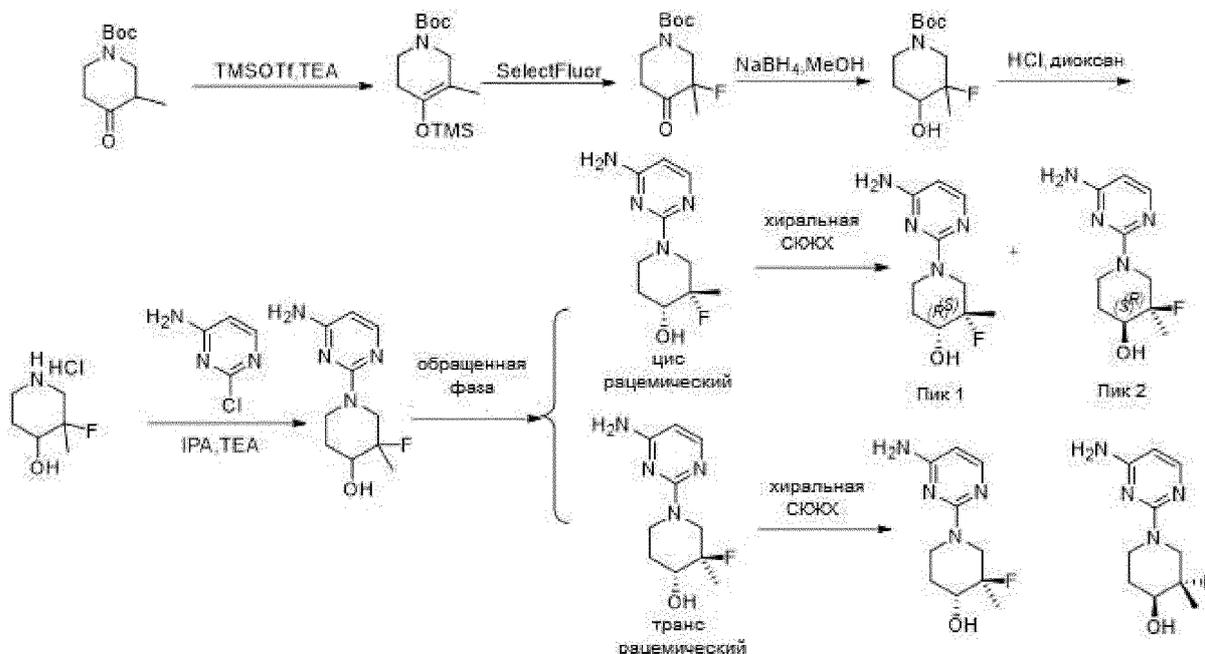
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=367 [M+1].

Стадия 5: Синтез *рац-N-(метил(((транс)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)бензамида*:

Раствор *рац-(транс)-трет-бутил-3-((N-бензоил-S-метилсульфонимидоил)метил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата* (732 мг, 2 ммоль, 1 эквив.) в TFA (2 мл) и DCM (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 69,6%) в виде бесцветного сиропа.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=267 [M+1].

Пример В1: Синтез (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола и (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол и (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил-3-метил-4-(триметилсилилокси)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата:

Триметилсилилтрифторметансульфонат (12,50 г, 56,25 ммоль, 1,20 эквив.) по каплям при 0°C добавляли к предварительно охлажденному раствору *tert*-бутил-3-метил-4-оксопирепидин-1-карбоксилата (10 г, 46,88 ммоль, 1 эквив.) и TEA (11,38 г, 112,5 ммоль, 2,40 эквив.) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C. Раствор гасили добавлением воды (50 мл) и дважды экстрагировали EA. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 78,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 3,68-3,66 (m, 2H), 3,43 (t, 2H, J=5,8 Гц), 2,05 (tq, 2H, J=6,0, 2,0 Гц), 1,53 - 1,47 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,15 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил-3-фтор-3-метил-4-оксопирепидин-1-карбоксилата:

Смесь *tert*-бутил-5-метил-4-[(триметилсилил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропирепидин-1-карбоксилата (10 г, 35,0 ммоль, 1 эквив.) и SelectFluor (13,6 г, 38,5 ммоль, 1,10 эквив.) в ацетонитриле (100 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 8 г (98,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Синтез *tert*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпирепидин-1-карбоксилата:

Смесь *трет*-бутил-3-фтор-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (7 г, 30,2 ммоль, 1 эквив.) и  $\text{NaBH}_4$  (1,37 г, 36,2 ммоль, 1,12 эквив.) в метаноле (70 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Раствор экстрагировали ЕА. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 7 г (99,4%) неочищенного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 4: Синтез 3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола гидрохлорида:

В реакционный сосуд добавляли *трет*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (7 г, 30,0 ммоль), DCM (70 мл) и хлороводород (4 М в диоксане, 50 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный в реакции осадок собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез 1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (2,7 г, 20,8 ммоль, 1 эквив.), 3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола гидрохлорида (3,86 г, 22,8 ммоль, 1,10 эквив.) и ТЕА (6,30 г, 62,4 ммоль, 3 эквив.) в изопропиловом спирте (45 мл) перемешивали в течение 5 ч при 130°C в герметизированном флаконе. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (6 г) в виде желтого маслянистого вещества.

Неочищенный 1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол очищали методом высокоэффективной флэш-хроматографии в следующих условиях (колонка: XBridge Prep OBD C18 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (3 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: 10% В - 30% В в течение 35 мин; 254/220 нм; время удерж.: 21,12 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха с получением *цис*-рацемата (1,3 г, 26,1%) в виде белого твердого вещества и *транс*-рацемата (500 мг, 10,0%) в виде белого твердого вещества.

*Цис*-рацемат (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола разделяли методом препаративной хиральной СКЖХ-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ : 50, подвижная фаза В: MeOH (0,1% DEA): 50; скорость потока: 170 мл/мин; 220 нм). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха с получением (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (стереохимию соединения 55 устанавливали методом рентгеновской кристаллографии; 500 мг, пик 1) в виде белого

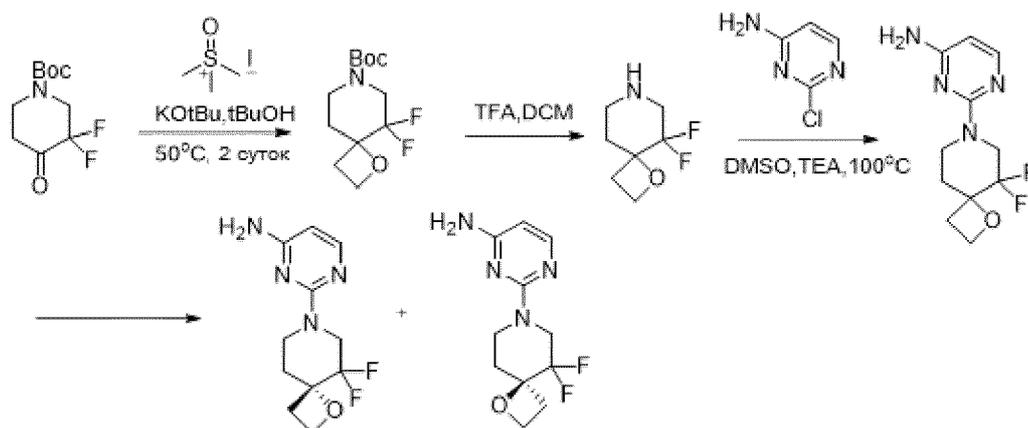
твёрдого вещества и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (500 мг, пик 2) в виде белого твёрдого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=227 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,71 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,37 (s, 2H), 5,69 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,93 (d, 1H, J=6,5 Гц), 4,66 (ddd, 1H, J=14,1, 9,1, 2,2 Гц), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 3,44 (ddt, 1H, J=24,8, 11,0, 5,6 Гц), 3,02 – 2,78 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J=21,2 Гц).

*Транс*-рацемат разделяли методом препаративной хиральной СКЖХ в следующих условиях (колонка: CHIRALPAK AD-H-TC001 СКЖХ, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>: 70, подвижная фаза В: MeOH: 30; скорость потока: 40 мл/мин; 220 нм) Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха с получением (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола или (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (180 мг) в виде белого твёрдого вещества (пик 1) и (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола или (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (190 мг) в виде белого твёрдого вещества (пик 2).

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=227 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,72 (d, 1H J=5,7 Гц), 6,40 (s, 2H), 5,70 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,24 (d, 1H, J=4,5 Гц), 3,83 – 3,56 (m, 5H), 1,78 (ddt, 1H, J=12,9, 10,0, 4,7 Гц), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 1,24 (d, 3H, J=22,5 Гц).

Пример В2: Синтез (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин и (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата:

*трет*-Бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2 г, 8,50 ммоль, 1 эквив.), йодид триметилсульфония (5,61 г, 25,5 ммоль, 3 эквив.) и t-BuOK (2,85 г, 25,5 ммоль, 3 эквив.) растворяли/суспендировали в t-BuOH. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 суток. К реакционной смеси добавляли воду, и экстрагировали EA. Органические слои и

концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2 г (89%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Синтез 5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана:

К *трет*-бутил-5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилату (2 г, 7,59 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=164 [M+1].

Стадия 3: Синтез (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амина и (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амина:

К 5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонану (10 г, 61,2 ммоль, 1 эквив.) и 2-хлорпиримидин-4-амину (8,41 г, 61,2 ммоль, эквив.) в DMSO (100 мл) добавляли TEA (12,3 г, 122 ммоль, 2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду, и экстрагировали EA. Органические слои и промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г).

2,1 г продукта разделяли методом препаративной СКЖХ-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: CHIRALART Amylose-SA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 35% В; 254 нм; фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением пика 1 (800 мг): (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин или (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин, и пика 2 (805 мг): (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин или (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин.

Пик 1: (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин или (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин:

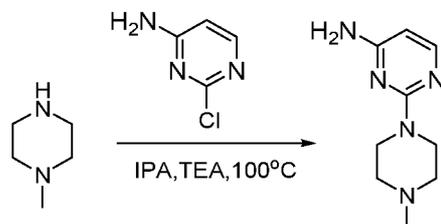
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=257 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,74 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,52 (s, 2H), 5,77 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,46 (t, 2H, J=7,8 Гц), 4,23 (td, 1H, J=14,1, 7,2 Гц), 3,93 – 3,74 (m, 2H), 3,53 (ddd, 1H, J=13,2, 8,9, 3,5 Гц), 2,74 (dt, 1H, J=11,4, 7,5 Гц), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,90 (ddt, 1H, J=13,4, 8,9, 4,3 Гц).

Пик 2: (R)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин или (S)-2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амин:

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=257 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,75 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,52 (s, 2H), 5,77 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,46 (t, 2H, J=7,8 Гц), 4,23 (td,

1H, J=14,2, 7,2 Гц), 3,93 – 3,74 (m, 2H), 3,53 (ddd, 1H, J=13,1, 8,8, 3,5 Гц), 2,74 (dt, 1H, J=11,4, 7,5 Гц), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,91 (ddt, 1H, J=13,4, 8,8, 4,3 Гц).

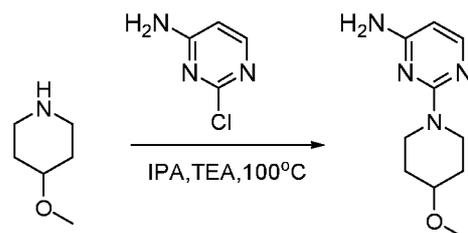
Пример В3: Синтез 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (300 мг, 2,31 ммоль, 1 эквив.), 1-метилпиперазина (231 мг, 2,31 ммоль, 1 эквив.) и TEA (466 мг, 4,62 ммоль, 2 эквив.) в IPA (3 мл) нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EA. Органическую фазу сушили, концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (DCM:MeOH=5%). Это приводило к получению указанного в заголовке соединения, 270 мг (60%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=194 [M+1].

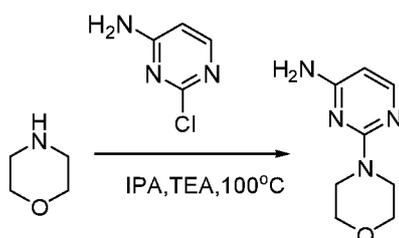
Пример В4: Синтез 2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 4-метоксипиперидина (1,15 г, 10 ммоль, 1,0 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амина (1,3 г, 10 ммоль, 1,0 эквив.) и TEA (2,0 г, 20 ммоль, 2,0 эквив.) в IPA (15 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом Combi Flash (5% MeOH в DCM) с получением 1,12 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

Пример В5: Синтез 2-морфолинопиримидин-4-аминв:

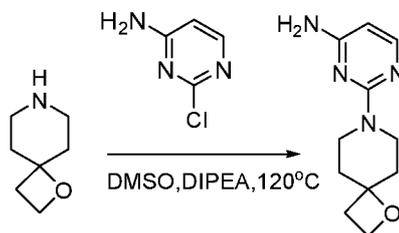


Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (296 мг, 2,3 ммоль, 1 эквив.), морфолина (200 мг, 2,3 ммоль, 1 эквив.) и TEA (460 мг, 4,6 ммоль, 2,0 эквив.) в IPA (5 мл) перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали

методом препаративной ТСХ с получением 360 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=181 [M+1].

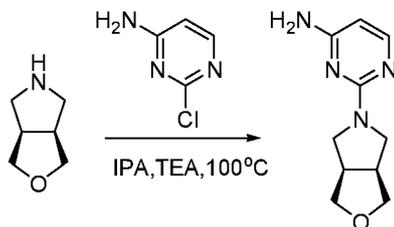
Пример В6: Синтез *rac*-2-(1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (1,27 г, 10 ммоль, 1 эквив.), DIPEA (2,6 г, 20 ммоль, 2 эквив.) и 2-хлорпиримидин-4-амина (1,29 г, 10 ммоль, 10,00 эквив.) в DMSO (12 мл) перемешивали в течение ночи при 120°C. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Суспензию экстрагировали EA. Органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ с получением 1,3 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=221 [M+1].

Пример В7: Синтез 2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)пиримидин-4-амина:

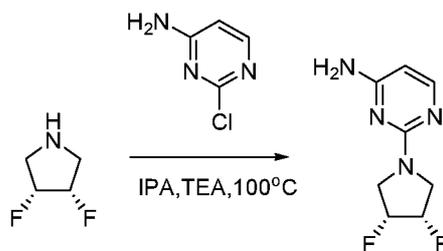


К раствору коммерчески доступного (3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррола (841 мг, 6,49 ммоль, 1 эквив.) в IPA добавляли коммерчески доступный гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол (970 мг, 8,57 ммоль, 1,32 эквив.) и TEA (1,30 г, 12,9 ммоль, 2 эквив.), нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. К смеси добавляли воду, и экстрагировали EA. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (5% MeOH в DCM). В результате получали 500 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В8: Синтез 2-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

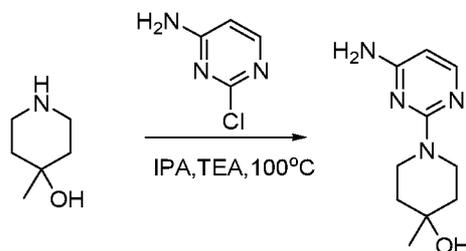
58



В герметизированную пробирку емкостью 20 мл в атмосфере азота добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (600 мг, 4,63 ммоль, 1 эквив.), (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин (495 мг, 4,63 ммоль, 1 эквив.), TEA (1,39 г, 13,8 ммоль, 3 эквив.) в IPA (10 мл), и нагревали до 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, упаривали с получением 800 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=201 [M+1].

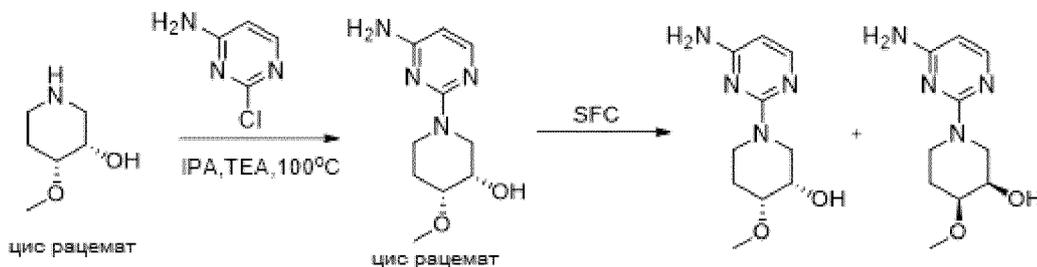
Пример В9: Синтез 1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Смесь 4-метилпиперидин-4-ола (230 мг, 2 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (258 мг, 2 ммоль, 1 эквив.) и TEA (300 мг, 3 ммоль, 1,5 эквив.) в IPA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (6% MeOH в DCM) с получением 210 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

Пример В10: Синтез (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:

Смесь *цис*-4-метоксипиперидин-3-ола (1,7 г, 13 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (1,7 г, 13 ммоль, 1 эквив.) и TEA (2,6 г, 26 ммоль, 2,0 эквив.) в IPA (15 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток

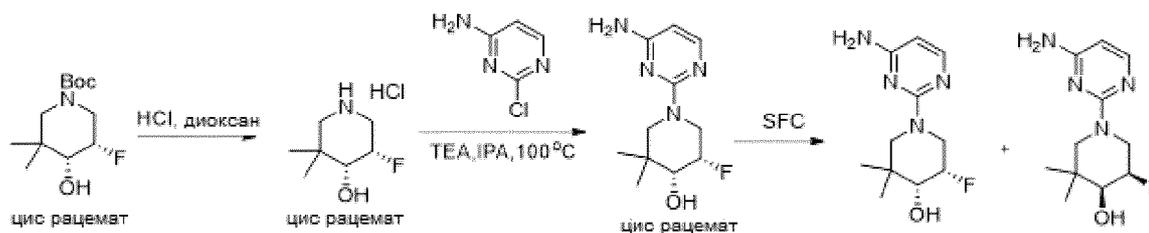
методом флэш-хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением 2,4 г (82,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=225 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:

2,4 г *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола разделяли методом хиральной СКЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA (4,6×150 мм, 5 мкм); растворитель: CO<sub>2</sub>/10% MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха с получением пика 1: (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (900 мг), и пика 2: (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (890 мг).

Пример В11: Синтез (4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола и (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола



Стадия 1: Синтез *цис*-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола:

*Цис-трет*-бутил-5-фтор-4-гидрокси-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (4,7 г, 19,0 ммоль) добавляли к раствору HCl в 1,4-диоксане (30 мл), полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 3,6 г указанного в заголовке соединения (в виде гидрохлорида) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола:

К смеси *цис*-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола (3,6 г, 19,0 ммоль) и 2-хлорпиримидин-4-амина (2,46 г, 19,0 ммоль) в *i*PrOH (10 мл) добавляли TEA (3,83 г, 38,0 ммоль), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge Prep OBD C18 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O),

подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 5% В - 32% В в течение 8 мин; 254/220 нм; время удерж.: 6,92 мин; фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 39,4%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1].

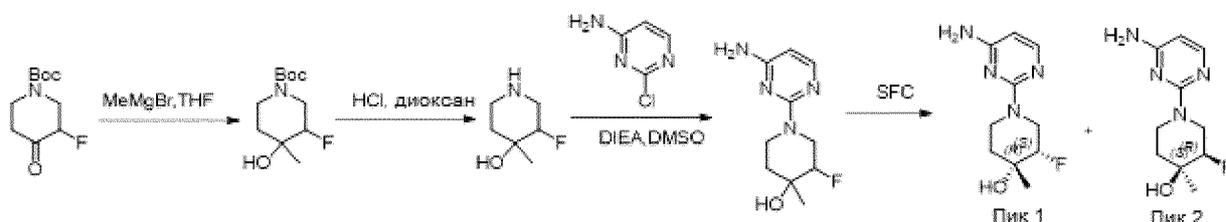
Стадия 3: Синтез (4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола и (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола:

1,8 г *цис*-рацемата разделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ: колонка: EnantioPak-A1-5(02), 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>: 60, подвижная фаза В: EtOH+0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; 220 нм. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха с получением пика 1: (4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол (776 мг, 43,3%) в виде белого твердого вещества, и пика 2: (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол (700 мг, 39,1%) в виде белого твердого вещества.

(4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол:

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,69 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,36 (s, 2H), 5,67 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,00 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,75 – 4,47 (m, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 1H), 3,86 – 3,67 (m, 1H), 3,62 (d, 1H, J=12,9 Гц), 3,37 (ddd, 1H, J=22,0, 5,5, 2,9 Гц), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 0,95 – 0,78 (m, 6H).

Пример В12: Синтез (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-цис-трет*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 2,3 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли MeMgBr (9,2 мл, 27,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь осторожно разбавляли нас. NH<sub>4</sub>Cl (водн.), а затем

экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали с получением 4,8 г указанного в заголовке соединения (неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=178 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез *рац-цис*-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:

*трет*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,8 г, 20 ммоль) в смеси HCl/диоксан (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали с получением 3 г 3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=134 [M+1].

Стадия 3: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (1,5 г, 11,5 ммоль), 3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (3 г, неочищенное вещество) и DIPEA (11,9 г, 92,3 ммоль) в DMSO (40 мл) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали, очищали методом колоночной хроматографии (PE:EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=227 [M+1].

Стадия 4: Синтез (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола и (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:

*рац-цис*-1-(4-Аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол разделяли методом препаративной СКЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRAL Cellulose-SJ (4,6×150 мм, 5 мкм); подвижная фаза:  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (0,1% DEA); скорость потока: 4 г/мин); с получением пика 1: (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол (450 мг, стереохимию устанавливали методом рентгеновской кристаллографии соединения 117) в виде белого твердого вещества, и пика 2: (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол (470 мг) в виде белого твердого вещества.

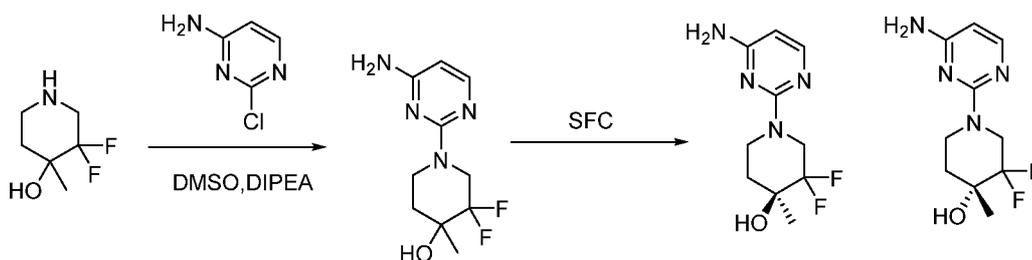
Пик 1: (3S, 4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол:

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 7,73 (d, 1H J=5,6 Гц), 6,40 (s, 2H), 5,72 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,71 (s, 1H), 4,39 – 3,92 (m, 3H), 3,38 (dddd, 2H, J=40,5, 13,6, 10,3, 4,6 Гц), 1,62 (q, 1H, J=6,2 Гц), 1,42 (td, 1H, J=13,6, 12,0, 4,3 Гц), 1,20 (s, 3H).

Пик 2: (3R, 4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол:

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 7,73 (d, 1H,  $J=5,6$  Гц), 6,40 (s, 2H), 5,72 (d, 1H,  $J=5,6$  Гц), 4,71 (s, 1H), 4,36 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,44 (ddd, 1H,  $J=13,2, 9,4, 4,8$  Гц), 3,31 (ddd, 1H,  $J=13,4, 8,3, 3,2$  Гц), 1,61 (ddt, 1H,  $J=14,1, 7,2, 3,9$  Гц), 1,41 (ddd, 1H,  $J=13,9, 10,3, 4,4$  Гц), 1,20 (s, 3H).

Пример В13: Синтез (S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола и (R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола:

Смесь 3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола (300 мг, 2,0 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (260 мг, 2,0 ммоль) и TEA (300 мг, 3,0 ммоль) в  $\text{DMSO}$  (2 мл) перемешивали в течение ночи при  $120^\circ\text{C}$ . Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и очищали методом флэш-хроматографии (5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением 320 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=245 [ $M+1$ ].

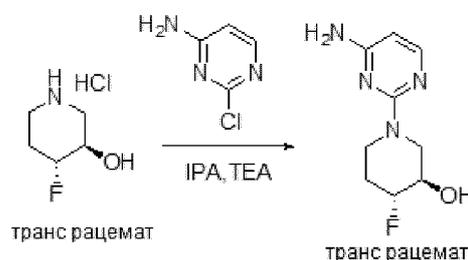
Стадия 2: Синтез (S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол и (R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола:

320 мг 1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола разделяли методом препаративной хиральной СКЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-3,  $3 \times 100$  мм, 3 мкм; соразтворитель:  $\text{MeOH}$  (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; обратное давление (фунт./кв.дюйм): 1500; скорость потока: 2 мл/мин; с получением пика 1 (145 мг): (S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол или (R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол, и пика 2 (150 мг): (R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол или (S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол. Оба представляли собой бледно-желтое твердое вещество.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 7,74 (d, 1H,  $J=5,6$  Гц), 6,45 (s, 2H), 5,74 (d, 1H,  $J=5,7$  Гц), 5,41 (s, 1H), 4,58 (dt, 1H,  $J=13,4, 9,4$  Гц), 4,29 (d, 1H,  $J=13,3$

Гц), 3,59 – 3,38 (m, 1H), 3,23 (ddd, 1H, J=13,8, 9,6, 4,7 Гц), 1,62 (q, 2H, J=5,8, 4,8 Гц), 1,22 (d, 3H, J=1,6 Гц)

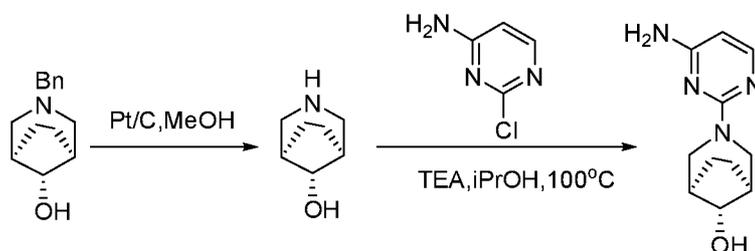
Пример В14: Синтез *рац*-(*транс*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-3-ола:



К раствору 2-хлорпиримидин-4-амина (216 мг, 1,67 ммоль) в IPA добавляли *рац*-(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ола гидрохлорид (200 мг, 1,67 ммоль) и TEA (337 мг, 3,34 ммоль), нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. К смеси добавляли воду, и экстрагировали EA. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии. В результате получали 180 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=213 [M+1].

Пример В15: Синтез *рац*-(1R,5S,8s)-3-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола:



Стадия 1: Синтез (1R,5S,8s)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола:

Смесь коммерчески доступного *рац*-(1R,5S,8S)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (200 мг, 920 мкмоль), Pd/C (97,9 мг, 920 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (110 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=128 [M+1].

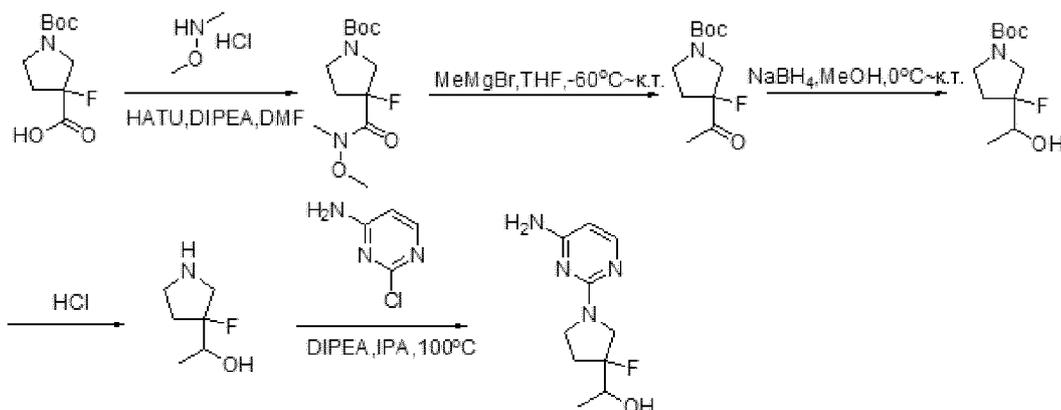
Стадия 2: Синтез *рац*-(1R,5S,8s)-3-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола:

Смесь *рац*-(1R,5S,8S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (100 мг, 786 мкмоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (101 мг, 786 мкмоль), TEA (237 мг, 2,35 ммоль) в IPA (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали

методом препаративной ТСХ (10% MeOH в DCM) с получением 110 мг (64%) неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=221 [M+1].

Пример В16: Синтез *рац*-1-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпирролидин-3-ил)этанола



Стадия 1: Синтез *рац*-*трет*-бутил-3-фтор-3-(метокси(метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата:

Раствор *рац*-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-3-фторпирролидин-3-карбоновой кислоты (1 г, 4,28 ммоль), метокси(метил)амин (339 мг, 5,56 ммоль), HATU (3,25 г, 8,56 ммоль) и DIPEA (1,65 г, 12,8 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EA, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=1:6) с получением 900 мг (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=221 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез *рац*-*трет*-бутил-3-ацетил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац*-*трет*-бутил-3-фтор-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 3,25 ммоль) в THF (20 мл) при -60°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бром(метил)магний (7,7 мл, 2,5 M, 16,2 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), экстрагировали EA, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением 780 мг указанного в заголовке соединения (неочищенное вещество) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Синтез *рац*-*трет*-бутил-3-фтор-3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-ацетил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (780 мг, 3,37 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (191 мг, 5,05 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и экстрагировали EA, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением 700 мг продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 4: Синтез *рац*-1-(3-фторпирролидин-3-ил)этанола:

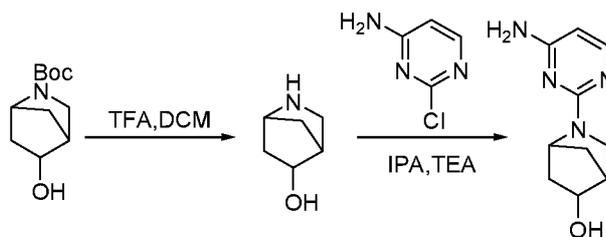
К раствору *рац-трет*-бутил-3-фтор-3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 3 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl/диоксан (3 мл), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 500 мг продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез *рац*-1-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпирролидин-3-ил)этанола:

Раствор *рац*-1-(3-фторпирролидин-3-ил)этан-1-ола (550 мг, 4,13 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амин (535 мг, 4,13 ммоль) и TEA (1,24 г, 12,3 ммоль) в IPA (6 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом ТСХ (DCM:MeOH=15:1) с получением 800 мг продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=227 [M+1].

Пример В17: Синтез *рац*-2-(4-аминопиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ола:



Стадия 1: Синтез *рац*-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ола:

К раствору *рац-трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 2,34 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (226 мг, 2,34 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции, и концентрировали раствор с получением 450 мг продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

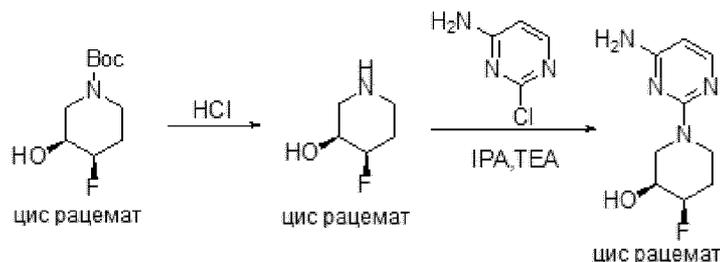
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=114 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-2-(4-аминопиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ола:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (200 мг, 1,54 ммоль), *рац*-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ола (174 мг, неочищенное вещество) и ТЕА (311 мг, 3,08 ммоль) в IPA (5 мл) перемешивали в течение ночи при 110°C. Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. К смеси добавляли воду, и экстрагировали ЕА. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии. В результате получали указанное в заголовке вещество (180 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В18: Синтез *рац*-*цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *цис*-4-фторпиперидин-3-ола:

*трет*-Бутил-(*цис*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (300 мг) растворяли введением в диоксан (1 мл). Добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (140 мг).

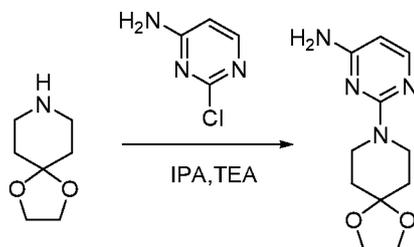
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=120 [M+1].

Стадия 2: Синтез *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-3-ола:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (129 мг), *цис*-4-фторпиперидин-3-ола (118 мг), DIPEA (384 мг) в DMSO перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Добавляли воду, смесь экстрагировали ЕА и очищали методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=213 [M+1].

Пример В19: Синтез 2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиримидин-4-амина:

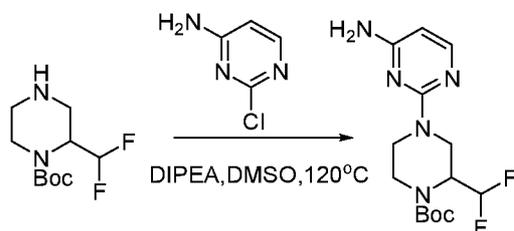


К раствору 2-хлорпиримидин-4-амина (1 г, 7,71 ммоль) в IPA (12 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (1,10 г, 7,71 ммоль) и ТЕА (1,55 г, 15,4 ммоль), нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. К смеси добавляли воду, и экстрагировали ЕА. Органический слой концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (5% MeOH

в DCM). В результате получали 1,5 г указанного в заголовке вещества (82,8%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=237 [M+1].

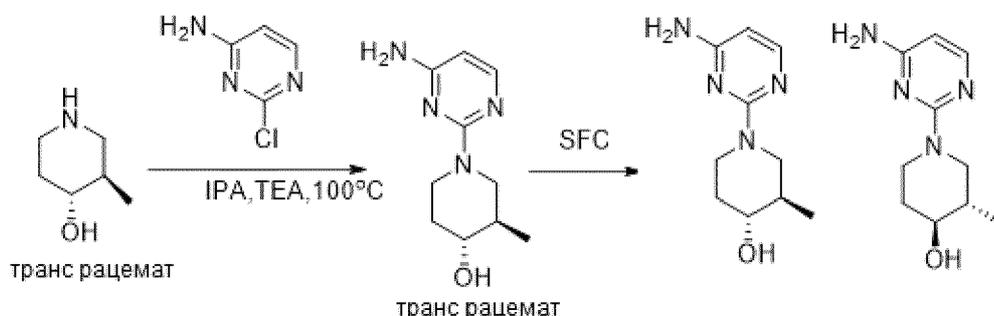
Пример В20: Синтез *рац-трет*-бутил-4-(4-аминопиримидин-2-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата:



Смесь *рац-трет*-бутил-2-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 846 мкмоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (109 мг, 846 мкмоль) и DIEA (326 мг, 2,53 мкмоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA. Органический слой сушили и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=330 [M+1].

Пример В21: Синтез (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола и (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:



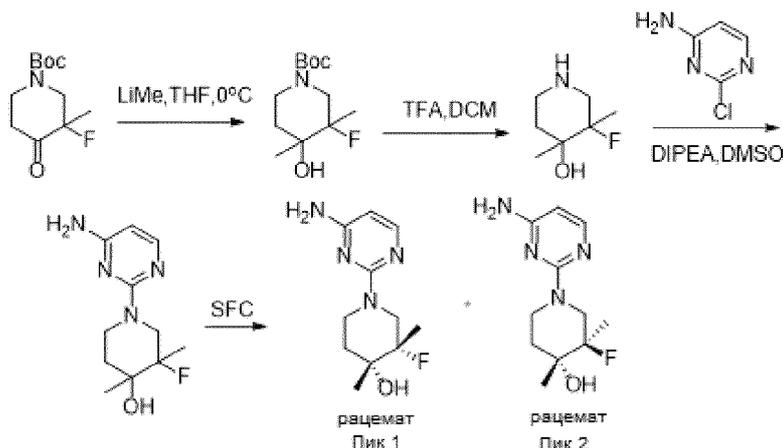
К раствору *рац-транс*-3-метилпиперидин-4-ола (800 мг, 6,94 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (1,34 г, 10,4 ммоль) и TEA (2,1 г, 20,8 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии в следующих условиях: DCM:MeOH=10:1. Это приводило к получению 1,2 г (83,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

*рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол (1,2 г, 5,76 ммоль) дополнительно разделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-H-TC001 СКЖХ, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH<sub>3</sub>-MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; градиент:

25% В; 220 нм; с получением пика 1 (500 мг): (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол, и пика 2 (460 мг): (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол, в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

Пример В22: Синтез *рац*-(цис)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ола и *рац*-(транс)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ола



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-3,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата:

В смесь *рац-трет*-бутил-3-фтор-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 21,6 ммоль, получен на стадии 2 примера В1) в THF при 0°C добавляли LiMe (27 мл, 43,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O и экстрагировали EA. Органический слой упаривали в условиях вакуума с получением бесцветного маслянистого вещества (6 г, 24,2 ммоль) и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: Синтез 3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ола:

*рац-трет*-Бутил-3-фтор-4-гидрокси-3,4-диметилпиперидин-1-карбоксилат (6 г, 24,2 ммоль) помещали в DCM/TFA (50 мл/15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания с получением 6 г неочищенного продукта.

Стадия 3: Синтез *рац*-(3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ола и *рац*-(3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ола:

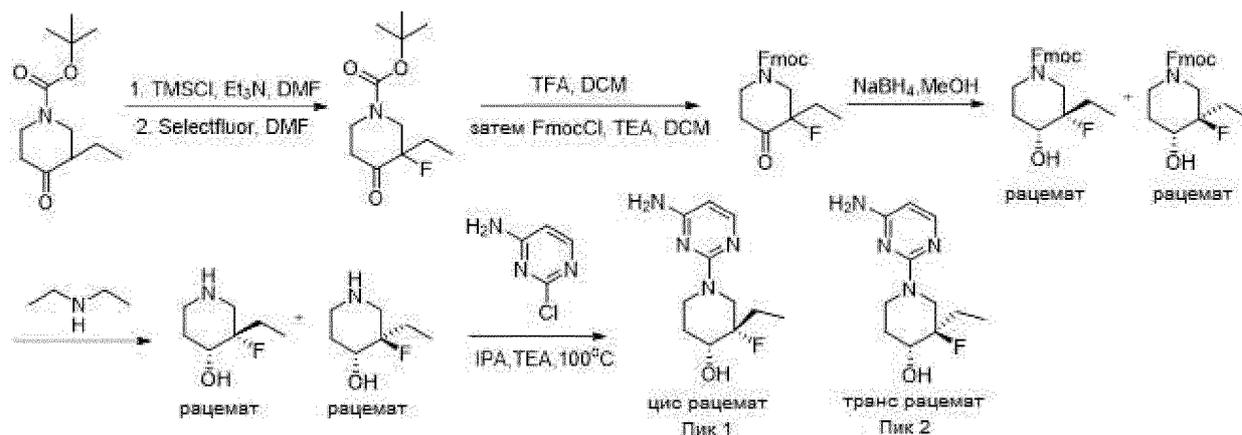
В 3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ол (3 г, неочищенное вещество) и 2-хлорпиримидин-4-амин (2,62 г, 20,3 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли DIPEA (7,85 г, 60,9 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду, и экстрагировали

суспензию EA. Органическую фазу концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (50% EA в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (1,5 г).

1-(4-Аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ол (1,5 г, 6,24 ммоль) разделяли методом СКЖХ-ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IC-3, 3×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: , подвижная фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: 10% В; 220 нм; с получением пика 1: *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ол (методом 2D ЯМР идентифицирован как *цис*-форма, 400 мг) в виде белого твердого вещества, и пика 2: *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3,4-диметилпиперидин-4-ол (методом 2D ЯМР идентифицирован как *транс*-форма, 300 мг) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1].

Пример В23: Синтез *рац*-(*цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола и *рац*-(*транс*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-3-этил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3-этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (7,95 г, 35 ммоль, 1 эквив.) в DMF (35 мл) при к.т. добавляли TEA (7,07 г, 70,0 ммоль, 2 эквив.), а затем TMSCl (5,67 г, 52,5 ммоль, 1,50 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 120°C в течение 18 ч, после чего гасили добавлением нас. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали МТВЕ. Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (70 мл), при 0°C добавляли Selectfluor (12,3 г, 35 ммоль, 1 эквив.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем гасили добавлением солевого раствора. Смесь экстрагировали EA. Органический слой объединяли и концентрировали с получением смеси *трет*-бутил-3-этил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата, *трет*-бутил-3-этил-5-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-3-этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (6,5 г).

Стадия 2: Синтез *рац*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата:

Раствор *трет*-бутил-3-этил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (6,5 г, 26,4 ммоль, 1 эквив.) в TFA (20 мл) и DCM (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и повторно растворяли в DCM (120 мл), добавляли TEA (13,3 г, 132 ммоль, 5,00 эквив.), а затем (9H-флуорен-9-ил)метилкарбонохлоридат (10,2 г, 39,5 ммоль, 1,50 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли нас. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали DCM. Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA=30:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 30,53% после 2 стадий) виде бесцветного сиропа.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=390 [M+23].

Стадия 3: Синтез *рац-цис*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *рац-транс*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 9H-флуорен-9-илметил-3-этил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,361 ммоль, 1 эквив.), метанол (10 мл), NaBH<sub>4</sub> (102,97 мг, 2,722 ммоль, 2 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением 1 мл воды. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=1:1). Это приводило к получению 200 мг пика 1: *рац-цис*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (методом 2D ЯМР идентифицирован как *цис*-форма), и 100 мг пика 2: *рац-транс*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (методом 2D ЯМР идентифицирован как *транс*-форма).

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=370 [M+1].

Стадия 4: Синтез *рац-цис*-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола и *рац-транс*-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола:

К раствору *рац-цис*-(9H-флуорен-9-ил)метил-3-этил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (200,0 мг, 0,54 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли диэтиламин (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Полученную смесь концентрировали. Это приводило к получению 60 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=148 [M+1].

Стадия 5: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола и *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола:

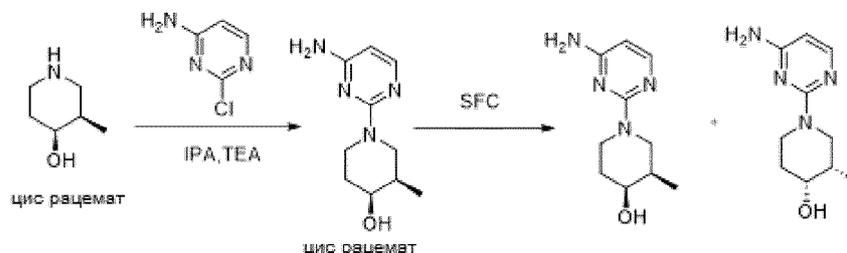
Смесь *рац-цис*-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола (1 г, 6,794 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амина (0,88 г, 6,794 ммоль, 1 эквив.) и ТЕА (2,06 г, 20,38 ммоль, 3 эквив.) в IPA (10,00 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (DCM/MeOH=5:1). Это приводило к получению 1 г (61,3%) *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,72 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,35 (s, 2H), 5,69 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,88 (d, 1H, J=6,5 Гц), 4,62 (ddd, 1H, J=14,0, 9,0, 1,9 Гц), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 3,63 – 3,42 (m, 1H), 3,08 – 2,86 (m, 2H), 1,84 (ddt, 1H, J=15,1, 9,4, 7,5 Гц), 1,75 – 1,49 (m, 3H), 0,92 (t, 3H, J=7,6 Гц)

Смесь *рац-транс*-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола (900 мг, 6,114 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амина (792,12 мг, 6,114 ммоль, 1 эквив.) и ТЕА (1856,15 мг, 18,343 ммоль, 3 эквив.) в IPA (10,00 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (DCM/MeOH=5:1). Это приводило к получению 500 мг (34,03%) *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-этил-3-фторпиперидин-4-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1].

Пример В24: Синтез (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола и (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:

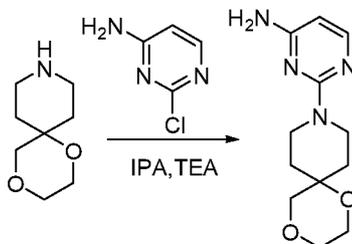


Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (700 мг, 5,42 ммоль), *рац*-(3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ола (900 мг, 5,42 ммоль) и ТЕА (1,7 г, 16,8 ммоль) в IPA (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Это приводило к получению 700 мг (56%) *рац*-(3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола в виде желтого твердого вещества. *рац*-(3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK ID-3, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: , подвижная фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: 10% В; 220 нм; фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением пика 1: (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол в виде желтого твердого

вещества (200 мг, 33%), и пика 2: (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг, 33%).

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

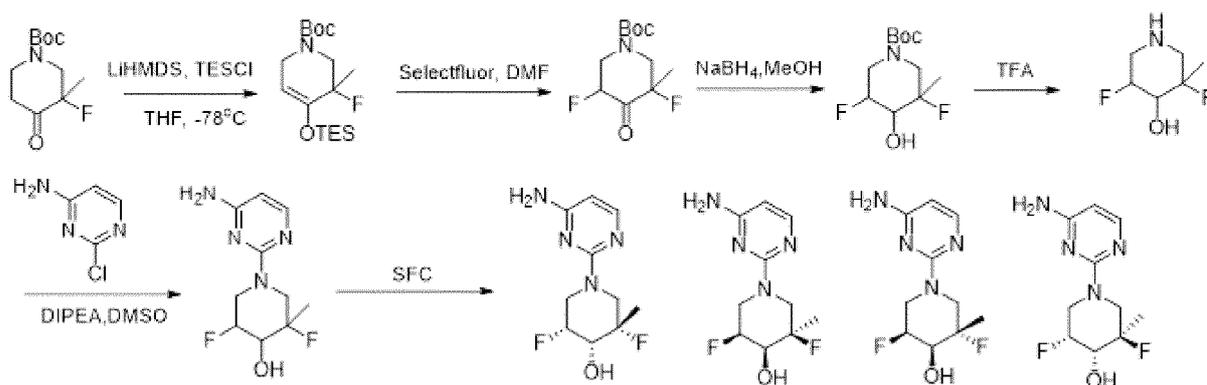
Пример В25: Синтез 2-(1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (80 мг, 617 мкмоль), 1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекана (97,0 мг, 617 мкмоль) и TEA (186 мг, 1,85 ммоль) в IPA (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, упаривали и очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=251 [M+1].

Пример В26: Синтез (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола, (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола, (3S,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола и (3R,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-5-фтор-5-метил-4-(триэтилсилилокси)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-фтор-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 20,3 ммоль) в THF (30 мл) при -70°C добавляли LiHMDS (30,4 мл, 30,4 ммоль), и перемешивали при -30°C ~ -20°C в течение 1 ч, а затем добавляли TESCl (6,11 г, 40,6 ммоль),

и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали ЕА. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 88%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез *рац-трет*-бутил-3,5-дифтор-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-фтор-3-метил-4-[(триэтилсилил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (6,2 г, 17,9 ммоль) в DMF (30 мл) при 10°C добавляли SelectFluor (12,6 г, 35,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали ЕА. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (30% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 67%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Синтез *рац-трет*-бутил-3,5-дифтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3,5-дифтор-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 14,0 ммоль) в MeOH добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,06 г, 28 ммоль) at ice-cream bath. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2,9 г (82,6%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=196 [M+1-56].

Стадия 4: Синтез *рац*-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола:

*рац-трет*-Бутил-3,5-дифтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 6,36 ммоль) добавляли к смеси DCM (20 мл) и TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде соли (1,6 г).

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=152 [M+1].

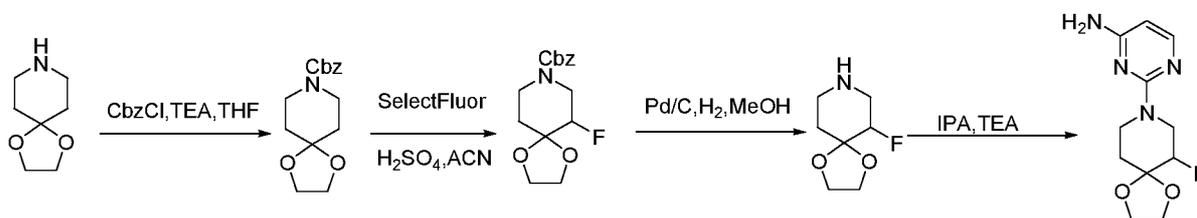
Стадия 5: Синтез (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола, (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола, (3S,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола и (3R,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола:

В три герметизированные пробирки емкостью 40 мл помещали 3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол (900 мг, 5,95 ммоль) в DMSO (10 мл), 2-хлорпиримидин-4-амин (1,6

г, неочищенное вещество, трифторацетат) и DIEA (3,07 г, 23,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, экстрагировали EA и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 7% В - 20% В в течение 7 мин; 254, 220 нм. Это приводило к получению 380 мг (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола и (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола и 350 мг (3S,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола и (3R,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ола в виде белого твердого вещества. Изомеры дополнительно разделяли методом СКЖХ с получением 150 мг пика 1: (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол, и 150 мг пика 2: (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол. Вторую смесь дополнительно разделяли методом СКЖХ с получением 140 мг пика 1: (3S,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол, и 140 мг пика 2: (3R,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,5-дифтор-3-метилпиперидин-4-ол.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=245 [M+1].

Пример В27: Синтез *rac*-2-(6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез бензил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата:

К раствору 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (500 мг, 3,49 ммоль), TEA (386 мг, 3,83 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли бензилкарбонхлоридат (386 мг, 3,83 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии

(PE:EA=1:1) с получением бензил-замещенного указанного в заголовке вещества (800 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=278 [M+1].

Стадия 2: Синтез *rac*-бензил-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата:

К смеси бензил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (800 мг, 2,88 ммоль) и SelectFluor (2,04 г, 5,76 ммоль) в ACN (10 мл) при к.т. добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (14,1 мг, 144 мкмоль), перемешивали при 50°C в течение 1 ч, добавляли этиленгликоль (886 мг, 14,3 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (PE:EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=296 [M+1].

Стадия 3: Синтез *rac*-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана:

Смесь *rac*-бензил-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (600 мг, 2,03 ммоль) и Pd/C (239 мг, 2,03 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, упаривали с получением указанного в заголовке соединения (340 мг) в виде коричневого маслянистого вещества.

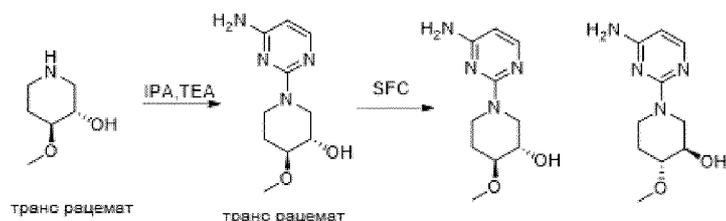
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=162 [M+1].

Стадия 4: Синтез *rac*-2-(6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиримидин-4-амина:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (180 мг, 1,38 ммоль), *rac*-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (333 мг, 2,07 ммоль) и TEA (418 мг, 4,14 ммоль) в IPA (5 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=30:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=255 [M+1].

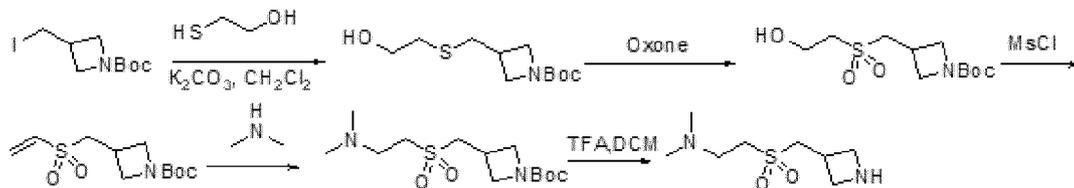
Пример В28: Синтез (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола и (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



2-Хлорпиримидин-4-амин (987 мг, 7,62 ммоль) при к.т. добавляли к *транс*-(3*S*,4*S*)-4-метоксипиперидин-3-олу (1,0 г, 7,62 ммоль) и TEA (2,30 г, 22,8 ммоль) в IPA (20 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток на колонке с силикагелем (DCM:MeOH=20:1). Это приводило к получению 1,2 г *транс*-(3*S*,4*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола в виде бесцветного маслянистого вещества. *транс*-(3*S*,4*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (1,2 г, 5,35 ммоль) очищали методом хиральной СКЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: EtOH (8 mM NH<sub>3</sub>·MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 25% В; 254 нм. Это приводило к получению 450 мг пика 1: (3*S*,4*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол или (3*R*,4*R*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол в виде белого твердого вещества; и 460 мг пика 2: (3*R*,4*R*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол или (3*S*,4*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=225 [M+1].

Пример В29: Синтез 2-(азетидин-3-илметилсульфонил)-*N,N*-димилэтанамин:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-((2-гидроксиэтилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата:

В колбу емкостью 50 мл добавляли *трет*-бутил-3-(йодметил)азетидин-1-карбоксилат (3 г, 10,0 ммоль), растворенный в THF (10 мл). К раствору добавляли 2-сульфанилэтан-1-ол (781 мг, 10,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,20 г, 30,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EA. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г) (неочищенное вещество) в виде коричневого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=248 [M+1].

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-((2-гидроксиэтилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата:

В колбу емкостью 50 мл добавляли *трет*-бутил-3-{{(2-гидроксиэтил)сульфонил}-метил}азетидин-1-карбоксилат (2,7 г, 1,2 ммоль), растворенный в THF/EtOH/H<sub>2</sub>O (10 мл). К раствору добавляли Oxone (744 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали EA. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-(винилсульфонилметил)азетидин-1-карбоксилата:

Метансульфонилхлорид (1,8 г) при 0°C добавляли к раствору *трет*-бутил-3-[(2-гидроксиэтансульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилата (2,2 г) и TEA (2,5 г) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли воду, и экстрагировали EA. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г) в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=206 [M+1-56].

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-3-((2-(диметиламино)этилсульфонил)метил)-азетидин-1-карбоксилата:

В колбу емкостью 50 мл добавляли *трет*-бутил-3-[(этенсульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилат (1,8 г), растворенный в DCM (10 мл). К раствору добавляли диметиламина гидрохлорид (1,2 г), TEA (2,3 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли воду, и экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и очищали DCM/MeOH (20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г) в виде коричневого твердого вещества.

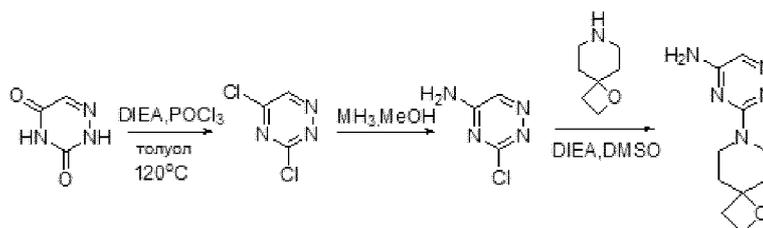
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=307 [M+1].

Стадия 5: Синтез 2-(азетидин-3-илметилсульфонил)-N,N-диметилэтанамин:

*трет*-Бутил-3-((2-(диметиламино)этилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,9 ммоль) добавляли к раствору TFA (5 мл) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата (неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В30: Синтез 3-(1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1,2,4-триазин-5-амин:



Стадия 1: Синтез 3,5-дихлор-1,2,4-триазина:

К раствору 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (5,0 г, 44,2 ммоль) в толуоле (20 мл) при к.т. добавляли DIEA (17,1 г, 132,7 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (27,1 г, 176,8 ммоль). Затем раствор нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  и толуола удаляли в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток EA и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (200 мг, неочищенное вещество).

Стадия 2: Синтез 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амин:

К раствору 3,5-дихлор-1,2,4-триазина (200 мг, 1,33 ммоль) в THF (5 мл) добавляли  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (20 мл, 7,0 М), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 30 мин; методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. Упаривали досуха, и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 20% после двух стадий).

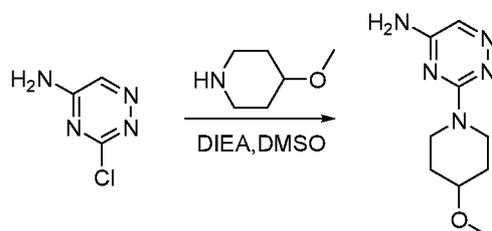
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=131 [M+1].

Стадия 3: Синтез 3-(1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1,2,4-триазин-5-амин:

К раствору 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амин (30 мг, 229 мкмоль) и DIPEA (88,4 мг, 686 мкмоль) в DMSO (1 мл) при к.т. добавляли 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (29,1 мг, 229 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $120^\circ\text{C}$ . Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органический слой объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Это приводило к получению 30 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=222 [M+1].

Пример В31: Синтез 3-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1,2,4-триазин-5-амин:

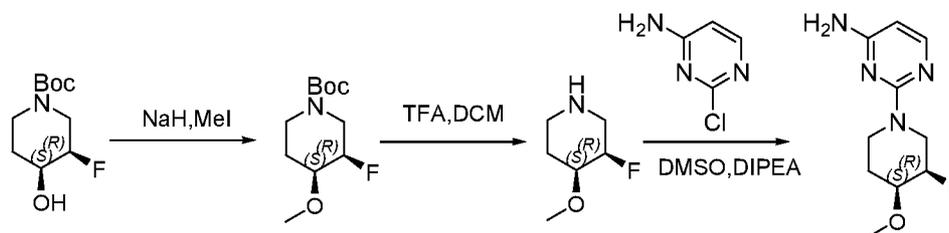


К раствору 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амин (30 мг, 229 мкмоль) и DIEA (59 мг, 458 мкмоль) в DMSO (1 мл) при к.т. добавляли 4-метоксипиперидин (26,3 мг, 229 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $120^\circ\text{C}$ . Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органический слой объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (PE/EA=5:1). Это

приводило к получению 30 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=210 [M+1].

Пример В32: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез (3R,4S)-*трет*-бутил-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 3,19 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (152 мг, 3,82 ммоль). Добавляли MeI (497 мг, 3,5 ммоль), смесь нагревали до к.т. в течение и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, неочищенное вещество) в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=178 [M+1-56].

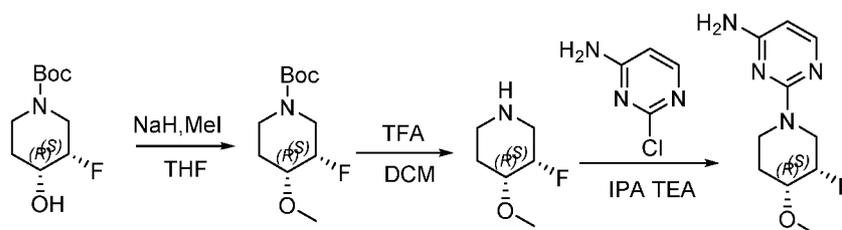
Стадия 2: Синтез (3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидина:

К раствору *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 3,21 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл), и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали с получением указанного в заголовке соединения (700 мг неочищенное вещество) в виде коричневого маслянистого вещества.

Стадия 3: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

Смесь (3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидина (700 мг, 5,25 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (488 мг, 3,76 ммоль) и DIPEA (1,44 г, 11,2 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (50% EA в PE) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг) в виде желтого твердого вещества.

Пример В33: Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез (3S,4R)-*трет*-бутил-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (500 мг, 2,280 ммоль, 1 эквив.) в THF (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (218,90 мг, 9,122 ммоль, 4 эквив.). После перемешивания в течение 20 мин добавляли метилйодид (1294,73 мг, 9,122 ммоль, 4 эквив.). Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали EA и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 500 мг (94,1%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=178 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидина:

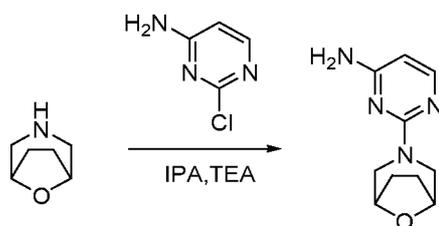
Раствор *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,143 ммоль, 1 эквив.) в TFA/DCM (3/10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 500 мг (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

Смесь (3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидина (3 г, 22,528 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амина (2,33 г, 0,018 ммоль, 0,8 эквив.) и TEA (6,84 г, 0,068 ммоль, 3 эквив.) в IPA (3 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением 3,3 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=227 [M+1]. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,72 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,39 (s, 2H), 5,71 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,83 (d, 1H, J=49,3 Гц), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 1,76 – 1,48 (m, 2H)

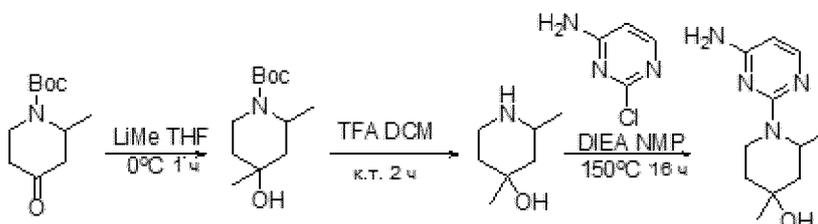
Пример В34: Синтез 2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (226 мг, 2,0 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (260 мг, 2,0 ммоль) и TEA (300 мг, 3,0 ммоль) в IPA (5 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 73,8%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В35: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-2,4-диметилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац*-*трет*-бутил-4-гидрокси-2,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата:

К *рац*-*трет*-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилату (4 г, 18,7 ммоль) в THF при 0°C по каплям добавляли метиллитий (822 мг, 37,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда и экстрагировали EA. Объединяли органические слои, и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 4,2 г (98,1%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=230 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-2,4-диметилпиперидин-4-ола:

К перемешанному раствору *рац*-*трет*-бутил-4-гидрокси-2,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата (4 г, 17,4 ммоль) в DCM добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=130 [M+1].

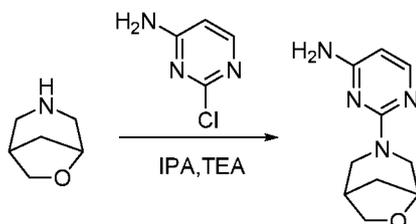
Стадия 3: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-2,4-диметилпиперидин-4-ола:

К перемешанному раствору *рац*-2,4-диметилпиперидин-4-ола (2 г, 15,4 ммоль) и 2-хлорпиримидин-4-амина (2,18 г, 16,9 ммоль) в NMP добавляли DIEA (3,97 г, 30,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 150°C. После охлаждения до к.т. реакцию

смесь экстрагировали DCM/MeOH (10:1). Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=10:1). Это приводило к получению 0,2 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=223 [M+1].

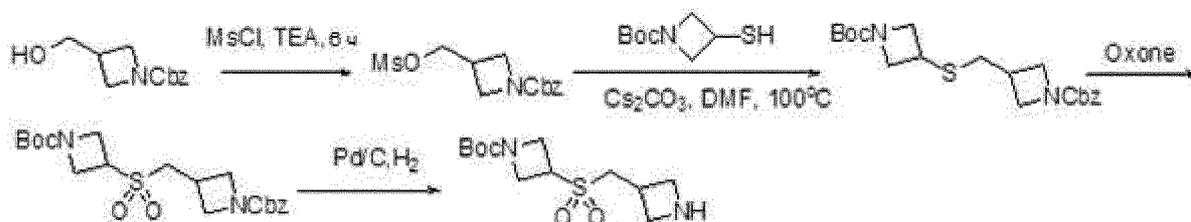
Пример В36: Синтез *рац*-2-(6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-амина:



Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (100 мг, 0,7719 ммоль), *рац*-6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (115 мг, 0,7719 ммоль), ТЕА (233 мг, 2,31 ммоль) в IPA (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В37: Синтез *трет*-бутил-3-(азетидин-3-илметилсульфонил)азетидин-1-карбоксилата:



Стадия 1: Синтез бензил-3-((метилсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали бензил-3-(гидроксиметил)-азетидин-1-карбоксилат (1,2 г, 5,42 ммоль) в DCM (20 мл), ТЕА (822 мг, 8,13 ммоль) и метансульфонилхлорид (620 мг, 5,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Раствор промывали водой и очищали методом препаративной ТСХ (20% ЕА в РЕ). Это приводило к получению 1,0 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=300 [M+1].

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-((1-(бензилоксикарбонил)азетидин-3-ил)метилтио)-азетидин-1-карбоксилата:

Смесь бензил-3-[(метансульфонилокси)метил]азетидин-1-карбоксилата (530 мг, 1,77 ммоль), *трет*-бутил-3-сульфанилазетидин-1-карбоксилата (335 мг, 1,77 ммоль) и

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,15 г, 3,54 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органическую фазу концентрировали с получением 480 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=293 [M+1-100].

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-((1-(бензилоксикарбонил)азетидин-3-ил)метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-3-[(1-[(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]сульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,29 ммоль) в EtOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3/3/3 мл) добавляли Oxone (4,21 г, 6,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор экстрагировали EA и очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=100:1) с получением 680 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

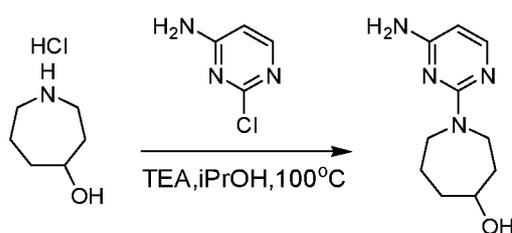
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=325 [M+1-100].

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-3-(азетидин-3-илметилсульфонил)азетидин-1-карбоксилата:

Бензил-3-[(1-[(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]сульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилат (660 мг, 1,55 ммоль) и Pd/C (199 мг, 1,55 ммоль) в MeOH (12 мл) перемешивали в атмосфере водорода при к.т. в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали, маточный раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (480 мг) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=291 [M+1].

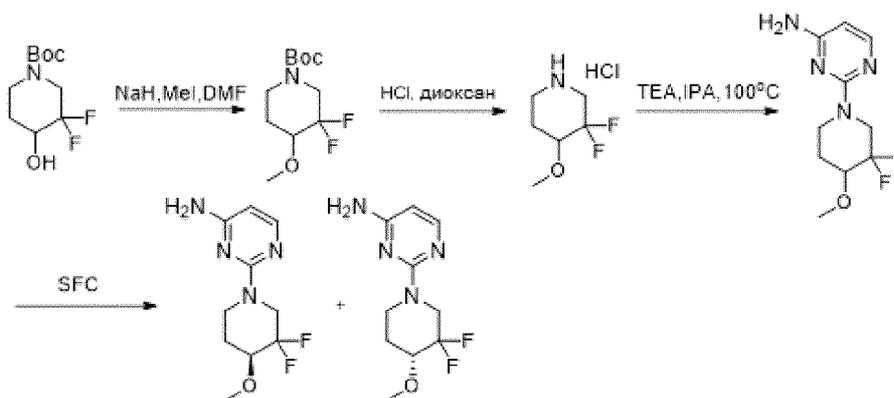
Пример В38: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)азепан-4-ола:



Смесь *рац*-азепан-4-ола гидрохлорида (150 мг, 0,9892 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амин (128 мг, 0,989 ммоль) и TEA (199 мг, 1,97 ммоль) в IPA (15 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

Пример В39: Синтез (S)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин и (R)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил-3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К *tert*-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,422 ммоль, 1 эквив.) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (20,23 мг, 0,843 ммоль, 2 эквив.). После перемешивания в течение 30 мин, добавляли MeI (89,74 мг, 0,632 ммоль, 1,5 эквив.), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA и концентрировали. Это приводило к получению 150 мг (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=252 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3,3-дифтор-4-метоксипиперидина:

Раствор *tert*-бутил-3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,194 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5 мл) и DCM (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали. Это приводило к получению 280 мг (неочищенное вещество) гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z) =152 [M+1].

Стадия 3: Синтез (S)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин и (R)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:

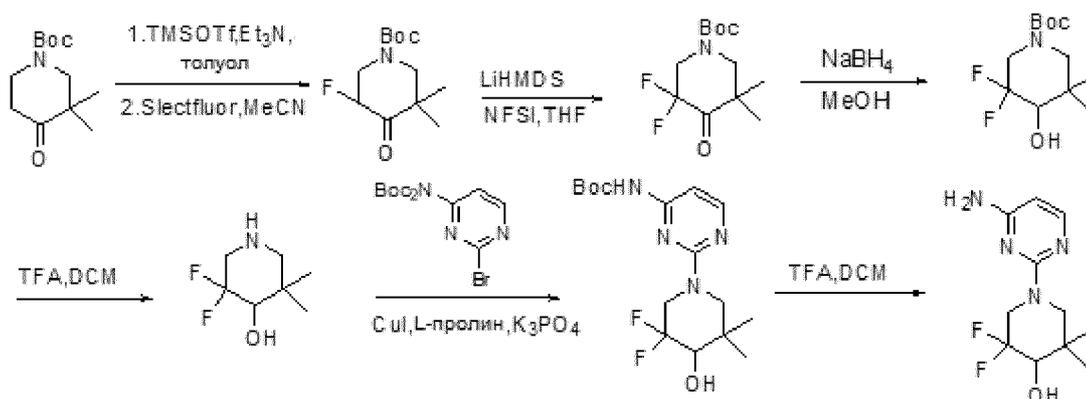
Смесь 3,3-дифтор-4-метоксипиперидина (1,5 г, 9,923 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (1,29 г, 9,923 ммоль, 1 эквив.) и TEA (3,01 г, 29,77 ммоль, 3 эквив.) в IPA (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=1:1). Это приводило к получению 1,1 г (45,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

2-(3,3-Дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин разделяли методом препаративной хиральной СКЖХ в следующих условиях: колонка: CHIRALCEL OJ-3, 4,6×50 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (B%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; обратное давление (фунт./кв. дюйм): 1500; скорость потока (мл/мин); с получением пика 1: (S)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-

ил)пиримидин-4-амин или (R)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин (500 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества, и пика 2: (R)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин или (S)-2-(3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин (500 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=245 [M+1].

Пример В40: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац*-*трет*-бутил-5-фтор-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 32,9 ммоль) и ТЕА (13,2 г, 131 ммоль) в толуоле при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли TMSOTf (14,6 г, 65,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ЕА и водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору *трет*-бутил-3,3-диметил-4-[(триметилсилил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,0 ммоль) в ACN при 0°C добавляли Selectfluor (1,55 г, 4,4 ммоль), и перемешивали смесь в течение 1 ч при 0°C. Добавляли воду, и экстрагировали смесь ЕА. Органический слой объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (РЕ/ЕА=5:1). Это приводило к получению 500 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=246 [M+1].

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3,3-дифтор-5,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац*-*трет*-бутил-5-фтор-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 407 мкмоль) в THF при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (46,4 мг, 814 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C, и добавляли NFSI (117 мг, 610

мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (PE/EA=5:1). Это приводило к получению 60 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=208 [M+1-56].

Стадия 3: Синтез *рац-трет*-бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-5,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3,3-дифтор-5,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 303 мкмоль) в MeOH при к.т. добавляли NaBH<sub>4</sub> (45,9 мг, 1,21 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт (75 мг) использовали непосредственно на следующей стадии.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=210 [M+1-56].

Стадия 4: Синтез *рац*-3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-4-ола:

*рац-трет*-Бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-5,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (75 мг, 282 мкмоль) при к.т. добавляли к DCM/TFA (5 мл/2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 40 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=166 [M+1].

Стадия 5: Синтез *рац-трет*-бутил-2-(3,3-дифтор-4-гидрокси-5,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илкарбамата:

Смесь *рац*-3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-4-ола (100 мг, 605 мкмоль), *трет*-бутил-N-(2-бромпиримидин-4-ил)-N-[(*трет*-бутоксикарбонил)карбамата (226 мг, 605 мкмоль), CuI (57,3 мг, 302 мкмоль), L-пролина (6,95 мг, 60,5 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (383 мг, 1,81 ммоль) в DMSO перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органическую фазу концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Это приводило к получению 100 мг (36%) продукта в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=359 [M+1].

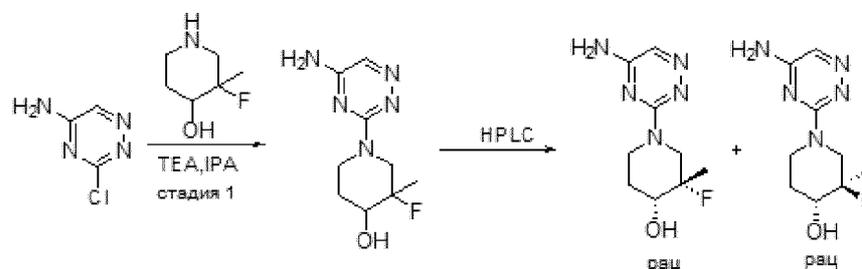
Стадия 6: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-4-ола:

*рац-трет*-Бутил-N-[(*трет*-бутоксикарбонил)-N-[2-(3,3-дифтор-4-гидрокси-5,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]карбамат (200 мг, 436 мкмоль) в DCM/TFA (10 мл/3 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в условиях

вакуума с получением 100 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=259 [M+1].

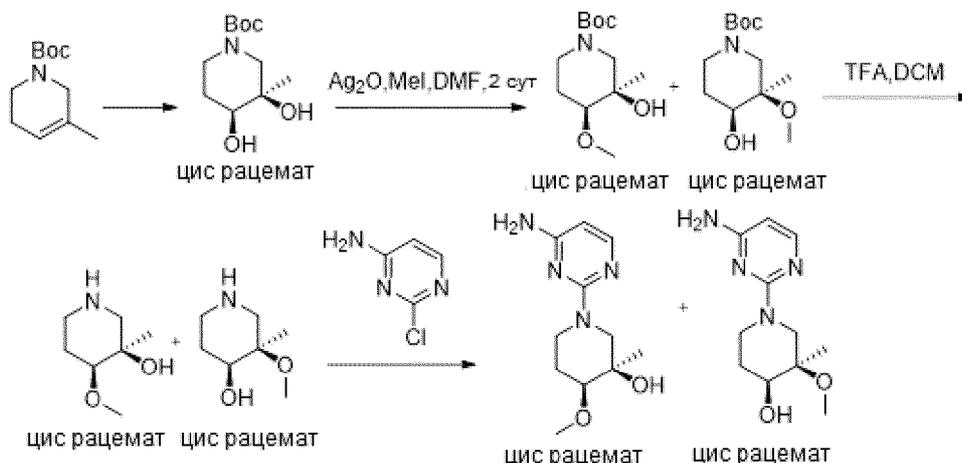
Пример В41: Синтез *рац*-1-(5-амино-1,2,4-триазин-3-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-олов:



К раствору 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амина (280 мг, 2,14 ммоль) и ТЕА (648 мг, 6,42 ммоль) в IPA (5 мл) при к.т. добавляли 3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол (стадия 4, пример В1; 284 мг, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (PE/EA=5:1). Это приводило к получению 260 мг (53%) 1-(5-амино-1,2,4-триазин-3-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола в виде желтого твердого вещества. Продукт очищали на колонке: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 5% В - 10% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 90 мг *рац*-*цис*-1-(5-амино-1,2,4-триазин-3-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола и 30 мг *рац*-*транс*-1-(5-амино-1,2,4-триазин-3-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола. Оба представляют собой желтое твердое вещество.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=228 [M+1].

Пример В42: Синтез *рац*-(*цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-ола и *рац*-(*цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац*-(цис)-*трет*-бутил-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К смеси *трет*-бутил-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (200 мг, 1012 мкмоль), NMO (142,2 мг, 1214 мкмоль) в ацетоне (6 мл) и воде (2 мл) добавляли  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$  (37,4 мг, 101,2 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЕА. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ . Фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (180 мг) в виде темно-желтой маслянистой жидкости.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=176 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез *рац*-(цис)-*трет*-бутил-3-гидрокси-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К смеси  $Ag_2O$  (399 мг, 1,72 ммоль) и *трет*-бутил-(цис)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 864 мкмоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли MeI (367 мг, 2,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат разбавляли ЕА, промывали  $H_2O$ . Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях вакуума с получением 160 мг *рац*-*трет*-бутил-(цис)-3-гидрокси-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата, смешанного с *рац*-(цис)-*трет*-бутил-4-гидрокси-3-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилатом, в виде бесцветного маслянистого вещества, которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=190 [M+1-56].

Стадия 3: Синтез *рац*-(цис)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-ола:

К *рац*-*трет*-бутил-(цис)-3-гидрокси-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилату, смешанному с *рац*-(цис)-*трет*-бутил-4-гидрокси-3-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилатом (160 мг, 652 мкмоль), в DCM (15 мл) при к.т. по каплям добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 100 мг *рац*-(цис)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-ола, смешанного с *рац*-(цис)-3-метокси-3-метилпиперидин-4-олом, в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=146 [M+1].

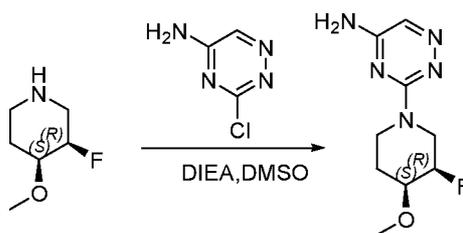
Стадия 4: Синтез *рац*-(цис)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-ола и *рац*-(цис)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ола:

К ТЕА (388 мг, 385 ммоль) и *рац*-(цис)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-олу (111 мг, 771 мкмоль)/*рац*-(цис)-3-метокси-3-метилпиперидин-4-олу в IPA при к.т. добавляли 2-

хлорпиримидин-4-амин (100 мг, 771 мкмоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=25:1). Это приводило к получению 120 мг *rac*-(цис)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиперидин-3-ола, смешанного с *rac*-(цис)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метокси-3-метилпиперидин-4-олом, в виде коричневого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=239 [M+1].

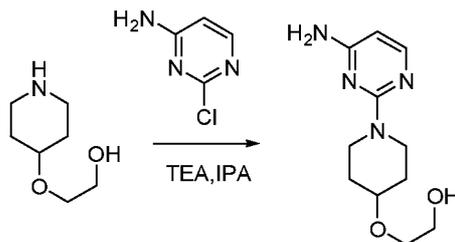
Пример В43: Синтез 3-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)-1,2,4-триазин-5-амин:



К раствору (3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидина (60 мг, 450 мкмоль) и DIEA (174 мг, 1,35 ммоль) в DMSO (2 мл) при к.т. добавляли 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амин (64,6 мг, 495 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органический слой концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (PE/EA=5:1). Это приводило к получению 40 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=228 [M+1].

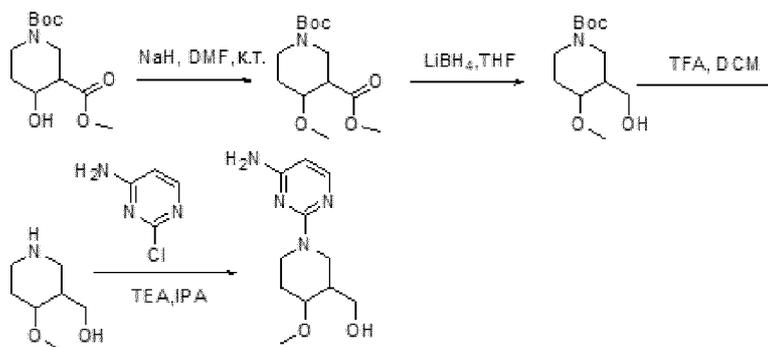
Пример В44: Синтез 2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола:



Смесь 2-хлорпиримидин-4-амин (400 мг, 3,08 ммоль), 2-(пиперидин-4-илокси)этан-1-ола (447 мг, 3,08 ммоль) и TEA (933 мг, 9,24 ммоль) в IPA (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=239 [M+1].

Пример В45: Синтез *rac*-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ил)метанола:



Стадия 1: Синтез *рац*-1-*трет*-бутил-3-метил-4-метоксипиперидин-1,3-дикарбоксилата:

К раствору *рац*-1-*трет*-бутил-3-метил-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 23,0 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли NaH (1,3 г, 34,5 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли йодметан (4,8 г, 34,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь ЕА. Органическую фазу промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (20% ЕА в РЕ) с получением 3,0 г (47%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=274 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-*трет*-бутил-3-(гидроксиметил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац*-1-*трет*-бутил-3-метил-4-метоксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (2 г, 7,3 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли LiBH<sub>4</sub> (2 М в THF, 15 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду, и экстрагировали смесь ЕА. Органическую фазу промывали водой, сушили и концентрировали с получением 1,2 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=246 [M+1].

Стадия 3: Синтез *рац*-(4-метоксипиперидин-3-ил)метанола:

*рац*-*трет*-Бутил-3-(гидроксиметил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат (1,2 г) добавляли к раствору TFA/DCM (20 мл/6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 700 мг трифторацетата указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=146 [M+1].

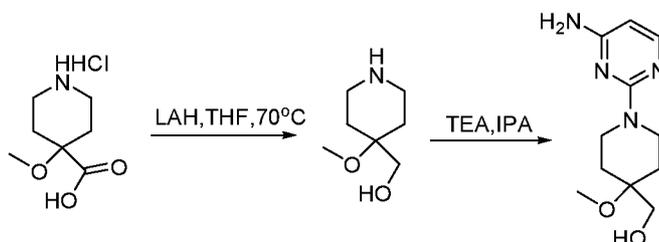
Стадия 4: Синтез *рац*-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ил)метанола:

Смесь *рац*-(4-метоксипиперидин-3-ил)метанола (700 мг), 2-хлорпиримидин-4-амина (376 мг, 2,89 ммоль) и TEA (578 мг, 5,78 ммоль) в IPA перемешивали в течение ночи при

100°C. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением 400 мг *rac*-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ил)метанола в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=239 [M+1].

Пример В46: Синтез (1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанола:



Стадия 1: Синтез (4-метоксипиперидин-4-ил)метанола:

К раствору гидрохлорида 4-метоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 1,02 ммоль) в THF (25 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (116 мг, 3,06 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом. Полученную смесь промывали EA. Водный слой фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, неочищенное вещество) в виде бесцветного маслянистого вещества.

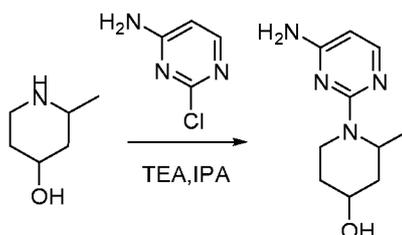
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=146 [M+1].

Стадия 2: Синтез (1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанола:

Смесь (4-метоксипиперидин-4-ил)метанола (400 мг, неочищенное вещество), 4-хлорпиримидин-2-амина (130 мг, 1,01 ммоль), TEA (306 мг, 3,03 ммоль) в IPA (25 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали остаток методом препаративной ТСХ (EA:PE=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=239 [M+1].

Пример В47: Синтез *rac*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ола:

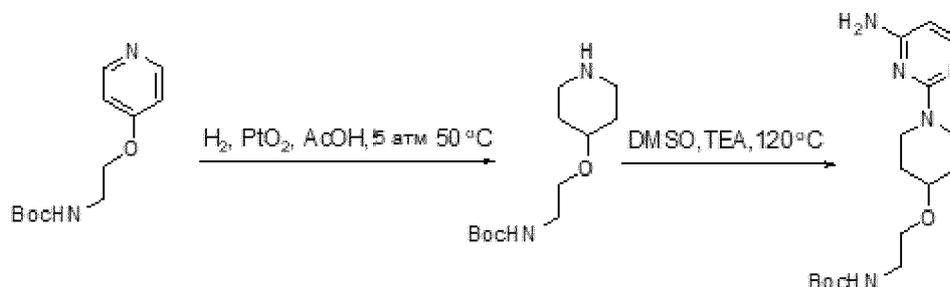


Смесь *rac*-2-метилпиперидин-4-ола (575 мг, 5,0 ммоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (645 мг, 5,0 ммоль) и TEA (1000 мг, 10 ммоль) в IPA (5 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали

методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением 200 мг в указанного в заголовке соединения виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=209 [M+1].

Пример В48: Синтез *трет*-бутил-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этилкарбамата:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-2-(пиперидин-4-илокси)этилкарбамата:

Смесь *трет*-бутил-2-(пиперидин-4-илокси)этилкарбамата (200 мг, 0,84 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (30 мг) в AcOH (5 мл) перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> с давлением 5 атм. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток MeOH. Твердое вещество отфильтровывали, и концентрировали фильтрат с получением 250 мг неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

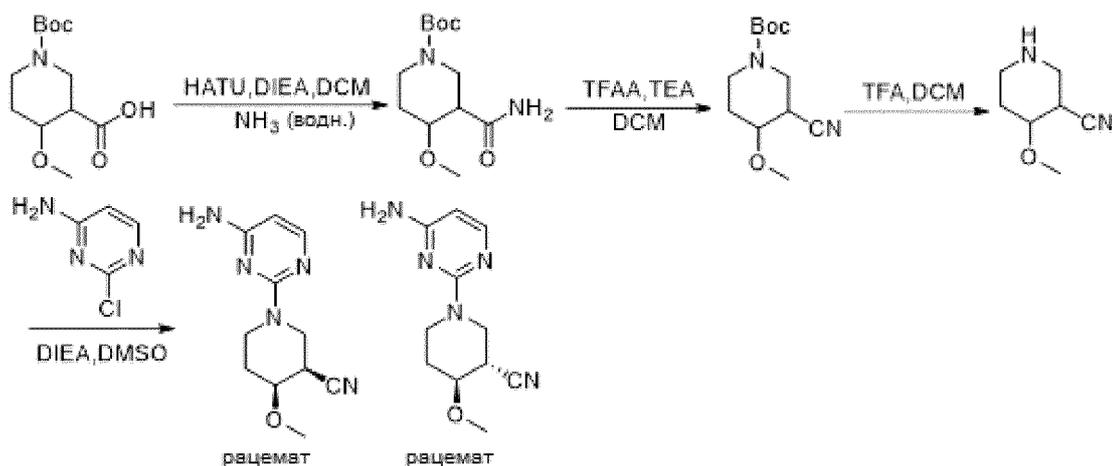
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=245 [M+1].

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-этилкарбамата:

Смесь 250 мг неочищенного *трет*-бутил-2-(пиперидин-4-илокси)этилкарбамата, 2-хлорпиримидин-4-амина (129 мг, 1,0 ммоль) и TEA (200 мг, 2,0 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали в течение ночи при 120°C. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органическую фазу промывали, концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=338 [M+1].

Пример В49: Синтез *рац*-*цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила и *рац*-*транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила:



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-3-карбамоил-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

Раствор *рац*-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1,92 ммоль), DIPEA (744 мг, 5,76 ммоль), аммиачной воды (10 мл) и HATU (1,09 г, 2,88 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=259 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац-трет*-бутил-3-циано-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-карбамоил-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,93 ммоль) и TEA (585 мг, 5,79 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли TFAA (810 мг, 3,86 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор промывали водой и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=185 [M+1-56].

Стадия 3: Синтез *рац*-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-циано-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,66 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Спустя 1 ч, растворитель удаляли путем концентрирования. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения (500 мг) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=141[M+1].

Стадия 4: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила и *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила:

Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (461 мг, 3,56 ммоль), *рац*-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила (500 мг, 3,56 ммоль), DIPEA (1,37 г, 10,6 ммоль) в DMSO (20 мл)

перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 13% В - 23% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила (35 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества и *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрила (50 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

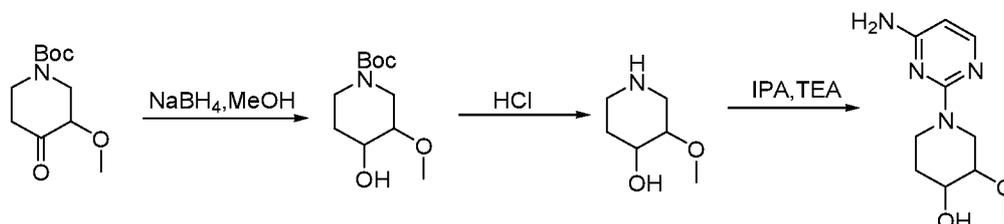
*рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил:

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=234 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, 3d-CD<sub>3</sub>Cl) δ м.д. 7,94 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,81 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,68 (s, 2H), 4,37 (dd, 1H, J=13,4, 7,0 Гц), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H, J=13,1, 3,6 Гц), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,04 (dtd, 1H, J=6,7, 3,8, 2,0 Гц), 1,99 – 1,71 (m, 2H)

*рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил:

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=234 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, 3d-CD<sub>3</sub>Cl) δ м.д. 7,93 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,82 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,78 – 4,71 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 – 4,37 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H, J=13,4, 9,5 Гц), 3,19 (ddd, 1H, J=13,6, 10,4, 3,1 Гц), 2,64 (td, 1H, J=9,1, 4,0 Гц), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,53 – 1,34 (m, 1H)

Пример В50: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 8,72 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (395 мг, 10,4 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2 г, неочищенное вещество) в виде желтого полутвердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=232 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-3-метоксипиперидин-4-ола:

Раствор *рац-трет*-бутил-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,32 ммоль) в HCl в диоксане (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, неочищенное вещество) в виде желтого полутвердого вещества.

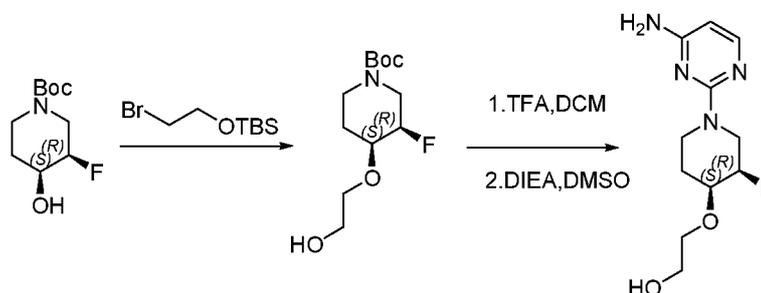
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=132 [M+1].

Стадия 3: Синтез *rac*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ола:

Смесь *rac*-2-хлорпиримидин-4-амина (200 мг, 1,54 ммоль), 3-метоксипиперидин-4-ола (700 мг, 5,33 ммоль) и ТЕА (1,24 г, 12,3 ммоль) в IPA (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали ЕА (150 мл×3) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (ЕА) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=225 [M+1].

Пример В51: Синтез 2-((3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:



Стадия 1: Синтез (3R,4S)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(2-гидроксиэтоксипиперидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 4,56 ммоль) в DMF 10 мл при 0°C добавляли NaNH (455 мг, 11,4 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин добавляли (2-бромэтоксипиперидин-1-карбонил)трет-бутилдиметилсилил (3,25 г, 13,6 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE:EA=10:1) с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

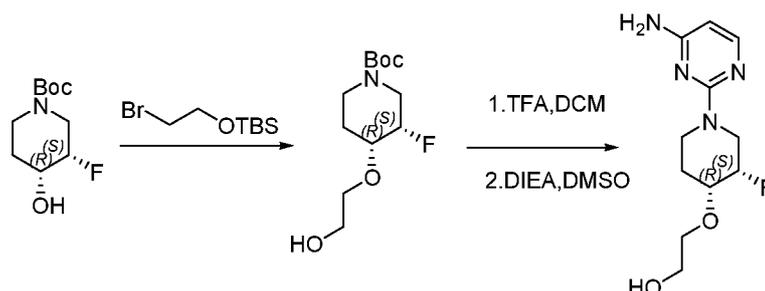
Стадия 2: Синтез 2-((3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:

К *трет*-бутил-(3R,4S)-4-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 2,91 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и смешивали остаток с 2-хлорпиримидин-4-амином (317 мг, 2,45 ммоль) и DIEA (1,26 мг, 9,80 ммоль) в DMSO (10 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии ( $\text{MeOH}:\text{EA}=1:15$ ) с получением 450 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=257 [M+1];  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 7,72 (d, 1H,  $J=5,6$  Гц), 6,41 (s, 2H), 5,71 (d, 1H,  $J=5,6$  Гц), 4,91 – 4,73 (m, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 2H), 4,34 (d, 1H,  $J=13,0$  Гц), 3,69 – 3,46 (m, 5H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 3,06 (d, 1H,  $J=11,3$  Гц), 1,80 – 1,54 (m, 2H).

Пример В52: Синтез 2-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:



Стадия 1: Синтез (3S,4R)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (3,0 г, 13,6 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (1,35 г, 33,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)-диметилсилан (9,76 г, 40,8 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии ( $\text{PE}:\text{EA}=10:1$ ) с получением 3,0 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

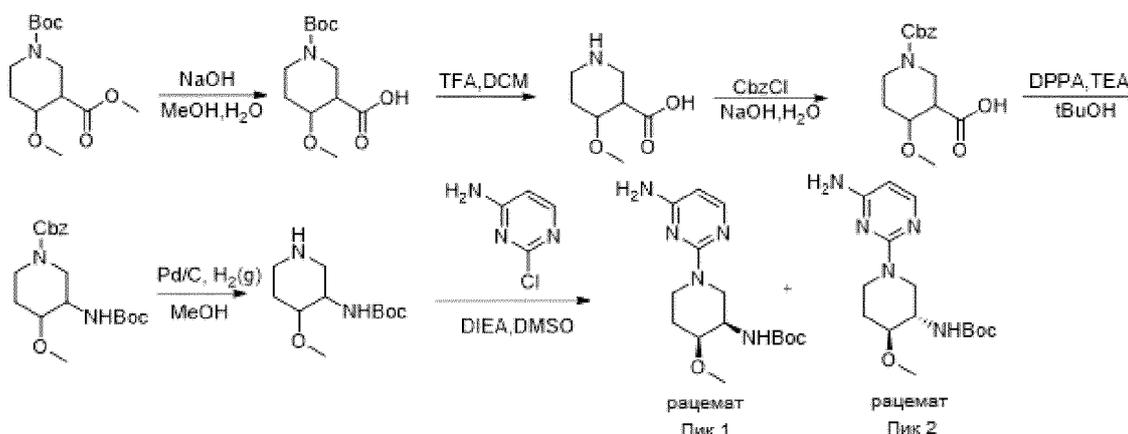
Стадия 2: Синтез 2-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:

К *трет*-бутил-(3S,4R)-4-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (3,0 г, 7,94 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. добавляли TFA (15 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и смешивали остаток с 2-хлорпиримидин-4-амином (873 мг, 6,74 ммоль) и DIEA (629 мг, 4,88 ммоль) в DMSO (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь разбавляли 50 мл EA и промывали солевым раствором, органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом

флэш-хроматографии (MeOH:EA=1:15) с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=257 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д, 7,72 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,41 (s, 2H), 5,71 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,94 – 4,69 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,34 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,72 – 3,45 (m, 5H), 3,31 – 3,19 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J=11,4 Гц), 1,77 – 1,44 (m, 2H).

Пример В53: Синтез *рац-цис-трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата и *рац-транс-трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата:



Стадия 1: Синтез *рац*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты:

Смесь *рац*-1-*трет*-бутил-3-метил-4-метоксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (3 г, 10,9 ммоль), NaOH (871 мг, 21,8 ммоль) в MeOH (25 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 95%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=282 [M+23].

Стадия 2: Синтез *рац*-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты:

К раствору *рац*-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты (1,5 г, 5,78 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (7 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли путем концентрирования досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, неочищенное вещество) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=160 [M+1].

Стадия 3: Синтез *рац*-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты:

К раствору *рац*-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты (1,5 г, неочищенное вещество) и NaOH (931 мг, 23,3 ммоль) в воде (20 мл) добавляли CbzCl (1,49 г, 8,74 ммоль). Спустя 1 ч, полученную смесь промывали EA. Водный слой подкисляли добавлением 1н HCl и экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 70% после двух стадий) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=294 [M+1].

Стадия 4: Синтез *рац*-бензил-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац*-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4-метоксипиперидин-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,09 ммоль) и TEA (1,23 г, 12,2 ммоль) в tBuOH (40 мл) добавляли DPPA (1,49 г, 6,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли путем концентрирования, и очищали остаток на колонке с силикагелем (60% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=387 [M+23].

Стадия 5: Синтез *рац*-*трет*-бутил-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата:

Смесь *рац*-бензил-3-{{(*трет*-бутокси)карбонил}амино}-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 823 мкмоль), Pd/C (87,5 мг, 82,3 мкмоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали, и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

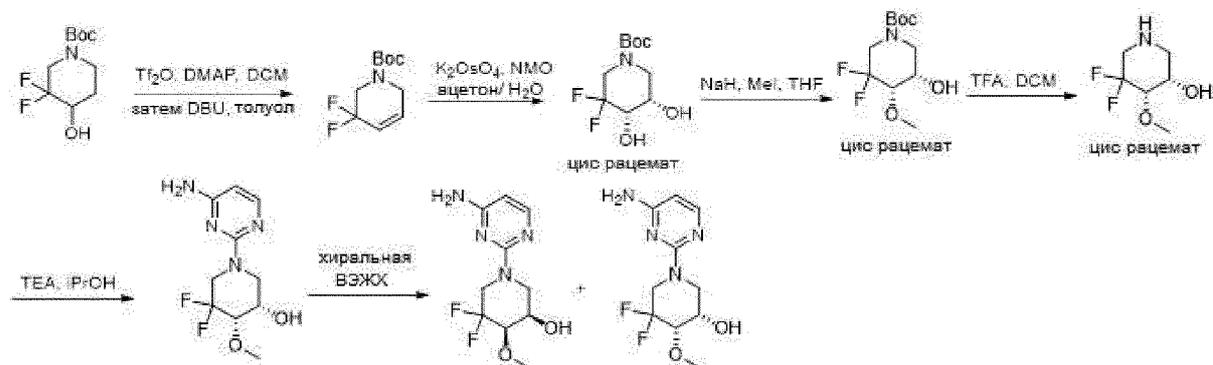
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=231 [M+1].

Стадия 6: Синтез *рац*-*цис*-*трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата и *рац*-*транс*-*трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата:

Смесь *рац*-*трет*-бутил-N-(4-метоксипиперидин-3-ил)карбамата (100 мг, 434 мкмоль), 2-хлорпиримидин-4-амин (56,2 мг, 434 мкмоль) и DIEA (168 мг, 1,30 ммоль) в DMSO (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением пика 2: *рац*-*цис*-*трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамат (18 мг) в виде не совсем белого твердого вещества, и пика 1: *рац*-*транс*-*трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-илкарбамат (55 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=324 [M+1].

Пример В54: Синтез (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола и (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-5,5-дифтор-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (355 мг, 1,5 ммоль, 1 эквив.) в DCM (6 мл) добавляли DMAP (274 мг, 2,25 ммоль, 1,5 эквив.), а затем при 0°C трифторметансульфонила трифторметансульфонат (550 мг, 1,95 ммоль, 1,3 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 1 ч, после чего гасили добавлением нас. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (10 мл×3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (5 мл). Добавляли DBU (569 мг, 3,75 ммоль, 2,5 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь перегоняли с МТВЕ (50 мл). Смесь промывали водой (10 мл). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 79,3%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>Cl) δ м.д. 6,23 – 6,17 (m, 1H), 5,98 – 5,92 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,91 – 3,65 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-*цис*-3,3-дифтор-4,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата:

К смеси *трет*-бутил-3,3-дифтор-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (153 мг, 700 мкмоль, 1 эквив.) в ацетоне (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при к.т. добавляли K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (12,8 мг, 35 мкмоль, 0,05 эквив.) и NMO (244 мг, 2,1 ммоль, 3 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при 40°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли EA (50 мл), промывали 10% раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 40,1%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 5,88 (d, 1H,  $J=5,1$  Гц), 5,18 (d, 1H,  $J=5,9$  Гц), 3,96 – 3,60 (m, 3H), 3,60 – 3,44 (m, 1H), 3,34 – 3,19 (m, 1H), 3,10 – 2,76 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-*цис*-3,3-дифтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-*цис*-3,3-дифтор-4,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (69,6 мг, 275 мкмоль, 1 эквив.) в THF (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NaH (10,9 мг, 275 мкмоль, 1 эквив., 60%). Спустя 30 мин добавляли MeI (39,0 мг, 275 мкмоль, 1 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и при к.т. в течение 18 ч. После гашения добавлением нас.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) смесь экстрагировали EA (5 мл $\times$ 3). Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{DCM/EA}=2:1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 30%) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 4: Синтез *цис*-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

Раствор *трет*-бутил-*цис*-3,3-дифтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 900 мкмоль, 1 эквив.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, неочищенное вещество) в виде бесцветного маслянистого вещества.

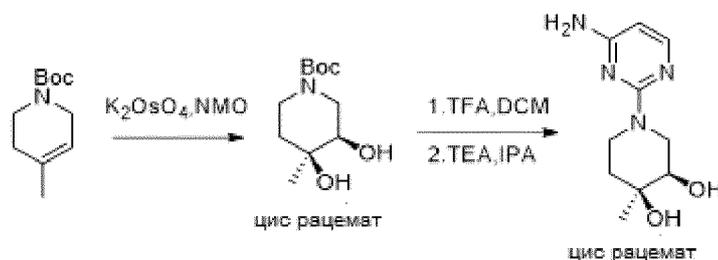
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=168 [ $M+1$ ].

Стадия 5: Синтез *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола и (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

В IPA (2 мл) растворяли 220 мг *цис*-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола. Добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (116 мг, 900 мкмоль, 1 эквив.), а затем TEA (454 мг, 4,50 ммоль, 5 эквив.). Реакционную смесь поддерживали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ ( $\text{DCM/MeOH}=20:1$ ) с получением (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола (50 мг, 21,36%) в виде белого твердого вещества. Соединение разделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ в следующих условиях: CHIRAL Cellulose-SB4,  $6\times 100$  мм, 3 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1% DEA):IPA=70:30; скорость потока: 1,0 мл/мин; с получением пика 1: (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол (20 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества, и пика 2: (3R,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол (20 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=261 [M+1];  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, 3d-CD<sub>3</sub>Cl)  $\delta$  м.д. 7,95 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,82 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,87 – 4,70 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,67 (d, 3H, J=1,0 Гц), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,51 (ddd, 1H, J=29,0, 14,0, 1,8 Гц), 3,12 (dd, 1H, J=12,9, 10,1 Гц), 2,41 (s, 1H).

Пример В55: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-3,4-диола:



Стадия 1: Синтез *рац-цис-трет*-бутил-3,4-дигидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,52 ммоль) в THF (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при к.т. добавляли  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (50,4 мг, 152 мкмоль) и NMO (533 мг, 4,56 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$  и экстрагировали EA и солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

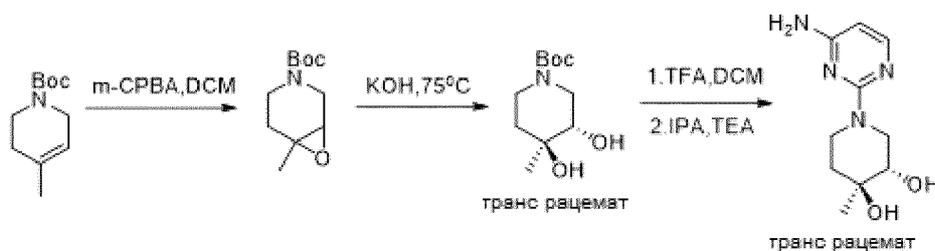
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=254 [M+23].

Стадия 2: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-3,4-диола:

К раствору *рац-трет*-бутил-*цис*-3,4-дигидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (350 мг, неочищенное вещество) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, добавляли остаток, растворенный в IPA (3 мл), 2-хлорпиримидин-4-амин (160 мг, 1,23 ммоль) и TEA (621 мг, 6,15 ммоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 72,7%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=225 [M+1].

Пример В56: Синтез *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-3,4-диола:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-6-метил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,53 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли *m*-CPBA (870 мг, 5,06 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (30% EA в PE) с получением 460 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=214 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац-трет*-бутил-*транс*-3,4-дигидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-трет*-бутил-6-метил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (100 мг, 468 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли KOH (448 мг, 8,00 ммоль), и перемешивали раствор при 75°C в течение 15 ч. Смесь экстрагировали EA, сушили и концентрировали с получением 180 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества.

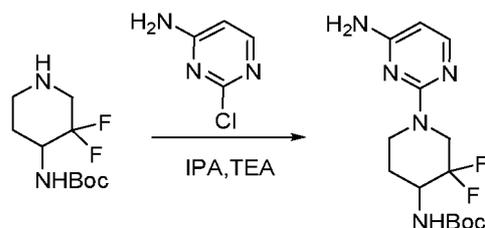
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=232 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-3,4-диола:

К раствору *рац-трет*-бутил-*транс*-3,4-дигидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,29 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл), и перемешивали смесь в течение 1,5 ч при к.т. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в IPA (2 мл), добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (88,8 мг, 686 мкмоль) и DIEA (441 мг, 3,42 ммоль), и нагревали раствор до 120°C в течение 10 ч. Смесь экстрагировали EA и водой. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (50% MeOH в DCM) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=225 [M+1].

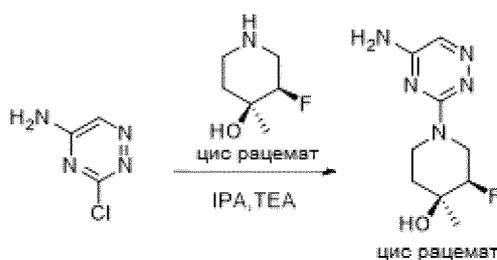
Пример В57: Синтез *рац-трет*-бутил-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-илкарбамата:



Смесь *рац-трет*-бутил-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)карбамата (200 мг, 0,85 ммоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амина (109,67 мг, 0,847 ммоль, 1 эквив.) и ТЕА (256,98 мг, 2,540 ммоль, 3 эквив.) в IPA (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Смесь концентрировали и остаток наносили на колонку с силикагелем (DCM/MeOH=20:1). Это приводило к получению 100 мг (35,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=330 [M+1].

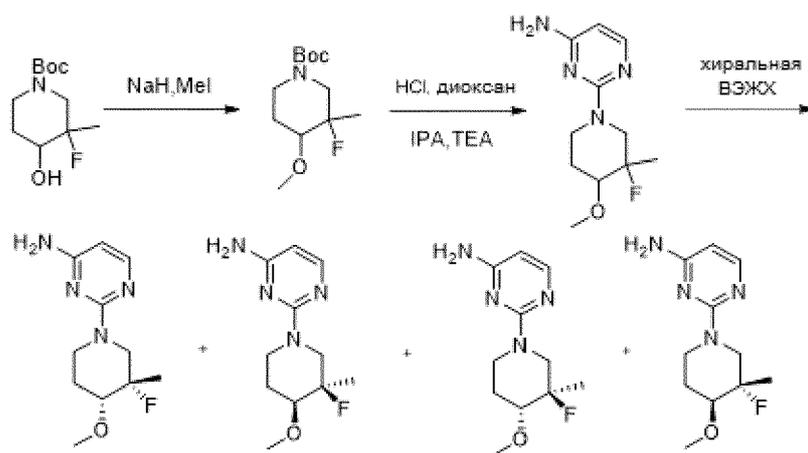
Пример В58: Синтез *рац-цис*-1-(5-амино-1,2,4-триазин-3-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:



Смесь 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амина (200 мг, 1,53 ммоль), *цис*-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (243 мг, 1,83 ммоль) и ТЕА (309 мг, 3,06 ммоль) в IPA (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли воду, и экстрагировали реакционную смесь EA. Органический слой очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 300 мг (34,4%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=228 [M+1].

Пример В59: Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина, 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина, 2-((3R,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина и 2-((3S,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата:

*рац-трет*-Бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (стадия 3, Пример В1; 4 г, 17 ммоль) растворяли в DMF (40 мл), при 0°C добавляли гидрид натрия (820 мг, 34,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли йодметан (4,82 г, 34,2 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом, экстрагировали ЕА, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением 5,1 г *трет*-бутил-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез *рац*-2-(3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:

*рац-трет*-Бутил-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (5,1 г) растворяли в HCl в диоксане (4 М, 50 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток смешивали с 2-хлорпиримидин-4-амином (4,21 г, 32,5 ммоль) и TEA (5,47 г, 54,2 ммоль) в IPA (30 мл). Смесь перемешивали при 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 1,6 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое дополнительно разделяли на четыре изомера с использованием следующих условий:

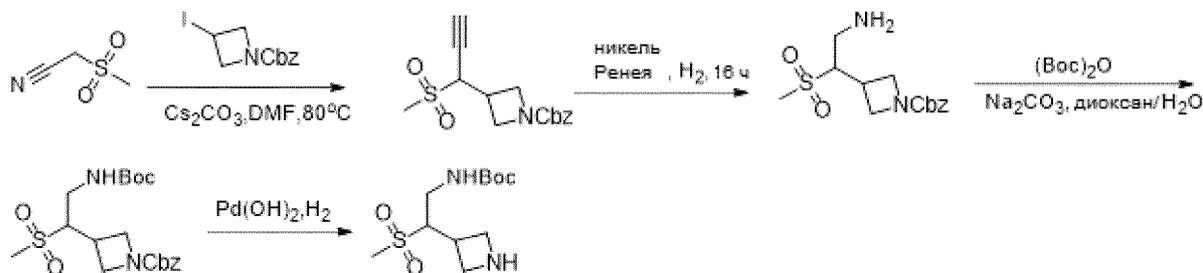
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1].

Колонка: CHIRAL ND(2), 4,6×100 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; скорость потока (мл/мин) с получением 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин или 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин (490 мг) и 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-

ил)пиримидин-4-амина или 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (440 мг). Оба соединения представляли собой бледно-желтое твердое вещество.

Колонка: CHIRAL ND(2), 4,6×100 мм, 3 мкм; сорастворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; скорость потока (мл/мин) с получением 2-((3R,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина или 2-((3S,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (81 мг) и 2-((3S,4S)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина или 2-((3R,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (123 мг). Оба соединения представляли собой бледно-желтое твердое вещество.

Пример В60: Синтез *рац*-трет-бутил-2-(азетидин-3-ил)-2-(метилсульфонил)-этилкарбамата:



Стадия 1: Синтез *рац*-бензил-3-(1-(метилсульфонил)проп-2-инил)азетидин-1-карбоксилата:

К 2-метансульфонилацетонитрилу (1 г, 8,39 ммоль) и бензил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (3,96 г, 12,5 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (544 мг, 1,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при 80°C. Смесь разбавляли EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=5:1) с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=308 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-бензил-3-(2-амино-1-(метилсульфонил)этил)азетидин-1-карбоксилата:

*рац*-Бензил-3-[циано(метансульфонил)метил]азетидин-1-карбоксилат (1,2 г, 3,89 ммоль) и никель Ренея (10 мг) в EtOH (4 мл) перемешивали в течение 8 ч в атмосфере H<sub>2</sub> при к.т. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 600 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=313 [M+1].

Стадия 3: Синтез *рац*-бензил-3-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-(метилсульфонил)этил)азетидин-1-карбоксилата:

К Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (407 мг, 3,84 ммоль) и *рац*-бензил-3-(2-амино-1-метансульфонилэтил)-азетидин-1-карбоксилату (600 мг, 1,92 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (10 мл/3 мл) при 0°C добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (829 мг, 3,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=5:1) с получением 650 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

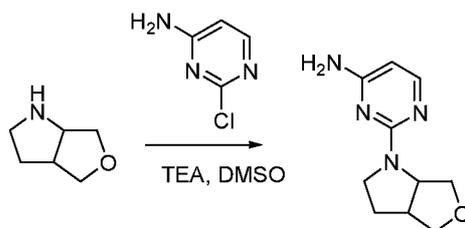
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=413 [M+1].

Стадия 4: Синтез *рац*-*трет*-бутил-2-(азетидин-3-ил)-2-(метилсульфонил)-этилкарбамата:

Смесь *рац*-бензил-3-(2-амино-1-метансульфонилэтил)азетидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,92 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (300 мг, 2,14 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при к.т. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=279 [M+1].

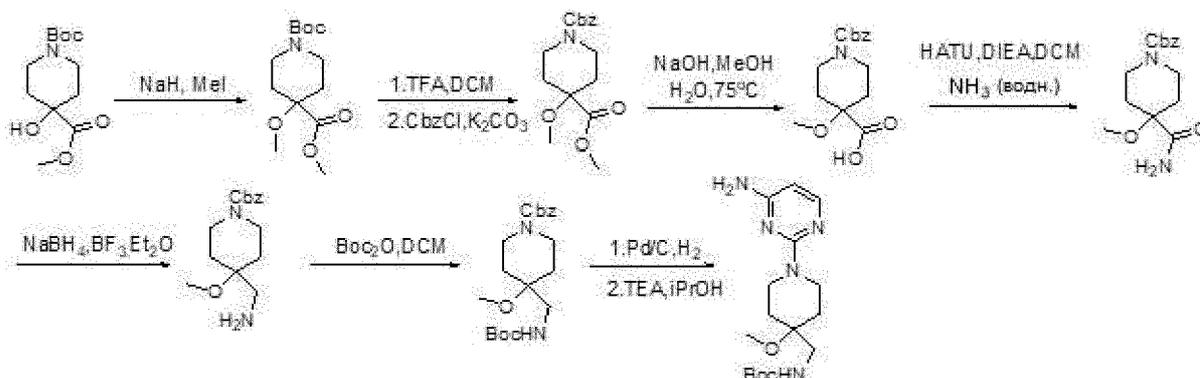
Пример В61: Синтез *рац*-*цис*-2-(гексагидрофууро[3,4-*b*]пиррол-1-ил)пиримидин-4-амин:



Смесь 2-хлорпиримидин-4-амин (370 мг, 2,85 ммоль), *рац*-*цис*-гексагидро-1H-фуоро[3,4-*b*]пиррола (322 мг, 2,85 ммоль) и DIPEA (1,10 г, 8,55 ммоль) в DMSO (8 мл) перемешивали в течение 12 ч при 120°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 69,8%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=207 [M+1].

Пример В62: Синтез *трет*-бутил-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метилкарбамата:



Стадия 1: Синтез 1-*трет*-бутил-4-метил-4-метоксипиперидин-1,4-дикарбоксилата:

К раствору 1-*трет*-бутил-4-метил-4-гидроксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,5 г, 5,78 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли NaH (346 мг, 8,67 ммоль). Спустя 10 мин, добавляли MeI (1,23 г, 8,67 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10% EA в PE) с получением 1-*трет*-бутил-4-метил-4-метоксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,3 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=296 [M+23].

Стадия 2: Синтез 1-бензил-4-метил-4-метоксипиперидин-1,4-дикарбоксилата:

К раствору 1-*трет*-бутил-4-метил-4-метоксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,3 г, 4,75 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (8 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в диоксане (20 мл) и воде (10 мл), при к.т. добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,94 г, 14,1 ммоль) и CbzCl (1,60 г, 9,42 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EA, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=309 [M+1].

Стадия 3: Синтез 1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипиперидин-4-карбоновой кислоты:

К смеси 1-бензил-4-метил-4-метоксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,1 г, 3,57 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (285 мг, 7,14 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. корректировали до pH 5 добавлением 1н HCl и экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=294 [M+1].

Стадия 4: Синтез бензил-4-карбамоил-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

Смесь 1-[(бензилокси)карбонил]-4-метоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (950 мг, 3,23 ммоль), DIEA (834 мг, 6,46 ммоль), аммиачной воды (1,82 г, 37,4 ммоль) и HATU (1,84 г, 4,84 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Органический слой разделяли и промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (60% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=293 [M+1].

Стадия 5: Синтез бензил-4-(аминометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-4-карбамоил-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,05 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. добавляли NaBH<sub>4</sub> (310 мг, 8,20 ммоль), а затем BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,16 г, 8,20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=279 [M+1].

Стадия 6: Синтез бензил-4-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

Раствор бензил-4-(аминометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, неочищенное вещество) и WO<sub>2</sub>O (1,21 г, 5,58 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду, органический слой разделяли и очищали на колонке с силикагелем (60% EA в PE) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=401 [M+23].

Стадия 7: Синтез *трет*-бутил-(4-метоксипиперидин-4-ил)метилкарбамата:

Смесь бензил-4-({[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}метил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 634 мкмоль) и Pd/C (100 мг, 95,1 мкмоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=245 [M+1].

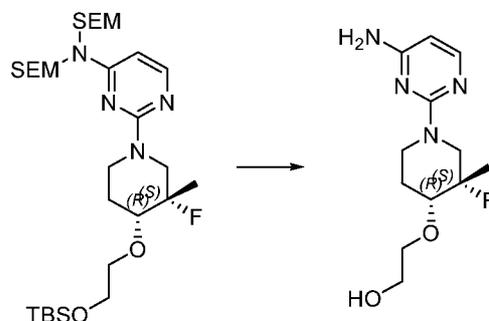
Стадия 8: Синтез *трет*-бутил-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метилкарбамата:

Смесь 1-(4-метоксипиперидин-4-ил)метанамина (120 мг, 832 мкмоль), 2-хлорпиримидин-4-амина (107 мг, 832 мкмоль) и TEA (167 мг, 1,66 ммоль) в iPrOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом

препаративной ТСХ (EtOAc:PE=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=338 [M+1].

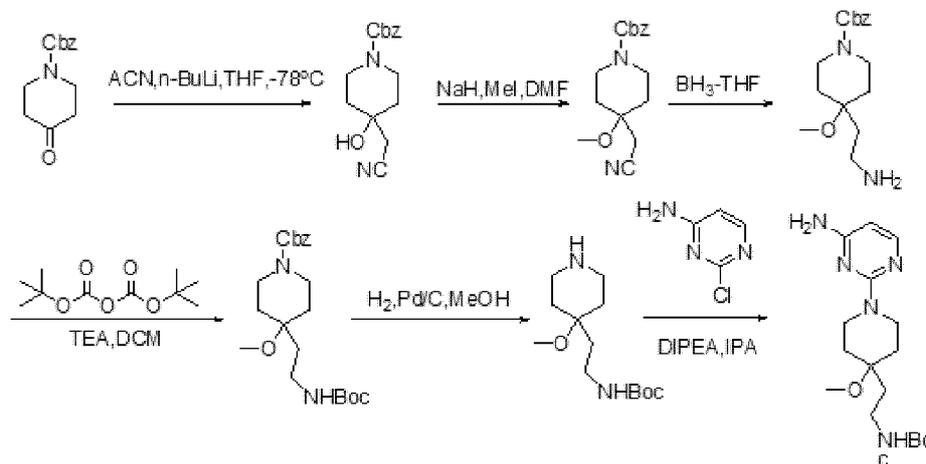
Пример В63: Синтез 2-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-илокси)этанола:



К 2-[(3S,4R)-4-{2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]-4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилитридекан-7-ил)пиримидину (600 мг, 930 мкмоль, получен на стадии 2 примера В70) в EtOH (5 мл) добавляли HCl (6 M, 5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 200 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=271 [M+1].

Пример В64: Синтез *tert*-бутил-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)этилкарбамата:



Стадия 1: Синтез бензил-4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору ACN (1,73 г, 42,1 ммоль) в THF (80 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (23,5 мл, 58,9 ммоль, 2,5 M). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,3 г, 44,2 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (30 мл), экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (PE:EA=10:1 - 3:2). Это приводило к получению 1 г (90,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=275 [M+1].

Стадия 2: Синтез бензил-4-(цианометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 911 мкмоль) и йодметана (283 мг, 2 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C добавляли NaN (216 мг, 5,45 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (4 мл), экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (PE:EA=1:1). Это приводило к получению 940 мг бензил-4-(цианометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого смолистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=311 [M+23].

Стадия 3: Синтез бензил-4-(2-аминоэтил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-4-(цианометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (840 мг, 2,91 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли BH<sub>3</sub>-THF (8,73 мл, 8,73 ммоль, 1 M). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (8 мл) и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (900 мг).

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=293 [M+1].

Стадия 4: Синтез бензил-4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору бензил-4-(2-аминоэтил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (850 мг, 2,90 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TEA (586 мг, 5,80 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (949 мг, 4,35 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Смесь экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (PE:EA=10:1 - 3:2). Это приводило к получению 900 мг (79,6%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого смолистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=415 [M+23].

Стадия 5: Синтез *трет*-бутил-2-(4-метоксипиперидин-4-ил)этилкарбамата:

К раствору бензил-4-(2-{{(*трет*-бутокси)карбонил}амино}этил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (200 мг). Затем смесь гидрировали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере подаваемого из

баллона водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, промывали MeOH (100 мл), и концентрировали фильтрат с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (250 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

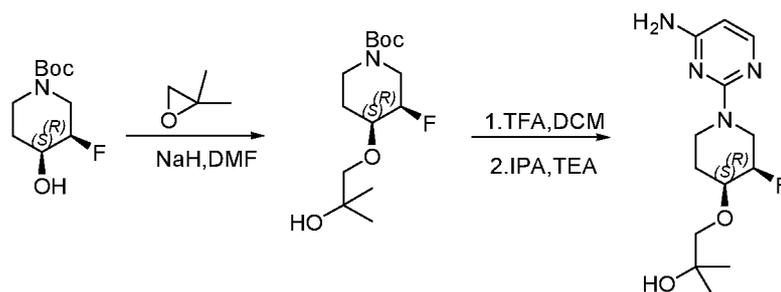
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=259 [M+1].

Стадия 6: Синтез *трет*-бутил-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)этилкарбамата:

К раствору *трет*-бутил-N-[2-(4-метоксипиперидин-4-ил)этил]карбамата (260 мг, 1 ммоль) в IPA (16 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (116 мг, 900 мкмоль) и DIPEA (323 мг, 2,50 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 13 ч. Смесь экстрагировали EA и промывали соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 280 мг (79,7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=352 [M+1].

Пример В65: Синтез 1-((3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ола:



Стадия 1: Синтез (3R,4S)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиперидин-1-карбоксилата:

К смеси *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,912 ммоль, 1 эквив.) и 2,2-диметилоксирана (526,19 мг, 7,297 ммоль, 8 эквив.) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (175,12 мг, 7,297 ммоль, 8 эквив.). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA, промывали соевым раствором и концентрировали с получением 100 мг (37,63%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

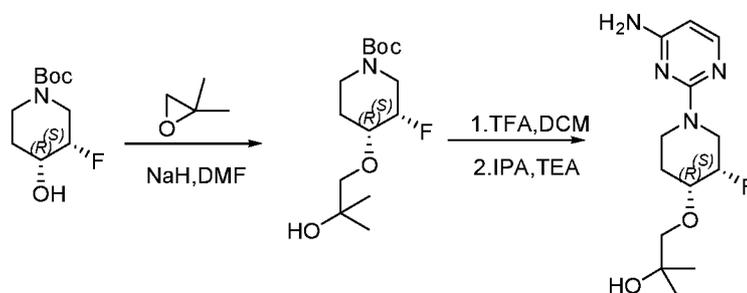
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=292 [M+1].

Стадия 2: Синтез 1-((3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ола:

*трет*-Бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиперидин-1-карбоксилат (100,00 мг, 0,343 ммоль) добавляли к раствору TFA (1 мл) в DCM (3 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума, и смешивали остаток с 2-хлорпиримидин-4-амином (50 мг, 0,386 ммоль, 1 эквив.) и TEA (117,16 мг, 1,158 ммоль, 3 эквив.) в IPA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и наносили остаток на колонку с силикагелем (DCM/MeOH=15:1). Это приводило к получению 20 мг (18,22%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=285 [M+1].

Пример В66: Синтез 1-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ола:



Стадия 1: Синтез (3S,4R)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (400,00 мг, 1,824 ммоль, 1 эквив.) и 2,2-диметилоксирана (1315,49 мг, 18,244 ммоль, 10 эквив.) в DMF (20,00 мл) добавляли NaH (262,68 мг, 10,946 ммоль, 6 эквив.). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили добавлением 3 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 200 мг (37,63%) указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=292 [M+1].

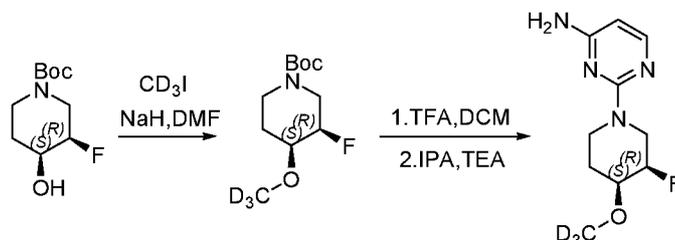
Стадия 2: Синтез 1-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ола:

*трет*-Бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиперидин-1-карбоксилат (200,00 мг, 0,686 ммоль, 1 эквив.) добавляли к DCM/TFA (8,00 мл/4,00 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток смешивали с 2-хлорпиримидин-4-амином (67,74 мг, 0,523 ммоль, 1 эквив.) и TEA (158,73 мг, 1,569 ммоль, 3,0 эквив.) в IPA (3 мл) при

100°C и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли, и наносили остаток на колонку с силикагелем (DCM/MeOH=15:1). Это приводило к получению 55 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=285 [M+1].

Пример В67: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилата:

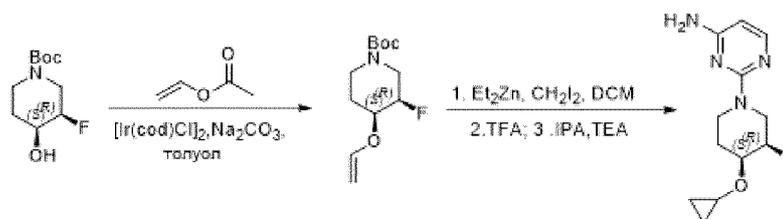
К *tert*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (1000 мг, 4,56 ммоль) в DMF (20 мл, 22,6 ммоль) при 0°C добавляли NaH (218 мг, 9,08 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли CD<sub>3</sub>I (3,30 г, 22,8 ммоль), и перемешивали раствор при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали EA, промывали солевым раствором и концентрировали. Это приводило к получению 1140 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

К *tert*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилату (1140 мг, 4,82 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток растворяли в IPA (20 мл), а затем добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (496 мг, 3,83 ммоль) и TEA (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (5% MeOH в EA) с получением 425 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=230 [M+1].

Пример В68: Синтез 2-((3R,4S)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия 1: Синтез (3R,4S)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(винилокси)пиперидин-1-карбоксилата:

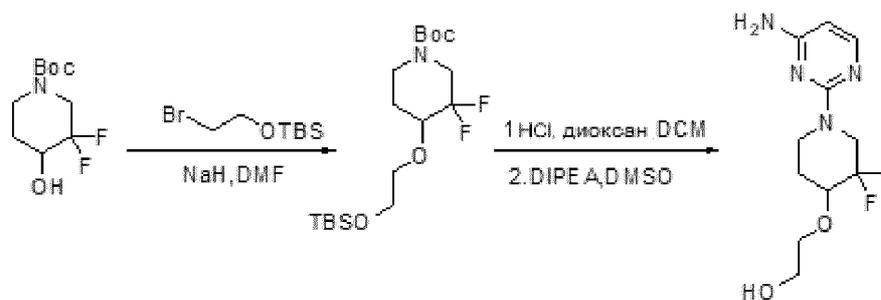
Смесь *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (263 мг, 1,2 ммоль, 1 эквив.), этенилацетата (515 мг, 5,99 ммоль, 5 эквив.), Ir(COD)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80,3 мг, 120 мкмоль, 0,1 эквив.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 мг, 1,20 ммоль, 1 эквив.) в толуоле (1,5 мл) нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (PE/EA=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 68%) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 2: Синтез 2-((3R,4S)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

К раствору диiodметана (1,17 г, 4,39 ммоль, 5,5 эквив.) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли диэтилцинк (3,59 мл, 3,59 ммоль, 4,5 эквив., 1 М в гептане). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли раствор *трет*-бутил-(3R,4S)-4-(этилокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (196 мг, 800 мкмоль, 1 эквив.) в DCM (2 мл). Реакционную смесь поддерживали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли TEA (404 мг, 4,00 ммоль, 5 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (72,5 мг, 560 мкмоль, 0,7 эквив.) и IPA (2 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=25:1) с получением 2-[(3R,4S)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-амина (80 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, 3d-CD<sub>3</sub>Cl) δ м.д. 7,94 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,78 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,83 (ddt, 1H, J=48,3, 5,7, 2,7 Гц), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,32 (dddd, 1H, J=13,4, 5,7, 4,0, 1,5 Гц), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (dddd, 1H, J=13,2, 9,3, 3,6, 1,7 Гц), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 0,72 – 0,63 (m, 2H), 0,58 – 0,49 (m, 2H).

Пример В69: Синтез *рац*-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-илокси)этанола:



Стадия 1: Синтез *рац-трет*-бутил-4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата:

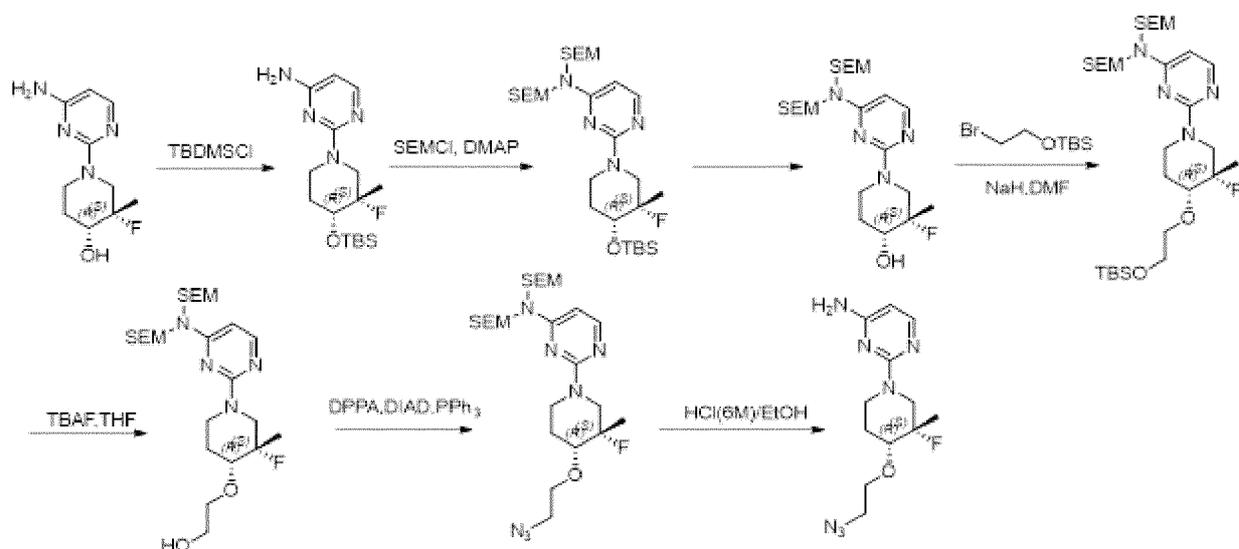
К раствору *рац-трет*-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3 г, 12,6 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C добавляли NaH (1,25 г, 31,5 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)-диметилсилан (9,04 г, 37,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Смесь экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (PE:EA=1:0 - 10:1). Это приводило к получению 3,8 г (76,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез *рац*-2-(1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-илокси)этанола:

К раствору *рац-трет*-бутил-4-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 9,35 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли HCl/диоксан (20 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в IPA (4 мл), а затем добавляли TEA (278 мг, 2,75 ммоль) и 2-хлорпиримидин-4-амин (84,7 мг, 654 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 13 ч. Смесь экстрагировали EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 2 г (79,6%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=275 [M+1].

Пример В70: Синтез 2-((3*S*,4*R*)-4-(2-азидоэтокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:



Стадия 1: Синтез 2-((3S,4R)-4-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

*tert*-Бутил(хлор)диметилсилан (5,98 г, 39,7 ммоль) при 0°C порциями добавляли к 1H-имидазолу (3,60 г, 53,0 ммоль) и хирально чистому (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-олу (получен в примере В1, стадия 7, 6,0 г, 26,5 ммоль) в DMF. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли EA (500 мл) и промывали солевым раствором, органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE:EA=2:1) с получением 7,5 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=341 [M+1].

Стадия 2: Синтез 2-((3S,4R)-4-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N,N-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-4-амина:

Смесь [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (11,0 г, 66,0 ммоль), DIEA (8,51 г, 66 ммоль) и 2-[(3S,4R)-4-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-амина (7,5 г, 22,0 ммоль) в DCM (200 мл) перемешивали в течение 3 ч при нагревании с обратным холодильником. Смесь разбавляли EA (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE:EA=5:1) с получением 10,0 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=601 [M+1].

Стадия 3: Синтез (3S,4R)-1-(4-(бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-пиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола:

К 2-[(3S,4R)-4-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]-4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилатридекан-7-ил)пиримидину (10,0 г,

16,6 ммоль) в THF добавляли TBAF (83 мл, 83 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (PE:EA=4:1) с получением 6,5 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=487 [M+1].

Стадия 4: Синтез 2-((3S,4R)-4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N,N-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-4-амина:

К 2-[(3S,4R)-4-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]-4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилатридекан-7-ил)пиримидину (2 г, 3,10 ммоль) в DMF при 0°C добавляли NaH (310 мг, 7,75 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К смеси добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)-диметилсилан (2,22 г, 9,30 ммоль), и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли EA (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагеле (PE:EA=5:1) с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=645 [M+1].

Стадия 5: Синтез 2-((3S,4R)-1-(4-(бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-пиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-илокси)этанола:

К 2-[(3S,4R)-4-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этокси}-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]-4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилатридекан-7-ил)пиримидину (600 мг, 930 мкмоль) в THF (10 мл) при к.т. добавляли TBAF (10 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=2:1). Это приводило к получению 200 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=531 [M+1].

Стадия 6: Синтез 2-((3S,4R)-4-(2-азидоэтокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N,N-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиримидин-4-амина:

К смеси PPh<sub>3</sub> (885 мг, 3,38 ммоль), {[азидо(феноксифосфорил)окси}бензола (930 мг, 3,38 ммоль) и 2-[(3S,4R)-3-фтор-3-метил-1-[4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилатридекан-7-ил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этан-1-ола (600 мг, 1,13 ммоль) в THF при 0°C по каплям добавляли (E)-N-[[пропан-2-илокси]карбонил]имино-(пропан-2-илокси)формаид (456 мг, 2,26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли EA (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой

сушили и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (РЕ:ЕА=5:1) с получением 280 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

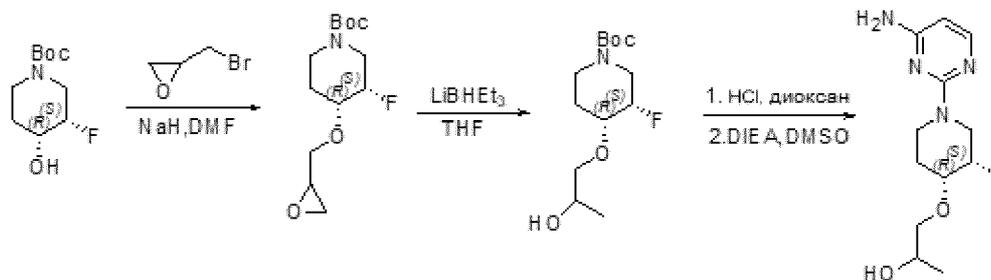
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=556 [M+1].

Стадия 7: Синтез 2-((3S,4R)-4-(2-азидоэтоксипропан-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

К 2-[(3S,4R)-4-(2-азидоэтоксипропан-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]-4-(2,2,12,12-тетраметил-5,9-диокса-7-аза-2,12-дисилатридекан-7-ил)пиримидину (260 мг, 467 мкмоль) в EtOH при к.т. добавляли HCl (6 M, 5 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 120 мг 2-[(3S,4R)-4-(2-азидоэтоксипропан-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-амина в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=296 [M+1].

Пример В71: Синтез 1-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)пропан-2-ола:



Стадия 1: Синтез (3S,4R)-*tert*-бутил-3-фтор-4-(оксиран-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *tert*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,28 ммоль) в DMF при 0°C добавляли NaH (109 мг, 4,56 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Затем к смеси добавляли 2-(бромметил)оксиран (936 мг, 6,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ЕА и водой. Органический слой объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали и получали 600 мг (95%) неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=220 [M+1-56].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-*tert*-бутил-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *tert*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-[(оксиран-2-ил)метокси]пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 2,72 ммоль) в THF при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiBHET<sub>3</sub> (1 M

раствор в THF). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали с получением 600 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

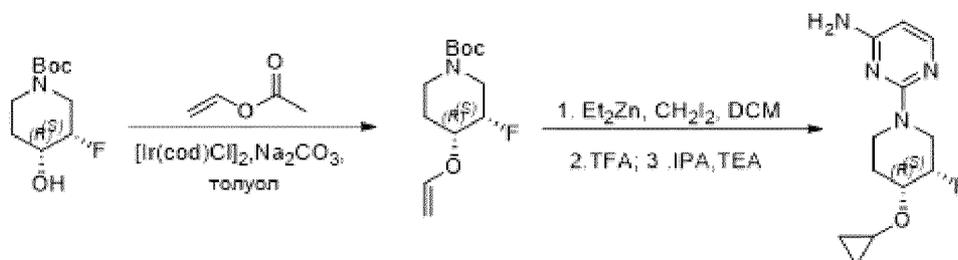
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=222 [M+1-56].

Стадия 3: Синтез 1-((3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)пропан-2-ола:

К раствору *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,16 ммоль) в DCM при к.т. добавляли HCl (4 M раствор в диоксане). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в DMSO (3 мл), а затем добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (380 мг, 2,93 ммоль) и DIEA (1,13 г, 8,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=15:1). Это приводило к получению 210 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=271 [M+1].

Пример В72: Синтез 2-((3S,4R)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:



Стадия 1: Синтез (3S,4R)-*трет*-бутил-3-фтор-4-(винилокси)пиперидин-1-карбоксилата:

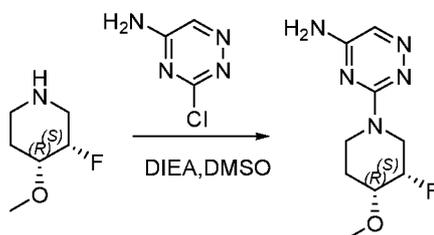
Смесь *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (263 мг, 1,2 ммоль, 1 эквив.), этенилацетата (515 мг, 5,99 ммоль, 5 эквив.), Ir(COD)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80,3 мг, 120 мкмоль, 0,1 эквив.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 мг, 1,20 ммоль, 1 эквив.) в толуоле (1,5 мл) нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (PE/EA=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 68%) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 2: Синтез 2-((3S,4R)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:

К раствору дийодметана (1,17 г, 4,39 ммоль, 5,5 эквив.) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли диэтилцинк (3,59 мл, 3,59 ммоль, 4,5 эквив., 1 М в гептане). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли раствор *трет*-бутил-(3*S*,4*R*)-4-(этенилокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (196 мг, 800 мкмоль, 1 эквив.) в DCM (2 мл). Реакционную смесь поддерживали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в TFA (1 мл) и DCM (3 мл), и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли триэтиламин (404 мг, 4,00 ммоль, 5 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (72,5 мг, 560 мкмоль, 0,7 эквив.) и IPA (2 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, 3d-CD<sub>3</sub>Cl) δ м.д. 7,94 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,78 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,84 (ddd, 1H, J=48,1, 5,8, 2,8 Гц), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39 – 4,27 (m, 1H), 3,85 – 3,69 (m, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 2H), 3,35 (dddd, 1H, J=13,3, 9,4, 3,6, 1,7 Гц), 1,98 (dddd, 1H, J=13,4, 6,8, 5,4, 3,2 Гц), 1,83 (ddd, 1H, J=9,6, 7,8, 4,6 Гц), 0,72 – 0,64 (m, 2H), 0,57 – 0,47 (m, 2H).

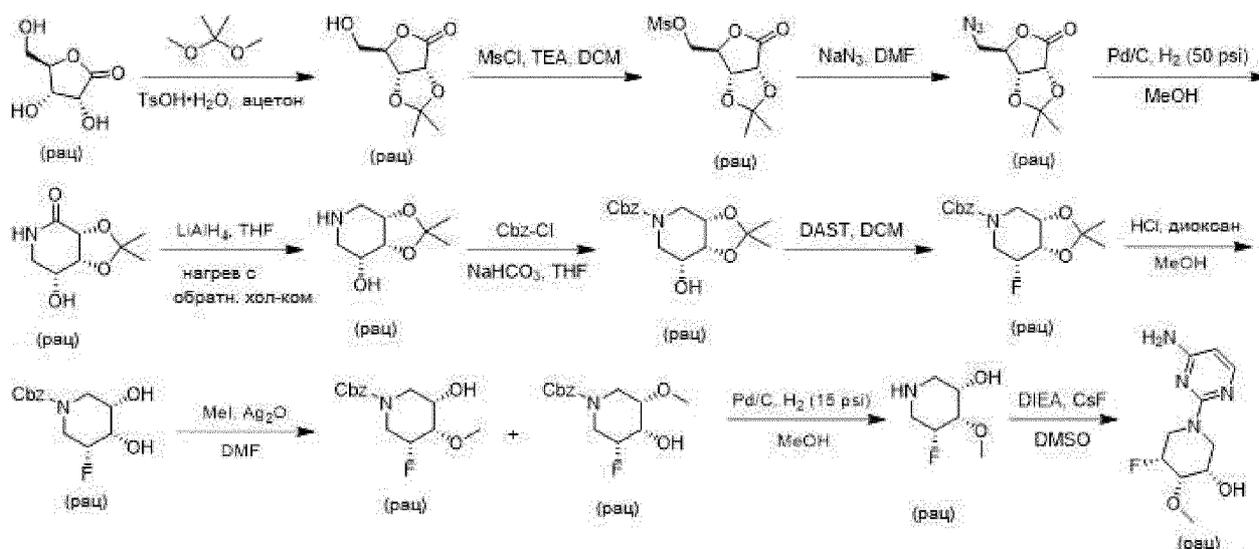
Пример В73: Синтез 3-((3*S*,4*R*)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)-1,2,4-триазин-5-амин:



Раствор (3*S*,4*R*)-3-фтор-4-метоксипиперидина (60 мг, 450 мкмоль, получен на стадии 2 примера В33), DIEA (174 мг, 1,35 ммоль) и 3-хлор-1,2,4-триазин-5-амин (64,6 мг, 495 мкмоль, получен на стадии 2 примера В30) в DMSO (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой сушили, концентрировали и очищали остаток методом препаративной ТСХ (PE/EA=5:1). Это приводило к получению 40 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=228 [M+1].

Пример В74: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-транс*-6-(гидроксиметил)-*цис*-2,2-диметилдигидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4(3аН)-она:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали *рац-цис*-3,4-дигидрокси-*транс*-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-он (3 г, 20,2 ммоль, 1 эквив.), TsOH·H<sub>2</sub>O (385 мг, 2,03 ммоль, 0,100 эквив.) и безводный ацетон (60 мл), а затем при 0°C в течение 5 мин добавляли 2,2-диметоксипропан (2,53 г, 24,3 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли твердый бикарбонат натрия (255 мг, 3,04 ммоль, 0,150 эквив.), и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 3,8 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез *рац*-((*цис*)-2,2-диметил-6-оксотетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-*транс*-4-ил)метилметансульфоната:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали *рац-транс*-6-(гидроксиметил)-*цис*-2,2-диметилдигидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4(3аН)-он (3,81 г, 20,3 ммоль, 1 эквив.) и TEA (4,10 г, 40,5 ммоль, 2 эквив.), и при 0°C по каплям добавляли THF (70 мл), а затем MsCl (2,78 г, 24,3 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл×3). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 5,0 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,274 мин, ЖХ/МС: m/z=267 [M+1], <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,89-4,73 (m, 3H), 4,54-4,41 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез *рац*-(*транс*)-6-(азидометил)-*цис*-2,2-диметилдигидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4(3аН)-она:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали *рац*-((*цис*)-2,2-диметил-6-оксотетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-*транс*-4-ил)метилметансульфонат (5,00 г, 18,8 ммоль, 1 эквив.), NaN<sub>3</sub> (3,66 г, 56,3 ммоль, 3 эквив.) и DMF (60 мл). Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 3 ч на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли ЕА (150 мл) и промывали солевым раствором (50 мл×3). Собранную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 3,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде красного маслянистого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,85 (d, J= 5,6 Гц, 1Н), 4,71-4,58 (m, 2Н), 3,83-3,74 (m, 1Н), 3,70-3,62 (m, 1Н), 1,48 (s, 3Н), 1,39 (s, 3Н).

Стадия 4: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-7-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-4(3аН)-она:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере N<sub>2</sub> помещали *рац*-(*транс*)-6-(азидометил)-*цис*-2,2-диметилдигидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4(3аН)-он (3,20 г, 15,0 ммоль, 1 эквив.), Pd/C (300 мг, чистота 10%) и MeOH (30 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт./кв.дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2,7 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03-6,83 (m, 1Н), 4,58-4,47 (m, 2Н), 4,12-4,04 (m, 1Н), 3,49-3,40 (m, 1Н), 3,28-3,20 (m, 1Н), 1,54 (s, 3Н), 1,42 (s, 3Н).

Стадия 5: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-2,2-диметилгексагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-7-ола:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-7-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-4(3аН)-он (2,55 г, 13,6 ммоль, 1 эквив.), LiAlH<sub>4</sub> (2,58 г, 68,1 ммоль, 5,00 эквив.) в THF (50 мл), перемешивали при 70°C в течение 6 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (3 мл). Реакционную смесь разбавляли ЕА/MeOH (100 мл, об./об.=20/1), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2,4 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,086 мин, ЖХ/МС: m/z=174 [M+1].

Стадия 6: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-бензил-7-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-2,2-диметилгексагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-7-ол (2,36 г, 13,6 ммоль, 1 эквив.),  $\text{NaHCO}_3$  (3,43 г, 40,9 ммоль, 3 эквив.),  $\text{CbzCl}$  (2,56 г, 15,0 ммоль, 1,10 эквив.), и THF (50 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч на масляной бане. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , PE/EA=3/1 и DCM/MeOH=20/1). Это приводило к получению 2,3 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,665 мин, ЖХ/МС: m/z=308 [M+1],  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,30 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Стадия 7: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-бензил-7-фтор-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-бензил-7-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (500 мг, 1,63 ммоль, 1 эквив.) и безводный DCM (8 мл), при 0 ~ 10°C добавляли DAST (786 мг, 4,88 ммоль, 3 эквив.). Полученный раствор перемешивали при 0 ~ 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили до pH~8 добавлением насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , PE/EA=3/1 и EA/MeOH=20/1). Это приводило к получению 0,38 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,741 мин, ЖХ/МС: m/z=310 [M+1].  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,32 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,92-4,64 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 3,80-3,58 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Стадия 8: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-бензил-3-фтор-4,5-дигидропиперидин-1-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-бензил-7-фтор-2,2-диметилтетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (383 мг, 1,24 ммоль, 1 эквив.),  $\text{HCl/MeOH}$  (10,1 мл, 32,6 эквив., 4 M). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 0,28 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,31 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,73-4,52 (m, 1H), 4,02-3,51 (m, 6H).

Стадия 9: Синтез *rac*-(полностью *cis*)-бензил-3-фтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата и (3R,4S,5S)-бензил-3-фтор-4-гидрокси-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *rac*-(полностью *cis*)-бензил-3-фтор-4,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат (110 мг, 409 мкмоль, 1 эквив.),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (94,7 мг, 409 мкмоль, 1 эквив.),  $\text{MeI}$  (145 мг, 1,02 ммоль, 2,50 эквив.) и DMF (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали, разбавляли EA (30 мл) и промывали солевым раствором (30 мл $\times$ 3), собранную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ; подвижная фаза: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (18,0% - 38,0% ACN в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 20 мг (17%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,689 мин, ЖХ/МС: m/z=284 [M+1],  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,30 (m, 5H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,65-4,43 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,76-3,29 (m, 7H), 2,68 (s, 1H).

и 32 мг (28%) указанного в заголовке соединения B в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,705 мин, ЖХ/МС: m/z=284 [M+1].  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7,43-7,29 (m, 5H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,76-4,51 (m, 1H), 3,89-3,61 (m, 5H), 3,59 (s, 3H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,50 (s, 1H).

Стадия 10: Синтез *rac*-(полностью *cis*)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *rac*-(полностью *cis*)-бензил-3-фтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат и *rac*-(полностью *cis*)-бензил-3-фтор-4-гидрокси-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат (5,00 мг, 17,7 мкмоль, 1 эквив.), Pd/C (5 мг, чистота 10%) и THF (1 мл). Полученный раствор перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунт./кв.дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2,6 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

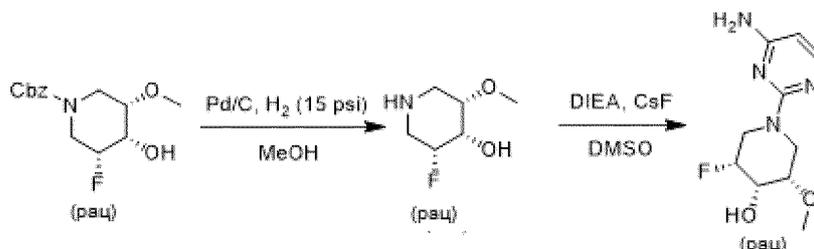
Стадия 11: Синтез *rac*-(полностью *cis*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 2-хлорпиримидин-4-амин (2,28 мг, 17,6 мкмоль, 1 эквив.), *rac*-(полностью *cis*)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ол (2,63 мг, 17,6 мкмоль, 1 эквив.), DIEA (4,56 мг, 35,3 мкмоль, 2 эквив.) и DMSO (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в

условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ на силикагеле (PE:EA=1:2). Это приводило к получению 3,5 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,077 мин, ЖХ/МС: m/z=243 [M+1].

Пример В75: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ола:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-бензил-3-фтор-4-гидрокси-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат (50,0 мг, 176 мкмоль, 1 эквив.), Pd/C (15,0 мг, чистота 10%) и THF (3 мл). Полученный раствор перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт./кв.дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. Это приводило к получению 28 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

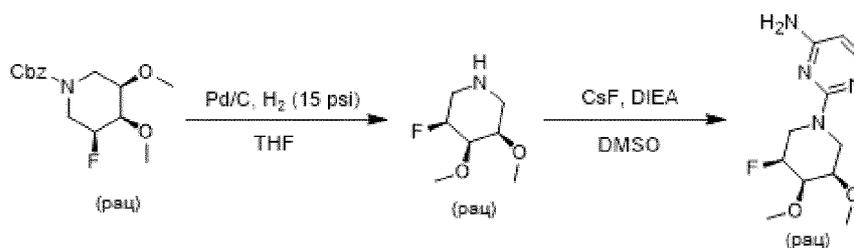
Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03-6,83 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез *рац*-(полностью *цис*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ола:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ол (28,0 мг, 188 мкмоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (36,5 мг, 282 мкмоль, 1,50 эквив.), DIEA (60,6 мг, 469 мкмоль, 2,50 эквив.), CsF (28,5 мг, 188 мкмоль, 1 эквив.) и DMSO (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ; подвижная фаза: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (0% - 20,0% ACN в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 15 мг (33%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,93 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,79 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33-4,14 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,40-3,30 (m, 1H).

Пример В76: Синтез *рац*-2-((полностью *цис*)-3-фтор-4,5-диметоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:



Стадия I: Синтез *рац*-(3*S*,4*R*,5*R*)-3-фтор-4,5-диметоксипиперидина:

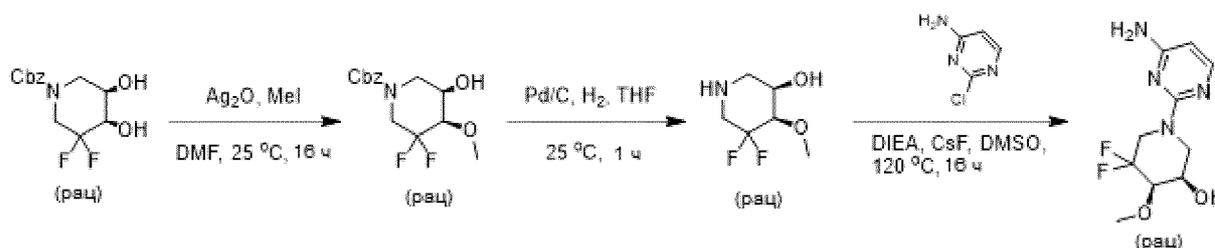
В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *рац*-бензил-(полностью *цис*)-3-фтор-4,5-диметоксипиперидин-1-карбоксилат (результат сверхалкилирования на стадии 9 примера В74; 30,0 мг, 101 мкмоль, 1 эквив.), Pd/C (10,0 мг, 101 мкмоль, чистота 10%) и THF (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт./кв.дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 16 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез *рац*-2-((полностью *цис*)-3-фтор-4,5-диметоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали *рац*-(полностью *цис*)-3-фтор-4,5-диметоксипиперидин (16 мг, 98,1 мкмоль, 1 эквив.), 2-хлорпиримидин-4-амин (25,4 мг, 196 мкмоль, 2 эквив.), DIEA (38,0 мг, 294 мкмоль, 51,2 мкл, 3 эквив.), CsF (29,8 мг, 196 мкмоль, 2 эквив.) и DMSO (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 72 ч. Смесь разбавляли EA (20 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (5 мл×3). Собранные водные фазы концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ; вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (0% - 30,0% ACN в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 8,0 мг (32%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=1,141 мин, ЖХ/МС: m/z=257 [M+1].

Пример В77: Синтез *рац*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *rac*-бензил-3,3-дифтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *rac*-бензил-3,3-дифтор-4,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (получен на стадии 2 (Вос-защищенный) примера 54, 170 мг, 591 мкмоль, 1 эквив.) и Ag<sub>2</sub>O (137 мг, 591 мкмоль, 1 эквив.) в DMF (5 мл) по каплям добавляли MeI (210 мг, 1,48 ммоль, 92,1 мкл, 2,50 эквив.), смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, защищая от света. Смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Xtimate C18, 150×40 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 31%-51%, 10 мин]. Это приводило к получению 110 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,32-3,99 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,53-3,27 (m, 1H), 3,07-2,88 (m, 1H), 2,37 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез *rac*-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

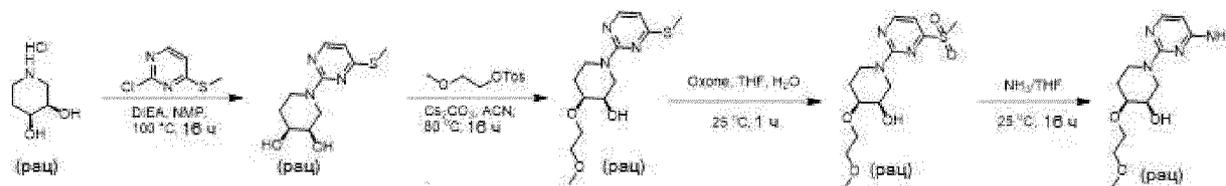
К раствору *rac*-бензил-3,3-дифтор-5-гидрокси-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 331 мкмоль, 1 эквив.) в THF (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd/C (10 мг, чистота 10%). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт./кв.дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Это приводило к получению 50 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: Синтез *rac*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола:

К раствору *rac*-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола (50,0 мг, 299 мкмоль, 1 эквив.) и DIEA (77,3 мг, 598 мкмоль, 2 эквив.) в DMSO (1 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (50,3 мг, 388 мкмоль, 1,30 эквив.), смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-38%, 10 мин]. Это приводило к получению 25 мг (32%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,85 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,47 (dd,  $J=4,8, 12,8$ , Гц, 1H), 3,75 (dd,  $J=10,4, 4,4$  Гц, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,36 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,03 (dd,  $J=12,4, 11,2$  Гц, 1H).

Пример В78: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-пиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-цис*-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3,4-диола:

К раствору *рац-цис*-пиперидин-3,4-диола (0,500 г, 3,26 ммоль, 1 эквив., гидрохлорид) и DIEA (1,68 г, 13,0 ммоль, 2,27 мл, 4,00 эквив.) в DMSO (5 мл) добавляли 2-хлор-4-метилсульфанилпиримидин (784 мг, 4,88 ммоль, 1,50 эквив.), смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали EA (70 мл×2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=2:1). Это приводило к получению 0,68 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,42 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,73 (dd,  $J=13,6, 3,2$  Гц, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,94-1,73 (m, 2H).

Стадия 2: Синтез *рац-цис*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола:

К раствору *рац-цис*-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3,4-диола (470 мг, 1,95 ммоль, 1 эквив.), NaI (29,2 мг, 194 мкмоль, 0,100 эквив.) в ACN (10 мл) добавляли 2-метоксиэтил 4-метилбензолсульфонат (897 мг, 3,90 ммоль, 2 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,90 г, 5,84 ммоль, 3 эквив.), смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150×40 мм×15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; V%: 1% - 25%, 9 мин]. Это приводило к получению 0,18 г (30%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,39 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,42-3,38 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

Стадия 3: Синтез *рац-цис*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола:

К раствору *рац-цис*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (160 мг, 534 мкмоль, 1 эквив.) в THF (8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавляли Охоне (1,64 г, 2,67 ммоль, 5,00 эквив.), смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь промывали насыщенным водным  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл $\times$ 3), объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (EA). Это приводило к получению 85 мг (48%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

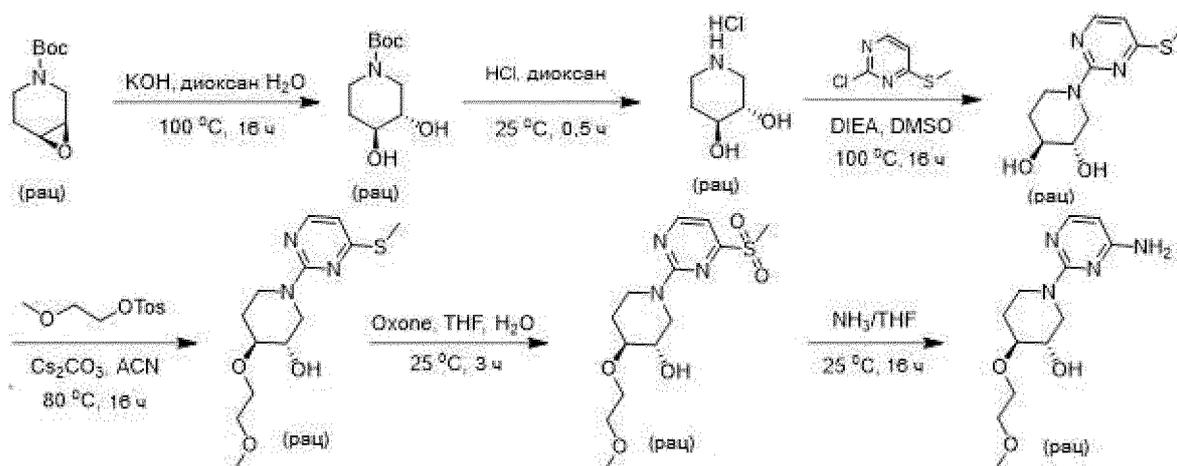
Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,42-3,38 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H).

Стадия 4: Синтез *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-пиперидин-3-ола:

Раствор *рац-цис*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (80,0 мг, 241 мкмоль, 1 эквив.) в  $\text{NH}_3/\text{THF}$  (8 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 мм $\times$ 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN]; В%: 1% - 30%, 10 мин]. Это приводило к получению 5,0 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,73 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2-1,90 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H).

Пример В79: Синтез *рац-транс*-(3S,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез *рац-транс-tert*-бутил-3,4-дигидропиперидин-1-карбоксилата:

К раствору *рац-транс-tert*-бутил-7-окса-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилата (2 г, 10,0 ммоль, 1 эквив.) в диоксане (30 мл) добавляли раствор KOH (1,13 г, 20,0 ммоль, 2 эквив.) в воде (15 мл), смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Остаток разбавляли водой (200 мл), экстрагировали EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 2 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: Синтез (3S,4S)-пиперидин-3,4-диола:

Раствор *рац-транс-tert*-бутил-3,4-дигидропиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,21 ммоль, 1 эквив.) в HCl в диоксане (5 мл, 4 M) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 1,40 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: Синтез *рац-транс*-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3,4-диола:

К раствору *рац-транс*-пиперидин-3,4-диола (1,20 г, 7,81 ммоль, 1 эквив., гидрохлорид) и DIEA (5,05 г, 39,1 ммоль, 6,80 мл, 5,00 эквив.) в DMSO (12 мл) добавляли 2-хлор-4-метилсульфанилпиримидин (1,25 г, 7,81 ммоль, 1 эквив.), смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EA (100 мл×2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=2:1). Это

приводило к получению 1,30 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Синтез *рац-транс*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола:

К раствору *рац-транс*-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3,4-диола (700 мг, 2,90 ммоль, 1 эквив.), NaI (43,4 мг, 290 мкмоль, 0,100 эквив.) в ACN (10 мл) добавляли 2-метоксиэтил 4-метилбензолсульфонат (1,34 г, 5,80 ммоль, 2 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,84 г, 8,70 ммоль, 3 эквив.), смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20%-50%, 11,5 мин]. Это приводило к получению 300 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,93 (m, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 5,03-4,83 (m, 1H), 4,81-4,62 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,74-3,57 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,38-3,14 (m, 1H), 3,03-2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H).

Стадия 5: Синтез *рац-транс*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола:

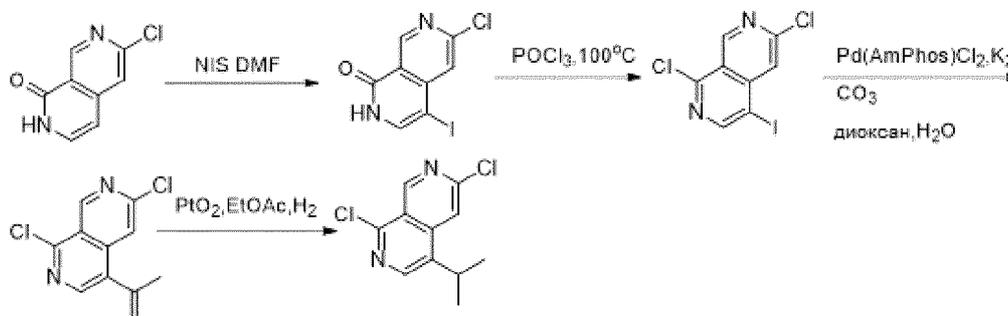
К раствору *рац-транс*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (300 мг, 1 ммоль, 1 эквив.) в THF (10 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли Oxone (1,85 г, 3,01 ммоль, 3 эквив.), смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (60 мл) и экстрагировали EA (50 мл×3), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (EA). Это приводило к получению 120 мг (36%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 6: Синтез *рац-транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-пиперидин-3-ола:

Раствор *рац-транс*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (120 мг, 362 мкмоль, 1 эквив.) в NH<sub>3</sub>/THF (8 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Xtimate C18, 150×40 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 10%-20%, 10 мин]. Это приводило к получению 10,0 мг (10%) указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров в виде бесцветного маслянистого вещества.

Аналитические данные:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,74 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,74-4,64 (m, 3H), 4,57-4,49 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J=13,2, 9,6$  Гц, 1H), 2,03-2 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H).

Пример С1: Синтез 1,6-дихлор-4-изопропил-2,7-нафтиридина:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-4-йод-2,7-нафтиридин-1(2H)-она:

К раствору 6-хлор-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (50 г, 0,276 моль) в DMF (300 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NIS (74 г, 0,33 моль), и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (60 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=307 [ $M+1$ ].  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H,  $J=6,0$  Гц), 7,44 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез 1,6-дихлор-4-йод-2,7-нафтиридина:

Смесь 6-хлор-4-йод-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (60 г, 0,196 моль) в  $\text{POCl}_3$  (320 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Методом ЖХ/МС обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и нейтрализовывали охлажденным насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали ЕА (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,6-дихлор-4-йод-2,7-нафтиридина (53 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=325 [ $M+1$ ].

Стадия 3: Синтез 1,6-дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-нафтиридина:

К раствору 1,6-дихлор-4-йод-2,7-нафтиридина (30 г, 92,5 ммоль) в 1,4-диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (300/70 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (15 г, 93 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (37,8 г, 276 ммоль) и  $\text{PdAmPhosCl}_2$ /бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (3 г, 4,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при  $50^\circ\text{C}$ . Методом ЖХ/МС обнаруживали завершение реакции. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли 200 мл воды. Полученный раствор

экстрагировали ЕА (2×300 мл), и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 200 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом хроматографии (ЕА:РЕ=1:10). Это приводило к получению 15 г (68,1%) 1,6-дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-нафтиридина в виде белого твердого вещества.

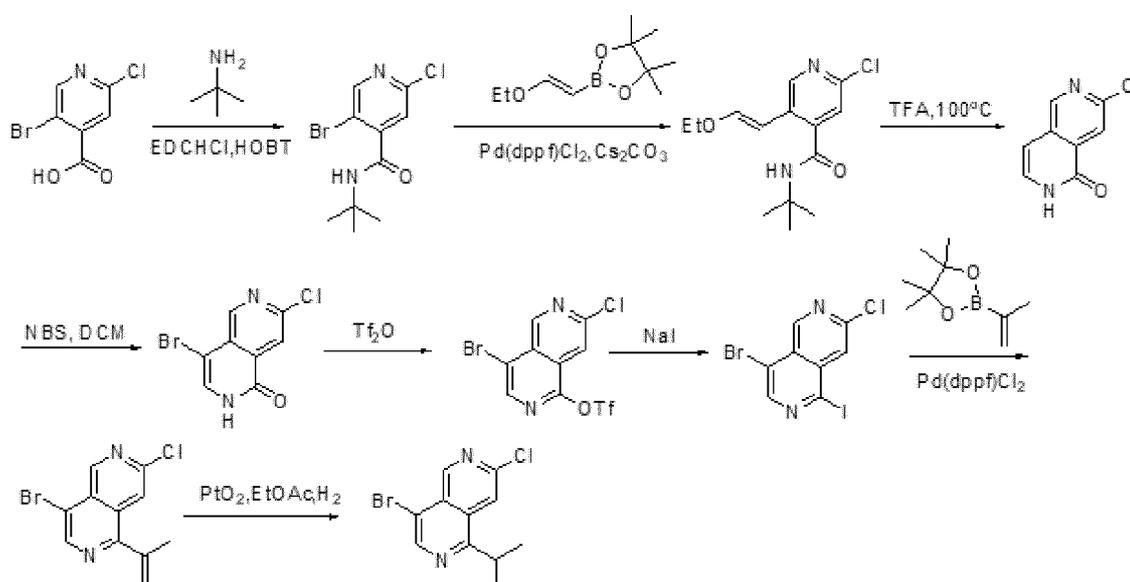
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=239 [M+1].

Стадия 4: Синтез 1,6-дихлор-4-изопропил-2,7-нафтиридина:

К раствору 1,6-дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-нафтиридина (4 г, 16,8 ммоль) в ЕА (300 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (5 г, 22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии (ЕА:РЕ=1:8) с получением 3 г (75%) 1,6-дихлор-4-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридина в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=241 [M+1]. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (d, 1H, J=0,8 Гц), 8,47 (d, 1H, J=0,7 Гц), 8,26 (d, 1H, J=0,8 Гц), 3,64 (p, 1H, J=6,8 Гц), 1,33 (d, 6H, J=6,9 Гц).

Пример С2: Синтез 4-бром-7-хлор-1-изопропил-2,6-нафтиридина:



Стадия 1: Синтез 5-бром-N-трет-бутил-2-хлоризоникотинамида:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 5-бром-2-хлорпиридин-4-карбоновую кислоту (4 г, 16,9 ммоль) в DMF (30 мл), 2-метилпропан-2-амин (1,47 г, 20,2 ммоль), EDCI HCl (4,85 г, 25,3 ммоль) и HOBT (3,41 г, 25,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. К полученному раствору добавляли воду, суспензию экстрагировали ЕА, а затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=2:1). Это приводило к получению 3 г (60,9%) 5-бром-N-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=293 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез (E)-N-*трет*-бутил-2-хлор-5-(2-этоксивинил)изоникотинамида:

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 5-бром-N-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-4-карбоксамида (2 г, 6,85 ммоль) в диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл), 2-[(E)-2-этоксиэтиленил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,49 г, 7,53 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,46 г, 13,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (501 мг, 685 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали EA, а затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA=2:1). Это приводило к получению 1,2 г (62,1%) N-*трет*-бутил-2-хлор-5-[(E)-2-этоксиэтиленил]пиридин-4-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=283 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J=13,0 Гц), 7,28 (s, 1H), 5,79 (d, 1H, J=13,0 Гц), 3,90 (q, 2H, J=7,0 Гц), 1,35 (s, 9H), 1,26 (t, 3H, J=7,0 Гц).

Стадия 3: Синтез 7-хлор-2,6-нафтиридин-1(2H)-она:

Во флакон емкостью 20 мл помещали N-*трет*-бутил-2-хлор-5-[(E)-2-этоксиэтиленил]-пиридин-4-карбоксамида (1,2 г, 4,24 ммоль) в TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 600 мг (91,5%) 7-хлор-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-она в виде красного твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=181 [M+1].

Стадия 4: Синтез 4-бром-7-хлор-2,6-нафтиридин-1(2H)-она:

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 7-хлор-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-он (3 г, 16,6 ммоль) в DCM (40 мл) и NBS (3,54 г, 19,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Это приводило к получению 3 г (69,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=261 [M+1]; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J=6,0 Гц).

Стадия 5: Синтез 4-бром-7-хлор-2,6-нафтиридин-1-илтрифторметансульфоната:

В трехгорлую бутылку емкостью 50 мл помещали 4-бром-7-хлор-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-он (1 г, 3,85 ммоль) в DCM (15 мл) и TEA (777 мг, 7,70 ммоль). Полученную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , а затем в течение 10 мин по каплям добавляли  $\text{Tf}_2\text{O}$  (4,34 г, 15,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при указанной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением 2 мл воды со льдом, экстрагировали DCM, а затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (0-10% EA в PE). Это приводило к получению 1 г (66,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=393 [M+1];  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=0,9 Гц).

Стадия 6: Синтез 4-бром-7-хлор-1-йод-2,6-нафтиридина:

В трехгорлую бутылку емкостью 50 мл помещали 4-бром-7-хлор-2,6-нафтиридин-1-илтрифторметансульфонат (500 мг, 1,27 ммоль) в ACN (9 мл) и NaI (952 мг, 6,35 ммоль). Полученную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , и в течение 10 мин по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (381 мг, 2,54 ммоль) в ACN (1 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. После этого полученный раствор экстрагировали EA, а затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 500 мг указанного в заголовке соединения в виде темного твердого вещества. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=369 [M+1].

Стадия 7: Синтез 4-бром-7-хлор-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,6-нафтиридина:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-бром-7-хлор-1-йод-2,6-нафтиридин (500 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (226 мг, 1,35 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (372 мг, 2,7 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,99 мг, 0,135 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $80^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор экстрагировали EA, а затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (PE/EA=8:1). Это приводило к получению 200 мг (52,3%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

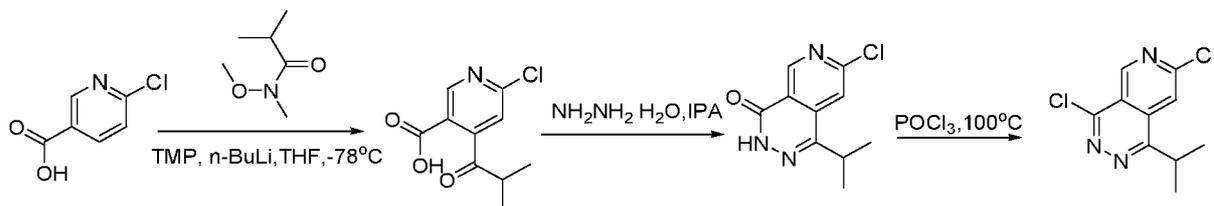
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=285 [M+1].

Стадия 8: Синтез 4-бром-7-хлор-1-изопропил-2,6-нафтиридина:

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере водорода, помещали 4-бром-7-хлор-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,6-нафтиридин (160 мг, 564 мкмоль) в ЕА (6 мл) и PtO<sub>2</sub> (166 мг, 733 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 100 мг (62,1%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=287 [M+1].

Пример С3: Синтез 4,7-дихлор-1-изопропилпиридо[4,3-d]пиридазина:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-4-изобутирилникотиновой кислоты:

К перемешанному раствору n-BuLi (100 мл) в THF при -78°C по каплям добавляли TMP (40,1 г, 285 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч, затем повторно охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли раствор 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (15 г, 95,2 ммоль) в THF, и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 1,5 ч. Затем добавляли N-метокси-N,2-диметилпропанамид (37,3 г 285 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Смесь гасили добавлением водн. NH<sub>4</sub>Cl и корректировали до pH 5-6 добавлением лимонной кислоты, а затем экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением целевого продукта в виде желтого маслянистого вещества без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=228 [M+1].

Стадия 2: Синтез 7-хлор-1-изопропилпиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-она:

К раствору 6-хлор-4-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновой кислоты (11 г, 48,3 ммоль) в IPA добавляли NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (3,62 г, 72,4 ммоль), смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и собирали твердое вещество, фильтрат концентрировали до объема 10 мл, а затем фильтровали. Твердое вещество объединяли с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (6 г, неочищенное вещество).

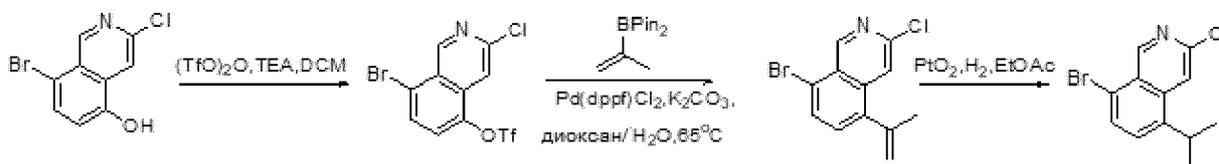
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=224 [M+1].

Стадия 3: Синтез 4,7-дихлор-1-изопропилпиридо[4,3-d]пиридазина:

К  $\text{POCl}_3$  (5 мл) добавляли 7-хлор-1-(пропан-2-ил)-3Н,4Н-пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-он (100 мг, 447 мкмоль). Смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали, и немедленно использовали продукт без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=242 [M+1].

Пример С4: Синтез 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин



Стадия 1: Синтез 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоната:

Трифторметансульфонилтрифторметансульфонат (45,7 г, 162 ммоль) при  $-60^\circ\text{C}$  по каплям добавляли к 8-бром-3-хлоризохинолин-5-олу (14 г, 54,1 ммоль) и ТЕА (21,8 г, 216 ммоль) в DCM (400 мл). Полученную смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=5:1) с получением 18 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=392 [M+1];  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (d, 1H,  $J=0,8$  Гц), 8,20 (d, 1H,  $J=8,3$  Гц), 8,02 (d, 1H,  $J=8,4$  Гц), 7,93 (d, 1H,  $J=0,7$  Гц).

Стадия 2: Синтез 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолина:

Смесь  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6 г, 43,5 ммоль), 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоната (17 г, 43,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (7,30 г, 43,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,83 г, 3,48 ммоль) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (200/20 мл) перемешивали в течение 3 ч при  $45^\circ\text{C}$ . Смесь разбавляли 500 мл ЕА и промывали солевым раствором (200 мл $\times$ 2). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=20:1) с получением 8,0 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

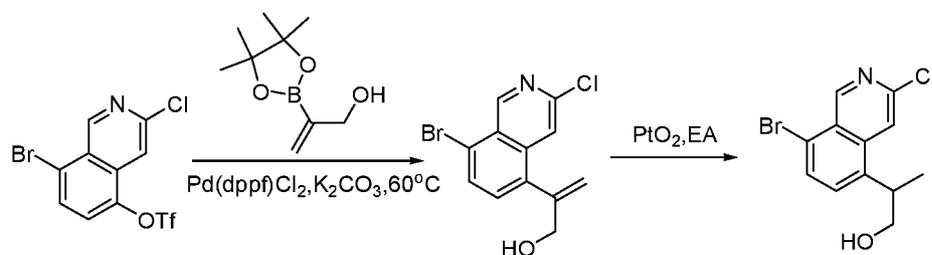
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=282 [M+1].

Стадия 3: Синтез 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолина:

$\text{PtO}_2$  (1,7 г 7,04 ммоль) и 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (7,1 г, 25,1 ммоль) в ЕА (300 мл) перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона  $\text{H}_2$  при к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали. Маточный раствор концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=10:1) с получением 6,7 г (93%) указанного в заголовке соединения *as* в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=284 [M+1].

Пример С5: Синтез *rac*-2-(8-бром-3-хлоризохинолин-5-ил)пропан-1-ола:



Стадия 1: Синтез 2-(8-бром-3-хлоризохиолин-5-ил)проп-2-ен-1-ола:

К раствору 8-бром-3-хлоризохиолин-5-илтрифторметансульфоната (5 г, 12,8 ммоль, получен на стадии 1 примера С4) в 1,4-диоксане/Н<sub>2</sub>О добавляли 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-ен-1-ол (2,35 г, 12,8 ммоль), К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (1,76 г, 12,8 ммоль) и Pd(dPPf)Cl<sub>2</sub> (467 мг, 0,641 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Полученный раствор разбавляли 100 мл воды и экстрагировали ЕА (2×100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (РЕ:ЕА=1:1). Это приводило к получению 2,1 г (54,9%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

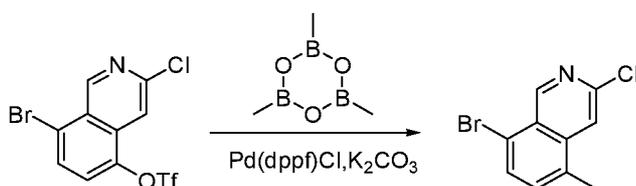
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=298 [M+1].

Стадия 2: Синтез *рац*-2-(8-бром-3-хлоризохиолин-5-ил)пропан-1-ола:

Смесь 2-(8-бром-3-хлоризохиолин-5-ил)проп-2-ен-1-ола (2 г, 6,69 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (454 мг, 0,05 ммоль) в ЕА (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере Н<sub>2</sub>. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии РЕ:ЕА (10:1). Это приводило к получению 1,8 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=300 [M+1].

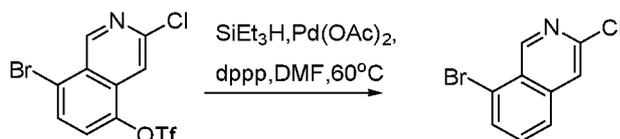
Пример С6: Синтез 8-бром-3-хлор-5-метилизохиолина:



Смесь 8-бром-3-хлоризохиолин-5-илтрифторметансульфоната (500 мг, 1,28 ммоль, получен на стадии 1 примера С1), триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (64,2 мг, 512 мкмоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (46,9 мг, 64,0 мкмоль) и К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (176 мг, 1,28 ммоль) в смеси растворителей (диоксан:Н<sub>2</sub>О=5:1, 4,8 мл) перемешивали при 40°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ с DCM/MeOH (20/1) с получением 100 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=258 [M+1].

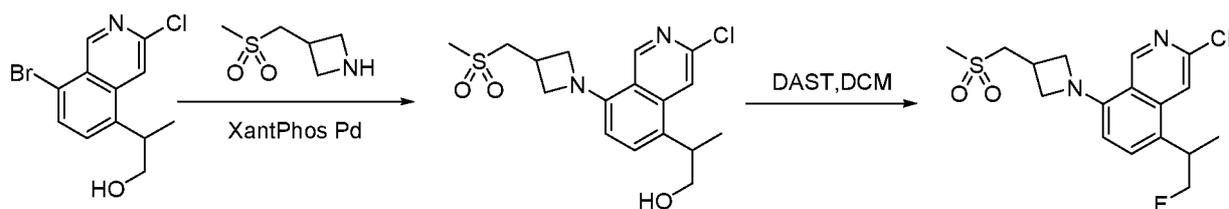
Пример С7: Синтез 8-бром-3-хлоризохинолина:



Смесь 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоната (100,00 мг, 0,256 ммоль, 1 эквив.), получен на стадии 1 примера С4), [3-(дифенилфосфанил)пропил]-дифенилфосфана (2,11 мг, 0,005 ммоль, 0,02 эквив.), (ацетилокси)палладия ацетата (1,15 мг, 0,005 ммоль, 0,02 эквив.), и триэтилсилана (74,43 мг, 0,640 ммоль, 2,5 эквив.) в DMF (3 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Добавляли воду, экстрагировали ЕА и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=10:1). Это приводило к получению 50 мг (80,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=242 [M+1].

Пример С8: Синтез *рац*-3-хлор-5-(1-фторпропан-2-ил)-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолина:



Стадия 1: Синтез *рац*-2-{3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-5-ил}пропан-1-ола:

К раствору *рац*-2-(8-бром-3-хлоризохинолин-5-ил)пропан-1-ола (150 мг, 0,4990 ммоль, получен в примере С5) в 1,4-диоксане в атмосфере азота добавляли 3-(метансульфонилметил)азетидин (74,4 мг, 0,499 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 мг, 0,998 ммоль) и XantPhos Pd G4 (44,3 мг, 49,9 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Полученный раствор разбавляли 20 мл воды и экстрагировали ЕА (2×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 100 мг (54,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=369 [M+1].

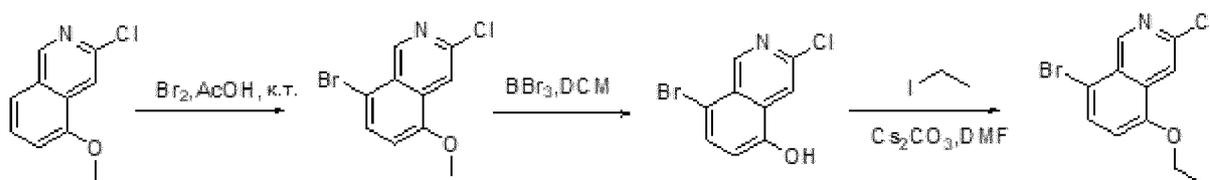
Стадия 2: Синтез *рац*-3-хлор-5-(1-фторпропан-2-ил)-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолина:

К раствору 2-{3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-5-ил}пропан-1-ола (100 мг, 0,2710 ммоль) в DCM при 0°C добавляли DAST (87,3 мг, 0,542

ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили добавлением воды и экстрагировали ЕА (2×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=15:1). Это приводило к получению 80 мг (79,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=371 [M+1].

Пример С9: Синтез 8-бром-3-хлор-5-этоксиизохинолина:



Стадия 1: Синтез 8-бром-3-хлор-5-метоксиизохинолина:

К смеси 3-хлор-5-метоксиизохинолина (2 г, 10,3 ммоль) в AcOH (20 мл) в течение 10 мин добавляли раствор брома (1,80 г, 11,3 ммоль), растворенного в 10 мл AcOH. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, и медленно вливали остаток в раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 г в 100 мл H<sub>2</sub>O) при энергичном перемешивании. Затем смесь экстрагировали DCM и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения 2,5 г (89,2%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=272 [M+1]. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9,21 (s, 1H), 8,09 -7,81 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 8-бром-3-хлоризохинолин-5-ола:

К раствору 8-бром-3-хлор-5-метоксиизохинолина (2 г, 7,33 ммоль) в DCM добавляли трибромборан (5,48 г, 21,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно вливали в воду со льдом при энергичном перемешивании. Выпавший осадок собирали путем фильтрования. Это приводило к получению 1,8 г (89%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

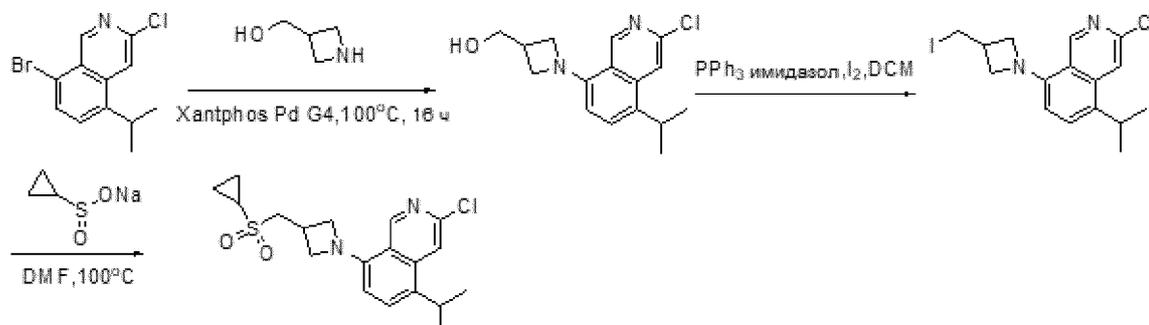
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=258 [M+1].

Стадия 3: Синтез 8-бром-3-хлор-5-этоксиизохинолина:

К раствору 8-бром-3-хлоризохинолин-5-ола (900 мг, 3,48 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли йодэтан (1,08 г, 6,96 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,39 г, 10,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Полученный раствор охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали ЕА. Органическую фазу концентрировали в условиях вакуума и очищали методом хроматографии (PE:EA=1:1). Это приводило к получению 800 мг (80,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=286 [M+1];  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9,23 (d, 1H, J=0,8 Гц), 8,03 (d, 1H, J=0,8 Гц), 7,91 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7,20 (d, 1H, J=8,4 Гц), 4,25 (q, 2H, J=7,0 Гц), 1,47 (t, 3H, J=6,9 Гц).

Пример С10: Синтез 3-хлор-8-(3-(циклопропилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолина:



Стадия 1: Синтез (1-(3-хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метанола:

Смесь 8-бром-3-хлор-5-(пропан-2-ил)изохинолина (пример С4, 300 мг, 1,05 ммоль), (азетидин-3-ил)метанола гидрохлорида (129 мг, 1,05 ммоль), XantPhos Pd G4 (175 мг, 210 мкмоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (684 мг, 2,10 ммоль) в диоксане (25 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ТСХ ( $\text{DCM}:\text{MeOH}=15:1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=291 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3-хлор-8-(3-(йодметил)азетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолина:

Смесь {1-[3-хлор-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил]азетидин-3-ил} метанола (220 мг, 756 мкмоль), трифенилфосфина (296 мг, 1,13 ммоль), имидазола (102 мг, 1,51 ммоль) и йода (230 мг, 907 мкмоль) в  $\text{DCM}$  (25 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ ( $\text{PE}:\text{EA}=20:1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества.

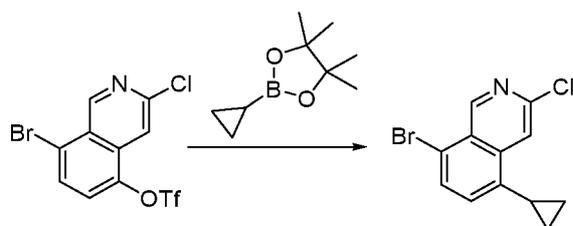
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=401 [M+1].

Стадия 3: Синтез 3-хлор-8-(3-(циклопропилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолина:

Смесь 3-хлор-8-[3-(йодметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (100 мг, 249 мкмоль), циклопропансульфината натрия (127 мг, 996 мкмоль) в  $\text{DMF}$  (15 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ ( $\text{PE}:\text{EA}=2:1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 94,5%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=379 [M+1].

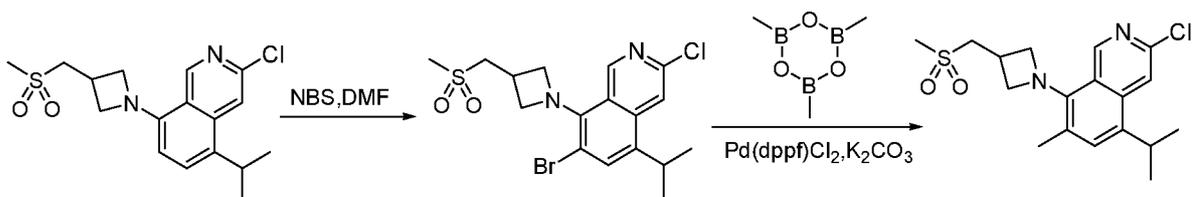
Пример С11: Синтез 8-бром-3-хлор-5-циклопропилизохинолина:



К раствору 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоната (240 мг, 614 мкмоль) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл) добавляли 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (123 мг, 736 мкмоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (168 мг, 1,22 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (50,1 мг, 61,4 мкмоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . К смеси добавляли воду, и экстрагировали ЕА. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (50% ЕА в РЕ) с получением 90 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=284 [M+1].

Пример С12: Синтез 3-хлор-5-изопропил-7-метил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:



Стадия 1: Синтез 7-бром-3-хлор-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:

К раствору 3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (150 мг, 425 мкмоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (60,1 мг, 340 мкмоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением 170 мг (81,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

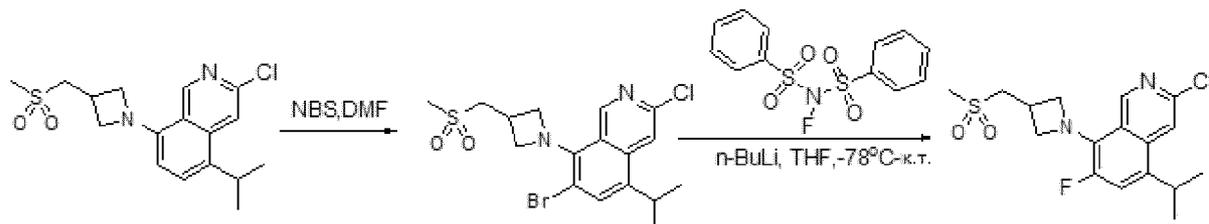
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES,  $m/z$ )=431 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3-хлор-5-изопропил-7-метил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:

Смесь 7-бром-3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (75 мг, 173 мкмоль), триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (8,68 мг, 69,2 мкмоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (23,8 мг, 173 мкмоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (14,1 мг, 17,3 мкмоль) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (7 мл/2 мл) перемешивали в течение 3 ч при  $80^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали ЕА. Органическую фазу концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением 55 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=367 [M+1].

Пример С13: Синтез 3-хлор-7-фтор-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:



Стадия 1: Синтез 7-бром-3-хлор-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:

К 3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолину (360 мг, 1,02 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. порциями добавляли NBS (163 мг, 918 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (РЕ:ЕА=1:1) с получением 350 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

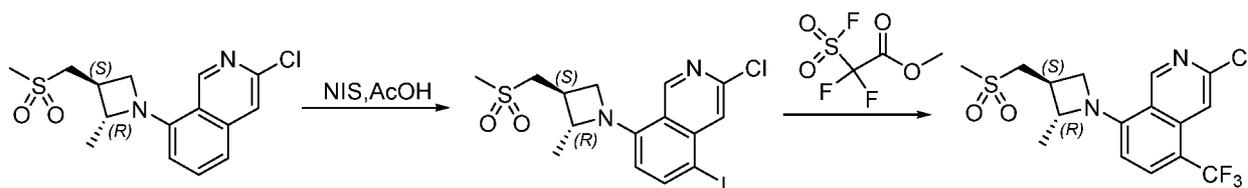
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=431 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3-хлор-7-фтор-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:

К 7-бром-3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолину (330 мг, 764 мкмоль) и N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамиду (479 мг, 1,52 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 2,29 ммоль, 916 мкл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O, разбавляли ЕА и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=30:1) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=371 [M+1].

Пример С14: Синтез 3-хлор-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-5-(трифторметил)изохинолина:



Стадия 1: Синтез 3-хлор-5-йод-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолина:

К раствору 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолина (100 мг, 307 мкмоль) в AcOH (5 мл) добавляли йод(сульфанил)амин (58,6 мг, 337 мкмоль), и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду, и экстрагировали реакцию смесь EA. Органическую фазу концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=15:1) с получением продукта (100 мг) в виде желтого твердого вещества.

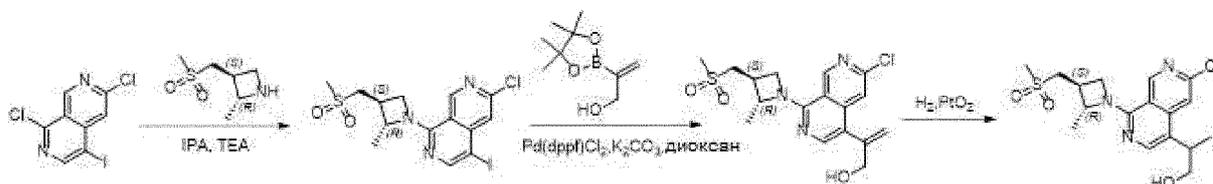
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=451 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3-хлор-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-5-(трифторметил)изохинолина:

Смесь 3-хлор-5-йод-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолина (100 мг, 221 мкмоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (211 мг, 1,10 ммоль) и CuI (4,18 мг, 22,0 мкмоль) в NMP (5 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA. Органический слой концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (EA:PE= 2:1) с получением продукта 40 мг в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=393 [M+1].

Пример C15: Синтез 2-(6-хлор-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-4-ил)пропан-1-ола:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-4-йод-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридина:

Смесь 1,6-дихлор-4-йод-2,7-нафтиридина (300 мг, 923 мкмоль), (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидина (пример А4, 179 мг, 1,10 ммоль) и TEA (186 мг, 1,84 ммоль) в IPA (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EA и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом ТСХ (PE:EA=1:1). Это приводило к получению 300 мг (72,1%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=452 [M+1].

Стадия 2: Синтез 2-(6-хлор-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-4-ил)проп-2-ен-1-ола:

В герметизированную пробирку емкостью 50 мл помещали 6-хлор-4-йод-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин (200 мг, 663 мкмоль), 2-(4,4,5,5-tetrameth (122 мг, 663 мкмоль),  $K_2CO_3$  (122 мг, 884 мкмоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (64,6 мг, 88,3 мкмоль) в диоксане (20 мл) и  $H_2O$  (4 мл) в атмосфере  $N_2$ . Полученный раствор перемешивали при  $85^\circ C$  в течение 6 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 150 мг (89,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

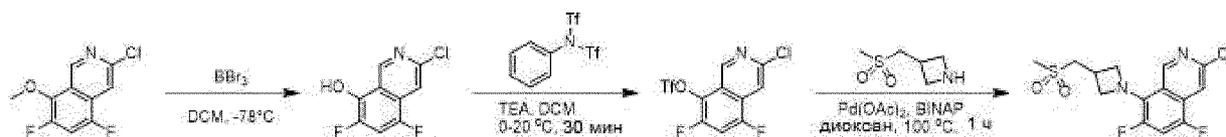
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=382 [M+1].

Стадия 3: Синтез 2-(6-хлор-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-4-ил)пропан-1-ола:

К раствору 2-{6-хлор-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-4-ил}проп-2-ен-1-ола (100 мг, 261 мкмоль) в ЕА (30 мл) добавляли  $PtO_2$  (29,5 мг, 130 мкмоль). Затем смесь гидрировали в атмосфере подаваемого из баллона водорода при к.т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом ТСХ (DCM:MeOH=10:1). Это приводило к получению 110 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=384 [M+1].

Пример С16: Синтез 3-хлор-5,7-дифтор-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина:



Стадия 1: Синтез 3-хлор-5,7-дифторизохинолин-8-ола:

К раствору 3-хлор-5,7-дифтор-8-метокси-изохинолина (300 мг, 1,31 ммоль, 1 эквив.) в DCM (5 мл) при  $-78^\circ C$  добавляли  $BBr_3$  (982 мг, 3,92 ммоль, 3 эквив.), а затем перемешивали смесь при  $25^\circ C$  в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением 10 мл воды, в осадок выпадало некоторое количество твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали 10 мл воды. Это приводило к получению 0,22 г (77%) указанного в заголовке соединения аs в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,645 мин, ЖХ/МС: m/z=215,8 [M+1].

Стадия 2: Синтез 3-хлор-5,7-дифторизохинолин-8-илтрифторметансульфоната:

Смесь 3-хлор-5,7-дифторизохинолин-8-ола (200 мг, 923 мкмоль, 1 эквив.), 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (994 мг, 2,78 ммоль, 3 эквив.) и ТЕА (282 мг, 2,78 ммоль, 3 эквив.) в DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (РЕ - РЕ/ЕА=50/1). Это приводило к получению 0,26 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

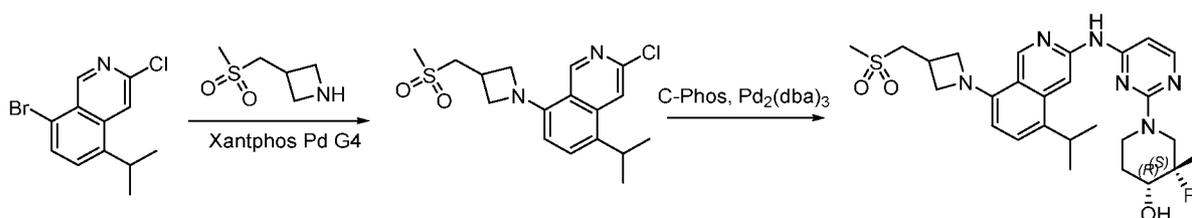
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,966 мин, ЖХ/МС: m/z=348,0 [M+1]. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,30 (s, 1H), 8,33 (dd, J=9,6, 10,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез 3-хлор-5,7-дифтор-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина:

К смеси (3-хлор-5,7-дифтор-8-изохинолил)трифторметансульфоната (140 мг, 403 мкмоль, 1 эквив.), 3-(метилсульфонилметил)азетидина (159 мг, 604 мкмоль, 1,50 эквив., трифторацетат) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (393 мг, 1,21 ммоль, 3 эквив.) в толуоле (1 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладий (23,2 мг, 40,3 мкмоль, 0,1 эквив.), BINAP (201 мг, 322 мкмоль, 0,8 эквив.) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (18,1 мг, 80,5 мкмоль, 0,2 эквив.), смесь трижды дегазировали/продували N<sub>2</sub>, а затем перемешивали смесь при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=20:1 - 1:1). Это приводило к получению 10 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z): время удерж.=0,900 мин, ЖХ/МС: m/z=347,1 [M+1]. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=9,22 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 6H).

Пример 1, соединение 55: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолина:

Смесь Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,21 г, 25,2 ммоль), 3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ия трифторметансульфоната (6,91 г, 23,1 ммоль), 8-бром-3-хлор-5-(пропан-2-ил)изохинолина

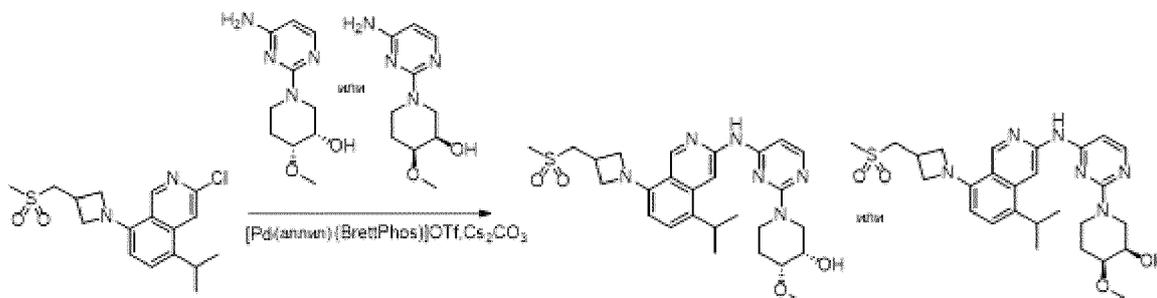
(получен в примере С4, 6,0 г, 21,0 ммоль) и XantPhos Pd G3 (1,86 г, 2,10 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли ЕА (200 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (DCM:MeOH=30:1) с получением 5,0 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z) = 353 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:

К С-Phos (627 мг, 1,07 ммоль, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (1,42 г, 1,07 ммоль), 3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолину (3,8 г, 10,7 ммоль) и (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-олу (2,64 г, 11,7 ммоль, получен в примере В1) в диоксане (100 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,81 г, 11,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли ЕА (500 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 41% В – 90% В в течение 10 мин; 254, 220 нм; с получением 2,80 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

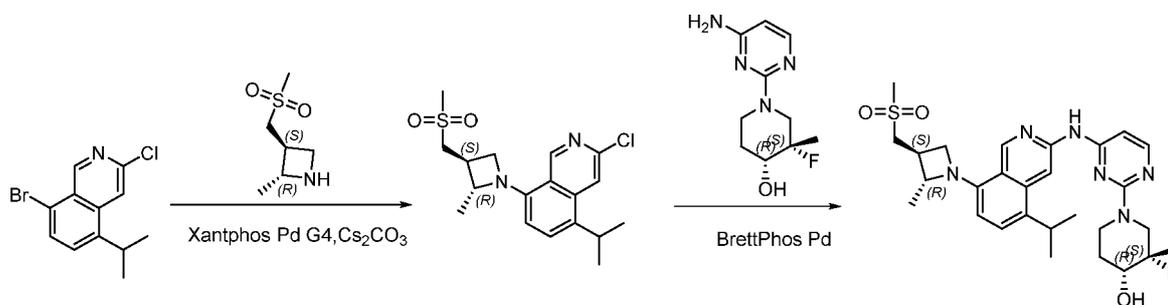
Пример 2, соединение 52: Синтез (3S,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4S)-1-(4-(5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола



К раствору 3-хлор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (70 мг, 0,1983 ммоль, получен на стадии 1 примера 1) в 1,4-диоксане добавляли *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (44,4 мг, 0,1983 ммоль, пик 1, получен в примере В10), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193 мг, 0,59 ммоль) и аллил-BrettPhos PdOTf

(16,5 мг, 19,7 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЕА (2×20 мл), и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 30% В - 45% В в течение 8 мин; 254, 220 нм; Rt: 7,17 мин. Это приводило к получению 35 мг (32,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 3, соединение 111: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолина:

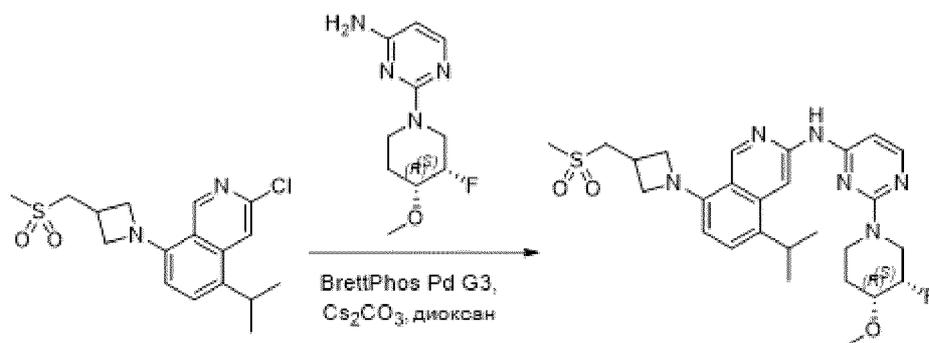
К раствору 8-бром-3-хлор-5-(пропан-2-ил)изохинолина (9 г, 31,6 ммоль, получен в примере С4) в 1,4-диоксане (130 мл) в атмосфере азота добавляли (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин (5,15 г, 31,6 ммоль, получен в примере А4), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,6 г, 63,2 ммоль) и XantphosPd G4 (1,51 г, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЕА, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-60% ЕА в РЕ) с получением 7,2 г (62,6%) 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=367 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола:

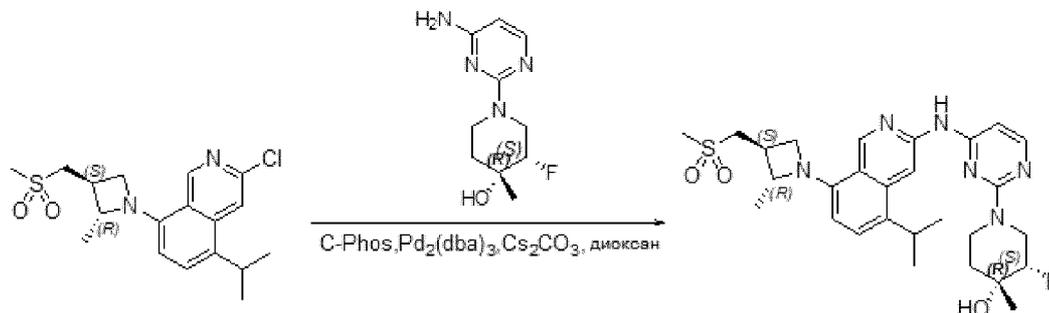
Смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (5 г, 13,6 ммоль), (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (3,07 г, 13,6 ммоль, получен в примере В1), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,86 г, 27,2 ммоль) и BrettPhosPd G3 (616 мг, 0,68 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Полученный раствор экстрагировали ЕА, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в DCM). Это приводило к получению 4,6 г (60,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 4, соединение 64: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:



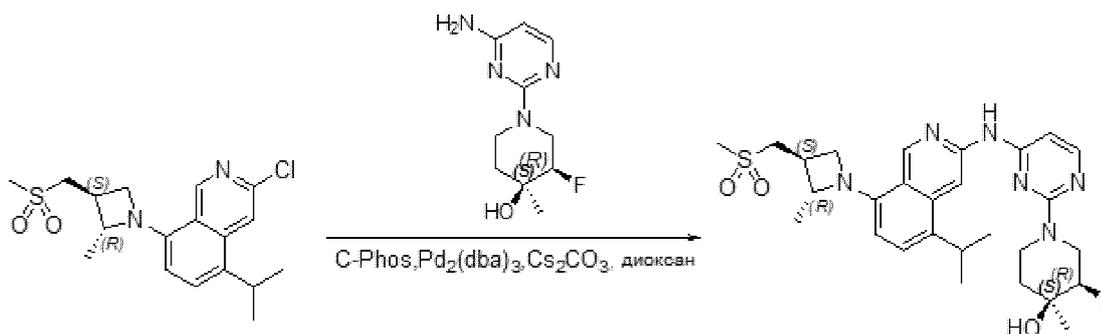
В корпусной реактор емкостью 8 мл, продуваемый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (30 мг, 0,085 ммоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 1), 2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-амин (19,24 мг, 0,085 ммоль, 1 эквив., получен в примере В33), BrettPhos Pd G3 (7,71 мг, 0,009 ммоль, 0,1 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,40 мг, 0,170 ммоль, 2 эквив.) в диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением 1 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали ЕА (3×5 мл), концентрировали в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (дихлорметан/метанол=15:1). Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 30% В - 57% В в течение 9 мин; 254/210 нм; Rt: 8,30 мин. Это приводило к получению 20 мг (43,35%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5, соединение 117: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Раствор 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (28 г, 76,3 ммоль, получен на стадии 1 примера 3), (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (17,2 г, 76,3 ммоль, пик 1, получен в примере В12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,8 г, 152 ммоль), C-phos (4,27 г, 9,15 ммоль, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,94 г, 3,81 ммоль) в диоксане (400 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток наносили на колонку с силикагелем (EA/PE=2:1) с получением продукта 28,8 г (67%) в виде светло-желтого твердого вещества.

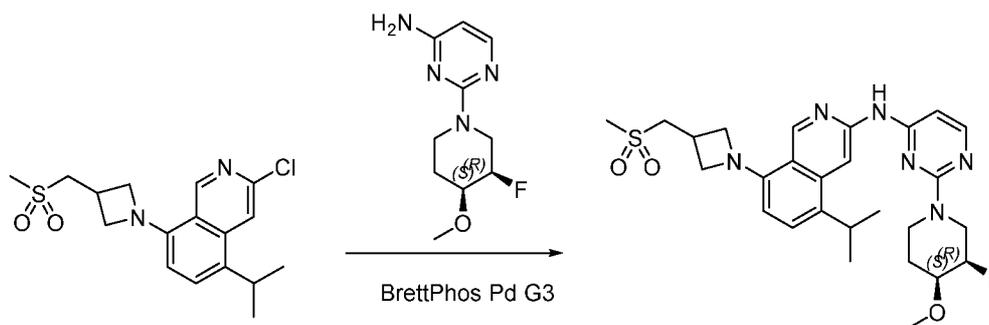
Пример 6, соединение 118: Синтез (3R,4S)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Раствор 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (300 мг, 0,82 ммоль, получен на стадии 1 примера 3), (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (185 мг, 0,82 ммоль, пик 2, получен в примере В12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (533 мг, 1,64 ммоль), C-phos (45 мг, 0,98 ммоль, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (39 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18,

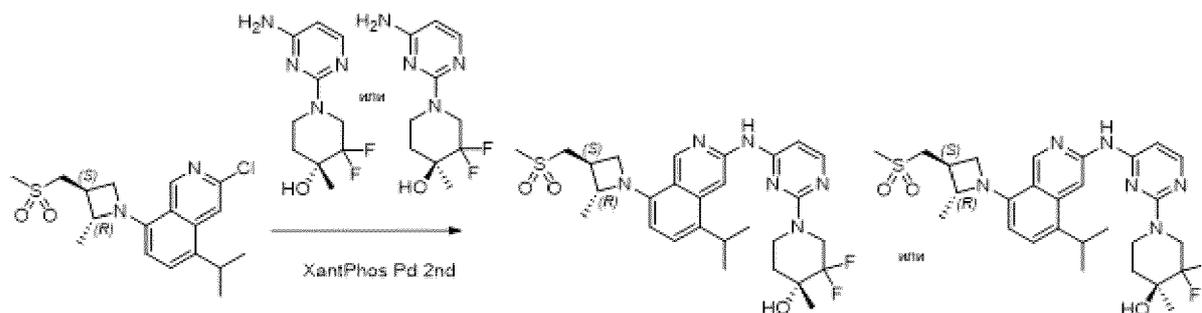
30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 35% В – 60% В в течение 7 мин; 254, 220 нм; с получением 260 мг (57%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Пример 7, соединение 63: Синтез N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:



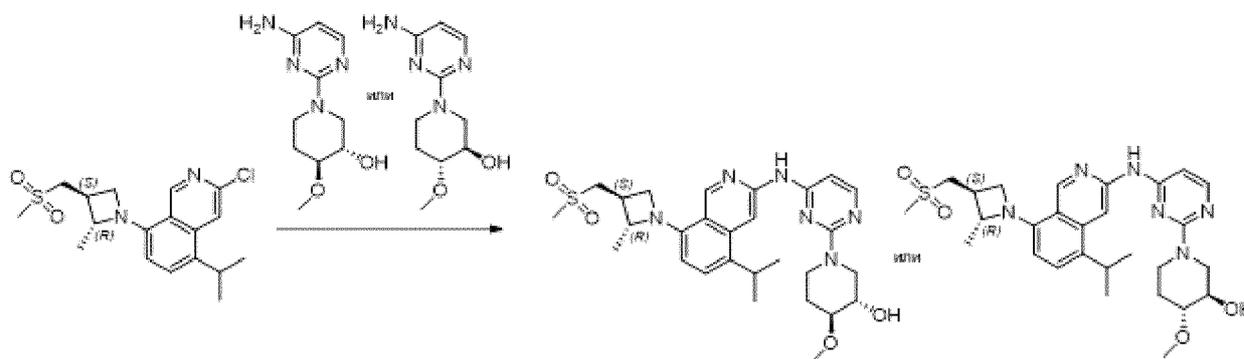
В корпусной реактор емкостью 8 мл, продуваемый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (30 мг, 0,085 ммоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 1), 2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-амин (19,24 мг, 0,085 ммоль, 1 эквив., получен в примере В32), BrettPhos Pd G3 (7,71 мг, 0,009 ммоль, 0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,40 мг, 0,170 ммоль, 2 эквив.) в диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=15:1) и дополнительно очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 30% В - 57% В в течение 9 мин; 254/210 нм; R<sub>t</sub>: 8,30 мин. Это приводило к получению 20 мг (43,4%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 8, соединение 211: Синтез (R)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола или (S)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (80 мг, 218 мкмоль, получен на стадии 1 примера 3), (4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола или (4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ола (53,2 мг, 218 мкмоль, пик 2, получен в примере В13), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Хантфос-хлорида палладия (1+) (38,7 мг, 43,6 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (142 мг, 436 мкмоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD,  $30 \times 150$  мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 35% В - 65 В% в течение 7 мин; 254/220 нм). Это приводило к получению 57 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

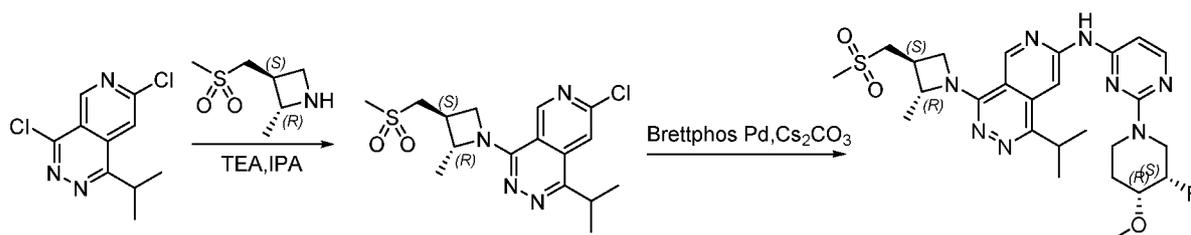
Пример 9, соединение 92: Синтез (3S,4S)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



В герметизированную пробирку емкостью 20 мл помещали 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин (100 мг, 272 мкмоль, получен на стадии 3 примера 3), *транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (60,9 мг, 272 мкмоль, пик 2, получен в примере В28), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Хантфос-хлорид палладия (1+) (36,2 мг, 40,8 мкмоль) и карбонат цезия (177

мг, 544 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 35% В - 51% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 64,8 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 10, соединение 150: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиридазин-7-амин:



Стадия 1: Синтез 7-хлор-1-изопропил-4-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиридазина:

К раствору 4,7-дихлор-1-(пропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиридазина (170 мг, 702 мкмоль, получен в примере С3) и ТЕА (141 мг, 1,4 ммоль) в IPA (3 мл) добавляли (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин (126 мг, 772 мкмоль, получен в примере А4). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (PE/EA=10:1). Это приводило к получению 100 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

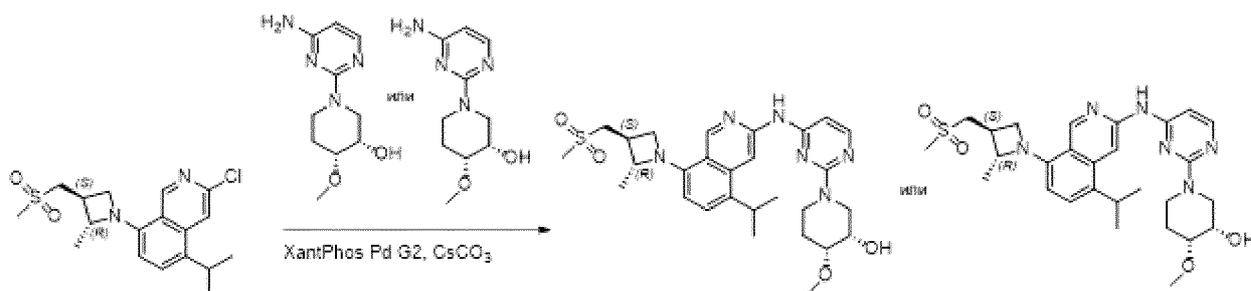
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=369 [M+1].

Стадия 2: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиридазин-7-амин:

Смесь (2R,3S)-1-[7-хлор-1-(пропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидина (100 мг, 271 мкмоль), 2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-амин (64 мг, 284 мкмоль, получен в примере В33), Brettphos Pd G3 (49 мг, 54,1 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 мг, 542 мкмоль) в диоксане перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь экстрагировали EA и водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Продукт очищали: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 35% В - 45 В% в течение 7

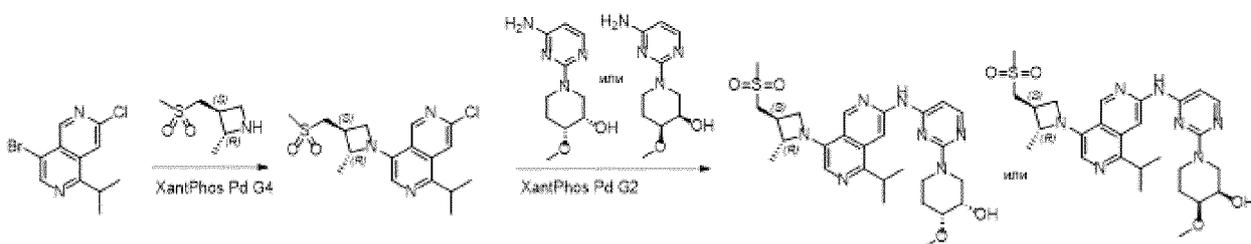
мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 20 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 11, соединение 93: Синтез (3S,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4S)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



В герметизированную пробирку емкостью 20 мл помещали 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин (100 мг, 272 мкмоль, получен на стадии 3 примера 3), *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (60,9 мг, 272 мкмоль, пик 1, получен в примере В10), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Xantphos-хлорид палладия (1+) (24,1 мг, 27,2 мкмоль) и карбонат цезия (177 мг, 544 мкмоль) в диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 35% В - 50% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 64 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 12, соединение 103: Синтез (3S,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4S)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез 7-хлор-1-изопропил-4-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридина:

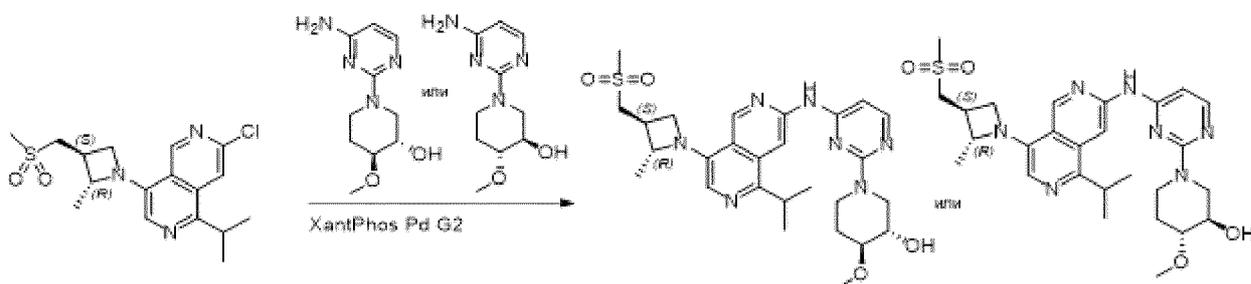
4-Бром-7-хлор-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин (200 мг, 700 мкмоль, получен в примере С2), (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин (114 мг, 700 мкмоль, получен в примере А4), XantPhos Pd G4 (66,4 мг, 70,0 мкмоль) и карбонат цезия (456 мг, 1,40 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем полученный раствор концентрировали в условиях вакуума и очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=368 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:

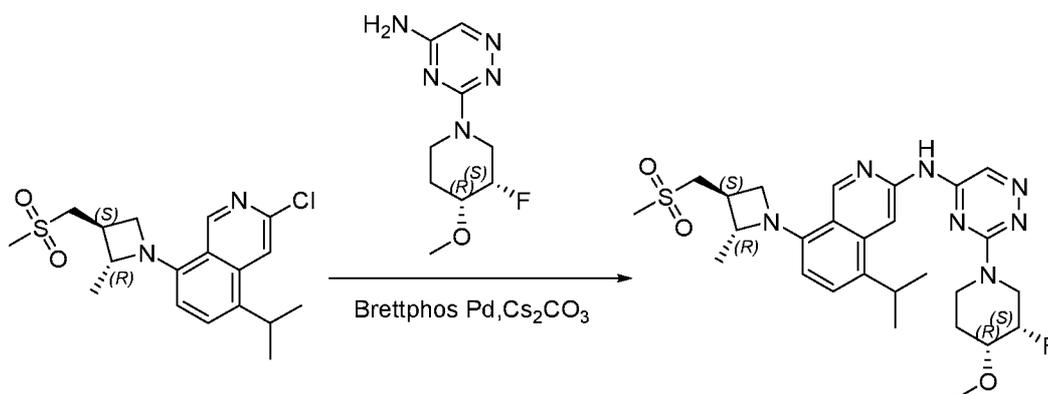
В герметизированную пробирку емкостью 20 мл помещали 7-хлор-4-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин (90 мг, 244 мкмоль), *cis*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (54,7 мг, 244 мкмоль, пик 1, получен в примере В10), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Хантфос-хлорид палладия (1+) (21,6 мг, 24,4 мкмоль) и карбонат цезия (158 мг, 488 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 30% В – 38% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 30 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 13, соединение 104: Синтез (3S,4S)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4R)-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



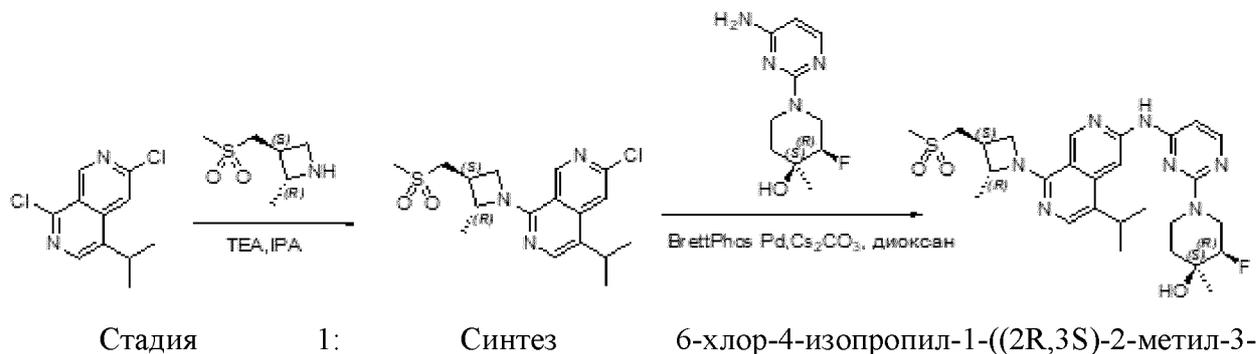
В герметизированную пробирку емкостью 20 мл помещали 7-хлор-4-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин (50 мг, 135 мкмоль, получен на стадии 1 примера 12) в диоксане (5 мл), *транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол (30,2 мг, 135 мкмоль, пик 1, получен в примере В28), источник палладия (11,9 мг, 13,5 мкмоль) и карбонат цезия (87,9 мг, 270 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 30% В - 40% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 30 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 14, соединение 134: Синтез N-(3-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)-азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин:



Смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (80 мг, 218 мкмоль, получен на стадии 1 примера 3), 3-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-амин (51,8 мг, 228 мкмоль, получен в примере В73), Brettphos Pd G3 (39,5 мг, 43,6 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142 мг, 436 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали и экстрагировали EA и водой. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 25% В - 50% В в течение 7 мин; 254/220 нм; Rt: 6,07 мин. Это приводило к получению 20 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 15, соединение 135: Синтез (3R,4S)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-4-изопропил-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридина:

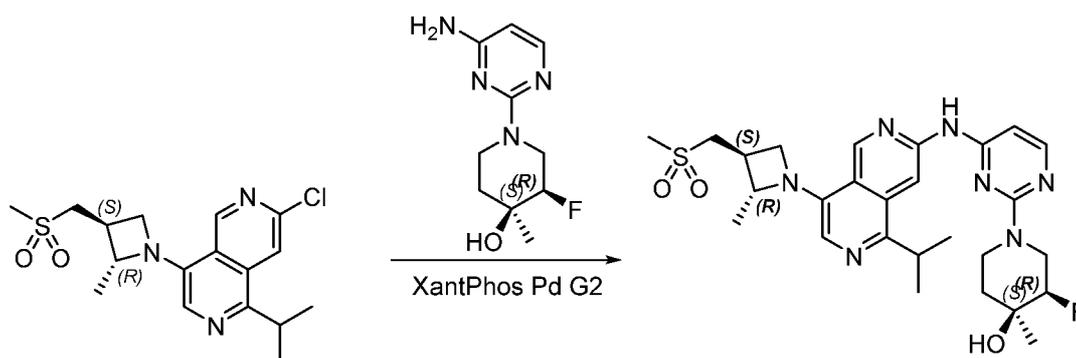
Смесь 1,6-дихлор-4-изопропил-2,7-нафтиридина (480 мг, 2,0 ммоль, получен в примере С1), (2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидина (320 мг, 2,0 ммоль, получен в примере А4) и ТЕА (400 мг, 4,0 ммоль) в IPA (2 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Растворитель удаляли очищали остаток методом флэш-хроматографии (20% EA в PE) с получением 280 мг 6-хлор-4-изопропил-1-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=368 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3R,4S)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:

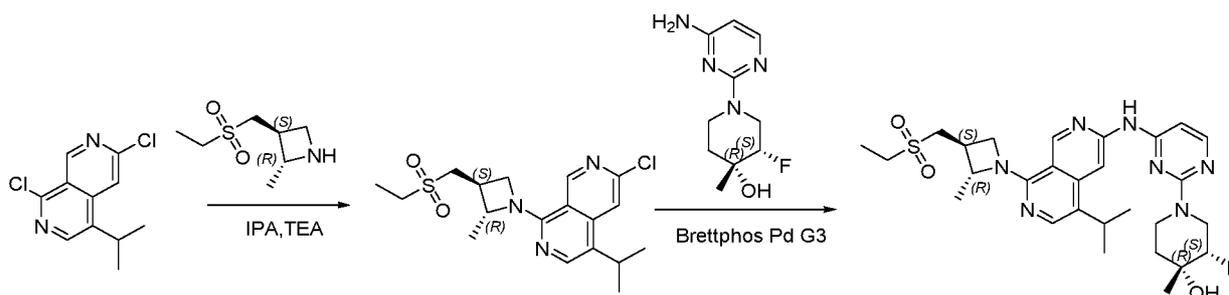
Смесь 6-хлор-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридина (100 мг, 271 мкмоль), (3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (61 мг, 271 мкмоль, пик 2, получен в примере В12), Brettphos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 мг, 542 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 33% В - 39% В в течение 9 мин; 254/220 нм; с получением указанного в заголовке соединения (57 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 16, соединение 136: Синтез (3R,4S)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Смесь 7-хлор-4-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридина (60 мг, 163 мкмоль, получен на стадии 1 примера 12), (3R,4S)-1-(4-аминопиридин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (36,8 мг, 163 мкмоль, пик 2, получен в примере B12), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Хантфос-хлорида палладия (1+) (14,4 мг, 16,3 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (106 мг, 326 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный раствор концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом препаративной ТСХ (DCM/MeOH=20:1). Неочищенный продукт дополнительно очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD,  $30 \times 150$  мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 33% В – 42% В в течение 7 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 20 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 17, соединение 190: Синтез (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропил-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиридин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-1-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-4-изопропил-2,7-нафтиридина:

Раствор (2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидина (300 мг, 1,69 ммоль, получен в примере A7), 1,6-дихлор-4-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридина (250 мг, 1,03 ммоль, получен в примере C1) и TEA (682 мг, 6,76 ммоль) в IPA (4 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток

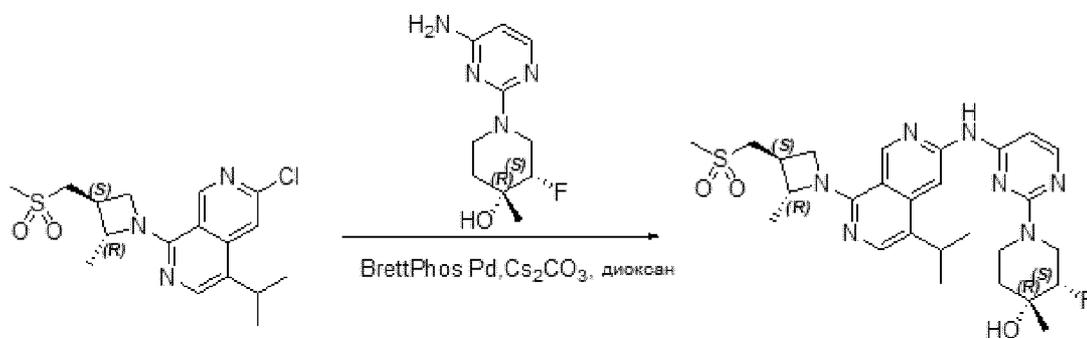
методом препаративной ТСХ (ЕА:РЕ=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=382 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропил-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:

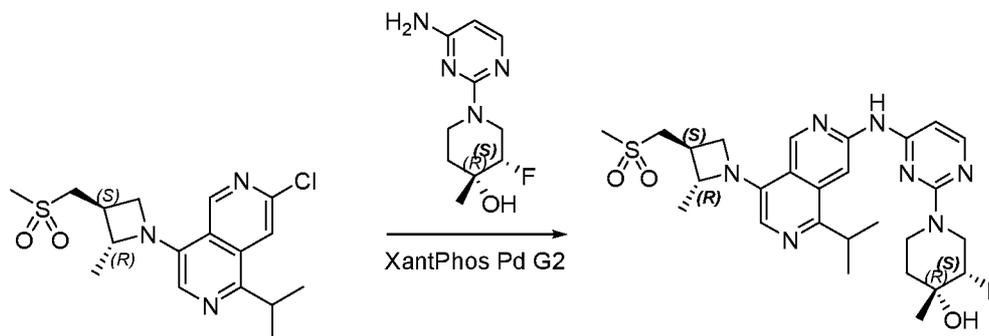
Смесь 6-хлор-1-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-4-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридина (100 мг, 261 мкмоль), (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (59 мг, 261 мкмоль, пик 1, получен в примере В12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 мг, 522 мкмоль) и Brettphos Pd G3 (23,6 мг, 26,1 мкмоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 43% В - 43% В в течение 9 мин; 254/220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (21,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 18, соединение 137: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



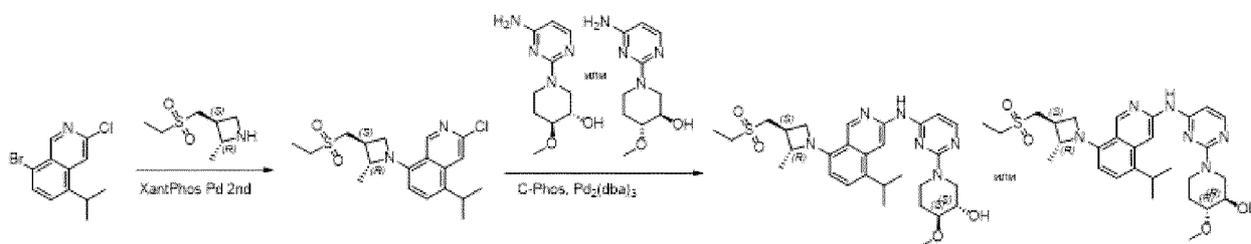
Смесь 6-хлор-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридина (100 мг, 271 мкмоль, получен на стадии 1 примера 15), (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (61 мг, 271 мкмоль, пик 1, получен в примере В12), Brettphos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 мг, 542 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 33% В - 38% В в течение 10 мин; 254/220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (70,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 19, соединение 138: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Смесь 7-хлор-4-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридина (50 мг, 135 мкмоль, получен на стадии 1 примера 12), (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (30,5 мг, 135 мкмоль, пик 1, получен в примере В12), 2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил-Хантфос-хлорида палладия (1+ (23,9 мг, 27,0 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (87,9 мг, 270 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный раствор концентрировали, и очищали остаток методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD,  $30 \times 150$  мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 37% В - 43% В в течение 7 мин; 254/220 нм). Это приводило к получению 20 мг указанного в заголовке соединения в виде желто-зеленого твердого вещества.

Пример 20, соединение 177: Синтез (3S,4S)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



Стадия 1: Синтез 3-хлор-8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолина:

Смесь 8-бром-3-хлор-5-(пропан-2-ил)изохинолина (200 мг, 702 мкмоль, получен в примере С4), (2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидина (149 мг, 842 мкмоль, получен в примере А7), Хантфос Pd G2 (62,3 мг, 70,2 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (458 мг, 1,40 ммоль)

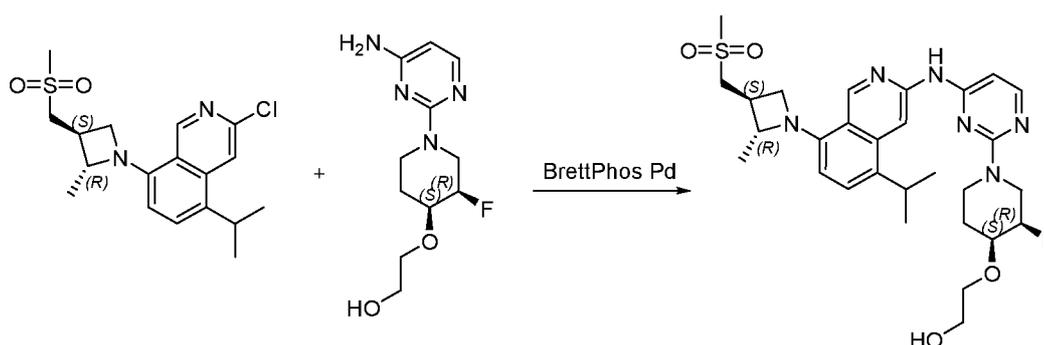
в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали, и очищали методом препаративной ТСХ (ЕА:РЕ=2:1) с получением продукта 160 мг в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=381 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4S)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:

Смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (80 мг, 210 мкмоль), *транс*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола (47 мг, 210 мкмоль, пик 1, получен в примере В28), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137 мг, 420 мкмоль), C-Phos (9,8 мг, 21 мкмоль, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12 мг, 10,5 мкмоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 40% В - 48% В в течение 7 мин; 254/220 нм) с получением 62 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

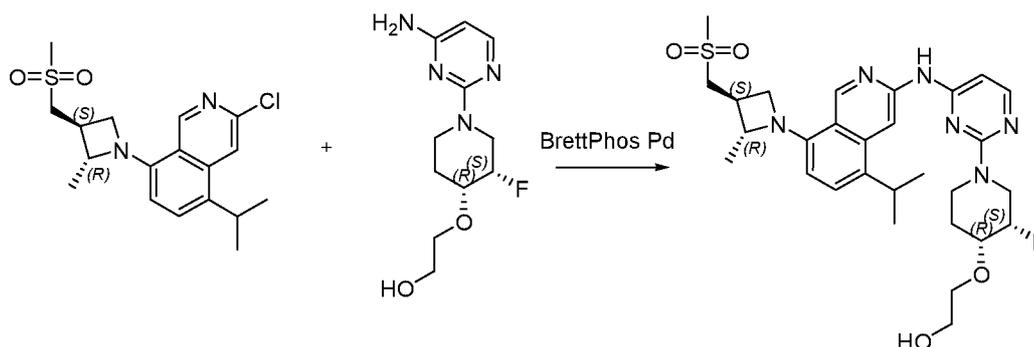
Пример 21, соединение 228: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола:



В корпусной реактор емкостью 8 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[[[(3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-ил]окси]этанол (50 мг, 0,195 ммоль, 1 эквив., получен в примере В51), 3-хлор-5-изопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин (71,58 мг, 0,195 ммоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 3), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127,53 мг, 0,390 ммоль, 2 эквив.) и Brettphos Pd G3 (17,69 мг, 0,020 ммоль, 0,1 эквив.) в диоксане (3 мл). Полученный раствор

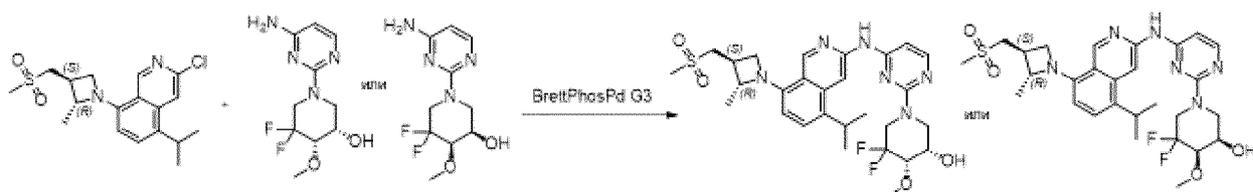
перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 63% В - 67% В в течение 11 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 20 мг (17,47%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 22, соединение 229: Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола:



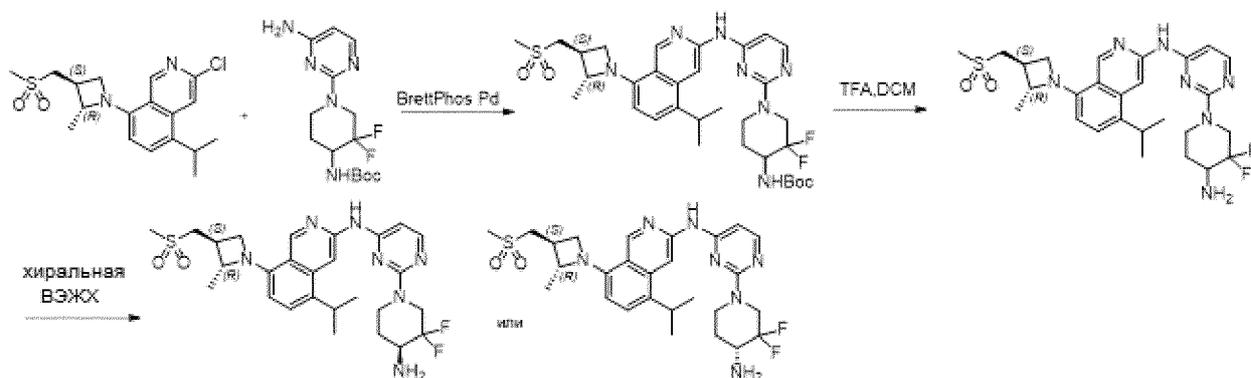
В корпусной реактор емкостью 8 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[[[(3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-ил]окси]этанол (50,00 мг, 0,195 ммоль, 1 эквив., получен в примере В52), 3-хлор-5-изопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин (71,58 мг, 0,195 ммоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 3), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127,53 мг, 0,390 ммоль, 2 эквив.) и Brettphos Pd G3 (17,69 мг, 0,020 ммоль, 0,1 эквив.) в диоксане (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 63% В - 66% В в течение 11 мин; 254/220 нм. Это приводило к получению 10 мг (8,74%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 23, соединение 232: Синтез (3S,4S)-5,5-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола или (3R,4R)-5,5-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



Смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (69,7 мг, 190 мкмоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 3), *цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола (49,4 мг, 190 мкмоль, 1 эквив., пик 2, получен в примере В54), BrettPhos Pd G3 (17,1 мг, 19,0 мкмоль, 0,1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 мг, 380 мкмоль, 2 эквив.) в диоксане (2 мл) нагревали до 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали, остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 41% В - 61% В в течение 7 мин; 254/220 нм; с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 44,64%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 24, соединение 152: Синтез N-(2-((R)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин или N-(2-((S)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамата:

В корпусной реактор емкостью 8 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали *трет*-бутил-N-[1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил]карбамат (100 мг, 0,304 ммоль, 1 эквив., получен в примере В57), 3-хлор-5-изопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин (111,40 мг, 0,304 ммоль, 1 эквив., получен на стадии 1 примера 3), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

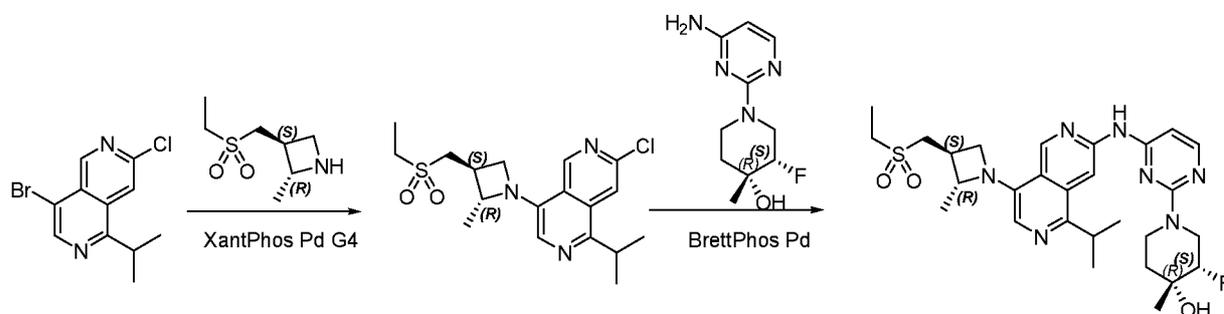
(198,47 мг, 0,607 ммоль, 2 эквив.) и Brettphos Pd G3 (27,52 мг, 0,030 ммоль, 0,1 эквив.) в диоксане (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Смесь концентрировали и очищали остаток методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM). Это приводило к получению 100 мг (49,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=660 [M+1].

Стадия 2: Синтез N-(2-((R)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин:

Раствор *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-[4-([5-изопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (150 мг, 0,227 ммоль, 1 эквив.) в DCM (5,00 мл)/TFA (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали остаток методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением 80 мг (62,9%) N-[2-(4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-5-изопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин в виде красного масла, которое дополнительно разделяли методом хиральной ВЭЖХ с получением N-(2-((R)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин или N-(2-((S)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (пик 2, 10 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Пример 25, соединение 194: Синтез (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропил-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 7-хлор-4-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-1-изопропил-2,6-нафтиридина:

Смесь 4-бром-7-хлор-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридина (150 мг, 525 мкмоль, получен в примере C2), (2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидина (111 мг, 630

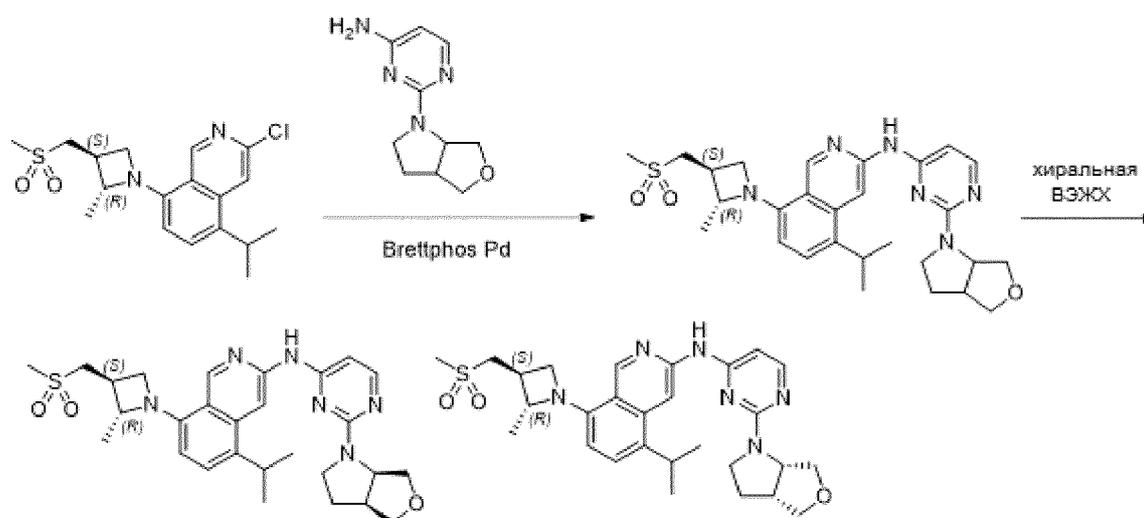
мкмоль, получен в примере А7), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (399 мг, 1,04 ммоль) и Xantphos Pd G4 (83,9 мг, 52,5 мкмоль) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 85,0%) в виде желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=382 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропил-2,6-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола:

Смесь 7-хлор-4-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридина (75 мг, 196 мкмоль), (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ола (44,3 мг, 196 мкмоль, пик 1, получен в примере В12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 мг, 392 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (17,7 мг, 19,6 мкмоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=10:1), а затем методом препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения (41,3 мг, 36,8%) в виде желтого твердого вещества.

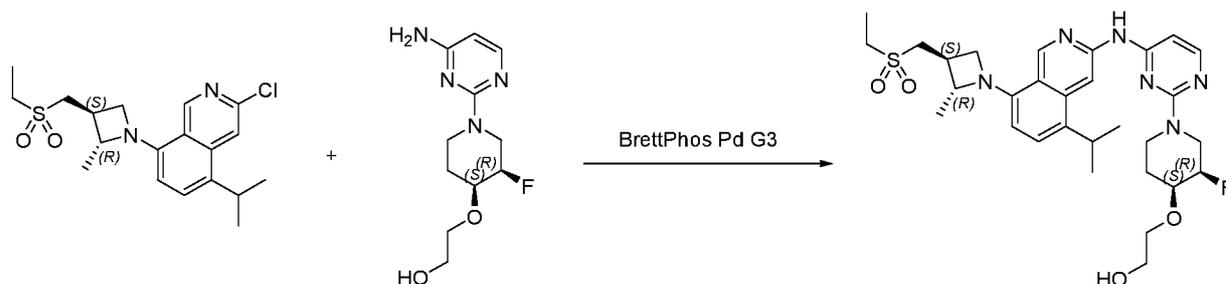
Пример 26, соединение 40: Синтез N-(2-((3aR,6aS)-гексагидрофуоро[3,4-b]пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин и его диастереоизомера:



В герметизированной пробирке емкостью 20 мл смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (200 мг, 545 мкмоль, получен на стадии 1 примера 3), 2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-

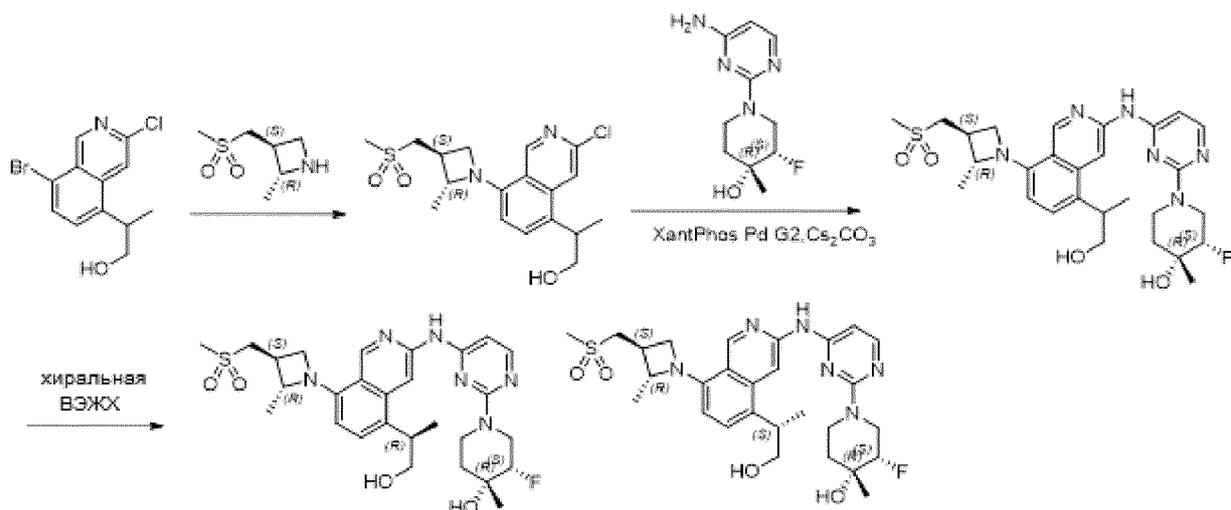
ил}пиримидин-4-амин (112 мг, 545 мкмоль, получен в примере В61), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (355 мг, 1,09 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (49,4 мг, 54,5 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 5 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=10:1), а затем методом препаративной ВЭЖХ, с получением N-(2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил}пиримидин-4-ил)-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин (190 мг, 65,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. Продукт разделяли методом хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (пик 1) и его диастереоизомера в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 27, соединение 243: Синтез 2-((3R,4S)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:



В герметизированной пробирке емкостью 8 мл смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (90 мг, 236 мкмоль, получен на стадии 1 примера 20), 2-[[3-(3R,4S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-ил]окси]этан-1-ола (60,4 мг, 236 мкмоль, получен в примере В51), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 мг, 472 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (21,4 мг, 23,6 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=10:1), а затем методом препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения (39,5 мг, 28,0%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 28, соединение 199: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола или (3S,4R)-3-фтор-1-(4-((5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:



Стадия 1: Синтез 2-(3-хлор-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-5-ил)пропан-1-ола:

К раствору 2-(8-бром-3-хлоризохинолин-5-ил)пропан-1-ола (300 мг, 0,9980 ммоль, получен в примере С5) в 1,4-диоксане добавляли (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидина (162 мг, 0,998 ммоль, получен в примере А4),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (648 мг, 1,99 ммоль) и BINAP Pd G3 (93 мг, 0,0998 ммоль). Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали ЕА. Органический слой концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM). Это приводило к получению 270 мг (70,6%) 2-{3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-5-ил}пропан-1-ола в виде желтого твердого вещества.

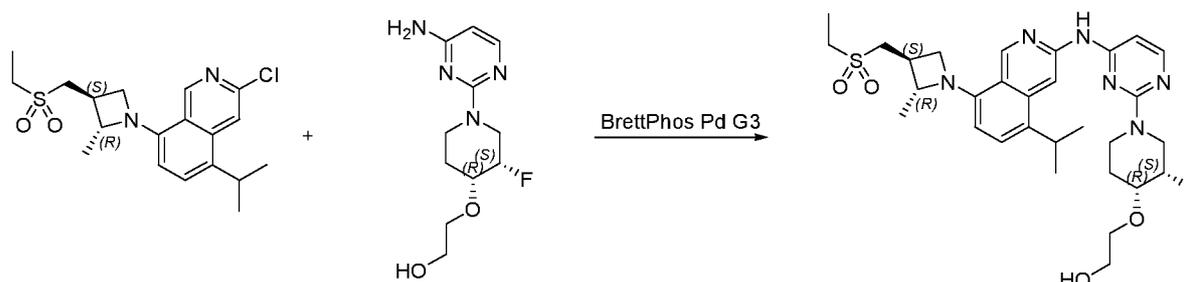
Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=383 [M+1].

Стадия 2: Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола:

К раствору 2-{3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-5-ил}пропан-1-ола (220 мг, 0,5745 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли (3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол (129 мг, 0,5745 ммоль, пик 1, получен в примере В12),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (371 мг, 1,14 ммоль) и XantPhos Pd G2 (25,5 мг, 0,02872 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали ЕА. Полученную смесь промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в условиях вакуума. Это приводило к получению 200 мг (60,7%) (3S,4R)-3-фтор-1-(4-{[5-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил]амино}пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола в виде желтого твердого вещества,

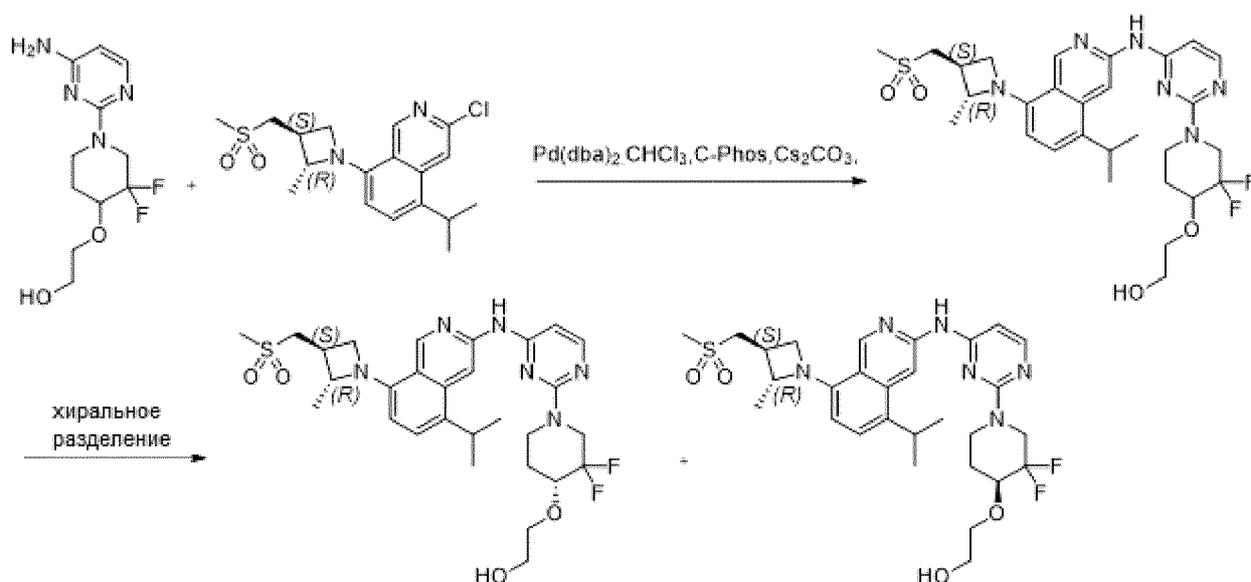
которое дополнительно разделяли методом хиральной ВЭЖХ с получением (3S,4R)-3-фтор-1-(4-(5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола и (3S,4R)-3-фтор-1-(4-((5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ола (пик 1, 70 мг) в виде желтого твердого вещества.

Пример 29, соединение 244: Синтез 2-((3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(этилсульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-илокси)этанола:



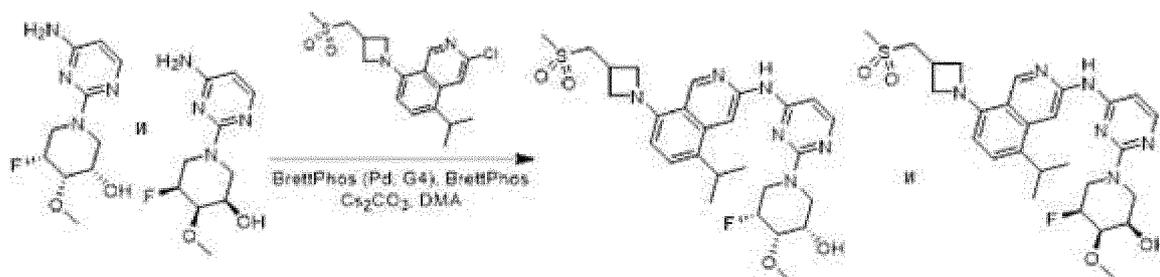
В герметизированной пробирке емкостью 8 мл смесь 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (90 мг, 236 мкмоль, получен на стадии 1 примера 20), 2-{[(3S,4R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ола (60,4 мг, 236 мкмоль, получен в примере B52),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (153 мг, 472 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (21,4 мг, 23,6 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=20:1), а затем методом препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения (50,4 мг, 35,7%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 30, соединения 251 и 252: Синтез 2-((R)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола и 2-((S)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола:



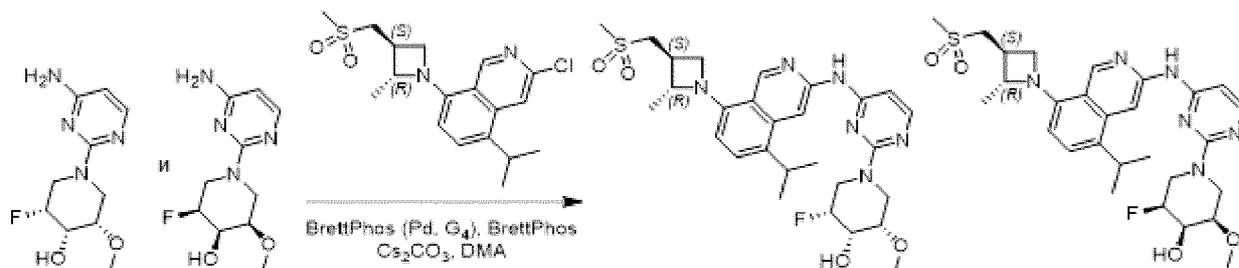
В герметизированную пробирку емкостью 40 мл помещали 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин (900 мг, 2,45 ммоль, получен на стадии 1 примера 3) в диоксане (10 мл), добавляли *rac*-2-{[1-(4-аминопиридин-2-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол (671 мг, 2,45 ммоль, получен в примере В69),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,59 г, 4,90 ммоль) и C-Phos (427 мг, 980 мкмоль, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил) и  $\text{Pd}(\text{dba})_2 \cdot \text{CHCl}_3$  (1,01 г, 980 мкмоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный раствор перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли ЕА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на флэш-колонке Silica-CS ( $\text{DCM}:\text{MeOH}=1:0 - 10:1$ ), и это приводило к получению 1 г (67,5%) 2-({3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этан-1-ола в виде желтого твердого вещества, которое дополнительно разделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 400 мг (40%) 2-((R)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола или 2-((S)-3,3-дифтор-1-(4-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-иламино)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)этанола в виде желтого твердого вещества.

Пример 31, соединение 146: Синтез (3S,4S,5R)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола и (3R,4R,5S)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (5,10 мг, 14,5 мкмоль, 1 эквив.), (3*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ол и (3*R*,4*R*,5*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ол (3,5 мг, 14,5 мкмоль, 1 эквив.), BrettPhos (Pd, G4) (1,33 мг, 1,44 мкмоль, 0,100 эквив.), BrettPhos (1,55 мг, 2,89 мкмоль, 0,20 эквив.), KOAc (7,09 мг, 72,2 мкмоль, 5,00 эквив.) и диоксан (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: вода (10 мМ FА) и АСN (14,0% АСN - 44,0% в течение 10 мин); УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 1,6 мг (19%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

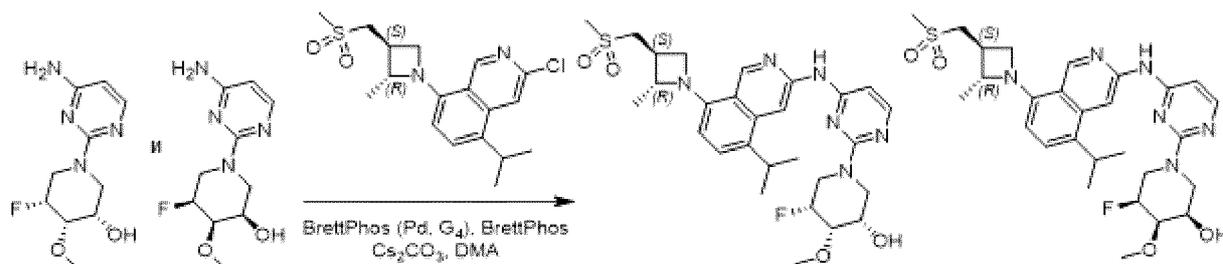
Пример 32, соединение 200: Синтез (3*R*,4*S*,5*S*)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2*R*,3*S*)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ола и (3*S*,4*R*,5*R*)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2*R*,3*S*)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ола:



В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 3-хлор-5-изопропил-8-[(2*R*,3*S*)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (7,57 мг, 20,6 мкмоль, 1 эквив.), (3*R*,4*S*,5*S*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ол и (3*S*,4*R*,5*R*)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ол (5,00 мг, 20,6 мкмоль, 1 эквив.), BrettPhos (Pd, G4) (1,90 мг, 2,06 мкмоль, 0,100 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,4 мг, 41,3 мкмоль, 2 эквив.), BrettPhos (2,22 мг, 4,13 мкмоль, 0,200 эквив.) и DMA (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ:

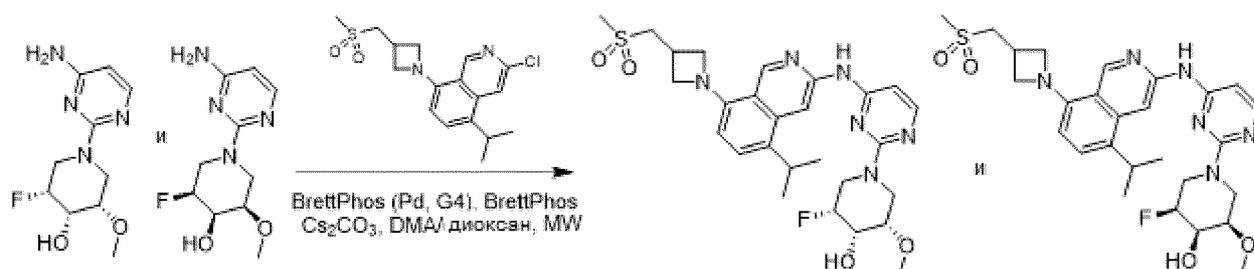
подвижная фаза; вода (10 mM FA) и ACN (17,0% ACN - 47,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 2,8 мг (24%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 33, соединение 198: Синтез рацемата (3R,4R,5S)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола и (3S,4S,5R)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ола:



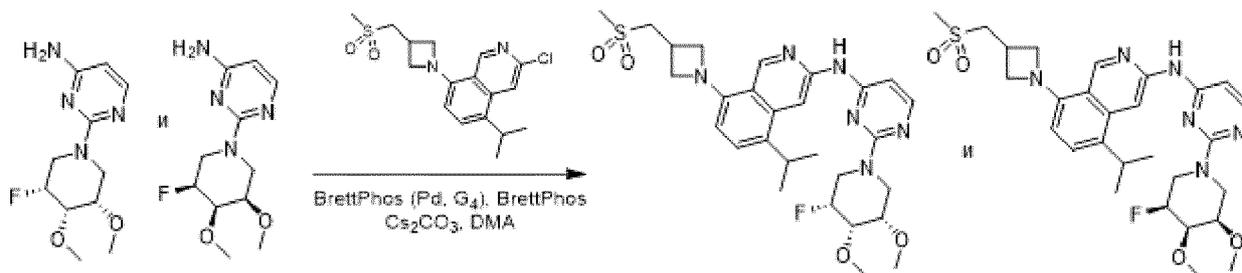
В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали (3R,4R,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ол и (3S,4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-4-метоксипиперидин-3-ол (21,0 мг, 86,7 мкмоль, 1 эквив.), 3-хлор-5-изопропил-8-[(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (31,8 мг, 86,7 мкмоль, 1 эквив.), BrettPhos (Pd, G4) (7,98 мг, 8,67 мкмоль, 0,1 эквив.), BrettPhos (9,31 мг, 17,3 мкмоль, 0,2 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,5 мг, 173 мкмоль, 2 эквив.) и DMA (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ; подвижная фаза: вода (10 mM FA) и ACN (20,0% ACN - 50,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 23 мг (46%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 34, соединение 147: Синтез рацемата (3S,4R,5R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ола и (3R,4S,5S)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ола:



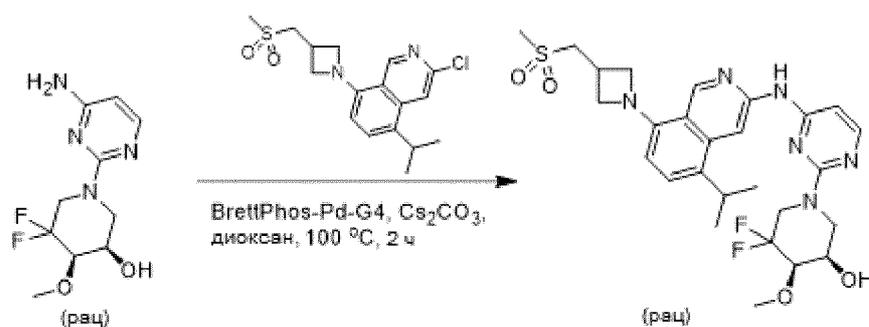
В пробирку для микроволновой обработки емкостью 10 мл помещали (3S,4R,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ол (32,0 мг, 132 мкмоль, 1 эквив.), 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (46,6 мг, 132 мкмоль, 1 эквив.), BrettPhos (Pd, G4) (12,2 мг, 13,2 мкмоль, 0,1 эквив.), BrettPhos (14,2 мг, 26,4 мкмоль, 0,2 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86,1 мг, 264 мкмоль, 2 эквив.), DMA (0,7 мл) и диоксан (0,7 мл). Полученный раствор перемешивали при 110°C в течение 2 ч в условиях микроволновой обработки. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (16,0% ACN - 46,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 20 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 35, соединение 201: Синтез (3R,4S,5S)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ола и (3S,4R,5R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метокси пиперидин-4-ола:



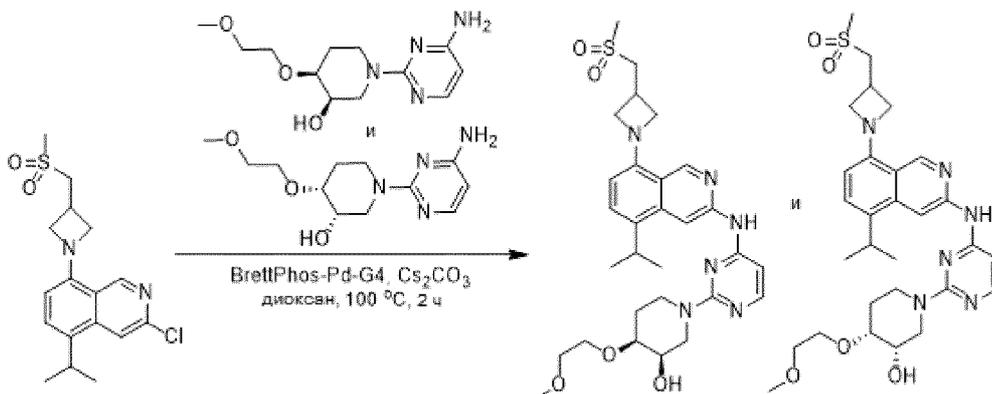
В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(2R,3S)-2-метил-3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин (7,57 мг, 20,6 мкмоль, 1 эквив.), (3R,4S,5S)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-3-фтор-5-метоксипиперидин-4-ол (5,00 мг, 20,6 мкмоль, 1 эквив.), BrettPhos (Pd, G4) (1,90 мг, 2,06 мкмоль, 0,10 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,5 мг, 41,3 мкмоль, 2 эквив.), BrettPhos (2,22 мг, 4,13 мкмоль, 0,200 эквив.) и DMA (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: вода (10 mM FA) и ACN (17,0% ACN - 47,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. Это приводило к получению 2,8 мг (24%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 36, соединение 218: Синтез *rac*-5,5-дифтор-1-[4-[[5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ола:



К раствору 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолина (20,3 мг, 57,6 мкмоль, 1,50 эквив.), *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ола (10,0 мг, 38,4 мкмоль, 1 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (37,5 мг, 115 мкмоль) в диоксане (1 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли BrettPhos (Pd, G4) (3,54 мг, 3,84 мкмоль, 0,1 эквив.), смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge  $150 \times 25$  мм  $\times$  5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; В%: 26%-59%, 11 мин]. Это приводило к получению 20 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

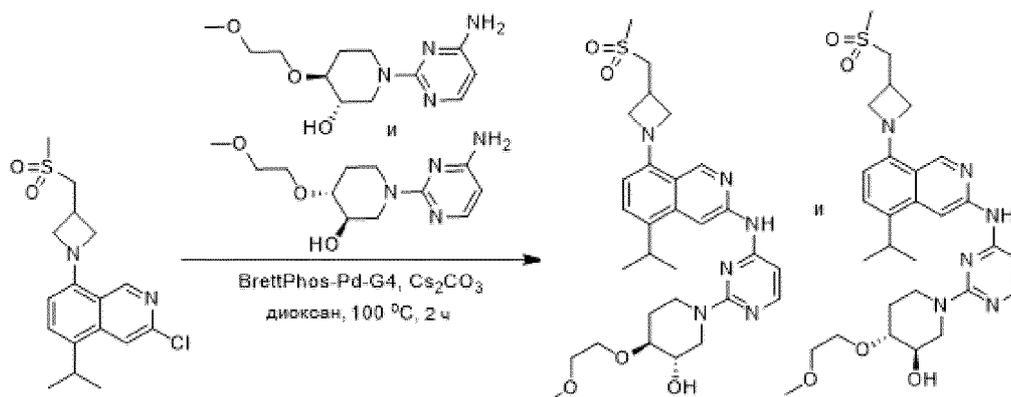
Пример 37, соединение 226: Синтез (3R,4S)-1-[4-[[5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола и (3S,4R)-1-[4-[[5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола:



К раствору 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолина (6,58 мг, 18,6 мкмоль, 1 эквив.), *рац-цис*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола (пример В78, 5,00 мг, 18,6 мкмоль, 1 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18,2 мг, 55,9 мкмоль, 3 эквив.) в диоксане (0,5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли BrettPhos (Pd, G4) (1,72 мг, 1,86 мкмоль, 0,100 эквив.), смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ТСХ (DCM:MeOH=10:1) и препаративной ВЭЖХ [колонка:

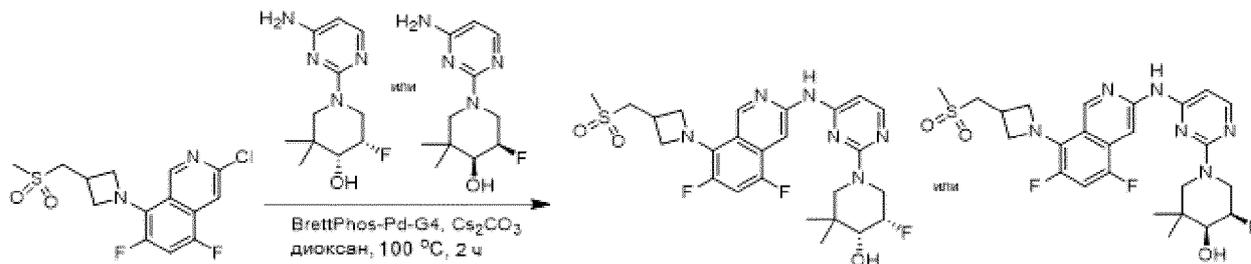
Xtimate C18, 150×40 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ACN]; В%: 28% - 58%, 10 мин]. Это приводило к получению 2,0 мг (18%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 38, соединение 227: (3S,4S)-1-[4-[[5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола или (3R,4R)-1-[4-[[5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола:



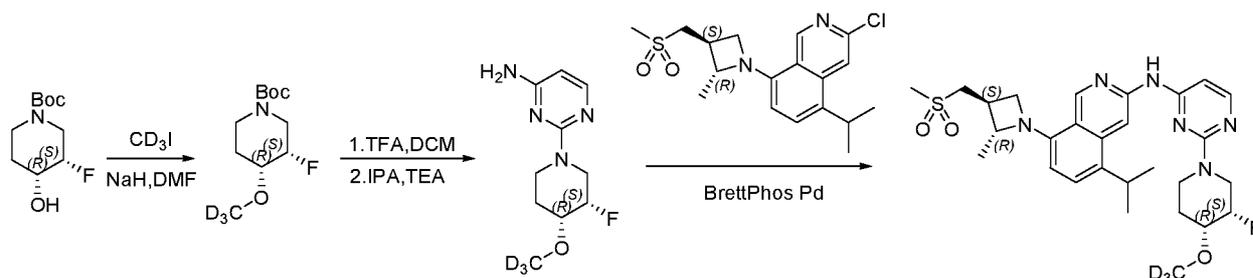
К раствору 3-хлор-5-изопропил-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолина (13,1 мг, 37,2 мкмоль, 1 эквив.), *рац-(транс)*-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ола (пример В79, 10,0 мг, 37,2 мкмоль, 1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,4 мг, 111 мкмоль, 3 эквив.) в диоксане (0,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли BrettPhos (Pd, G4) (3,43 мг, 3,73 мкмоль, 0,1 эквив.), смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 6,5 мг (26%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 39, соединение 86: Синтез (4S,5R)-1-[4-[[5,7-дифтор-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола или (4R,5S)-1-[4-[[5,7-дифтор-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола:



К раствору 3-хлор-5,7-дифтор-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолина (5,00 мг, 14,4 мкмоль, 1 эквив.), (4S,5R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола или (4R,5S)-1-[4-[[5,7-дифтор-8-[3-(метилсульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-изохинолил]амино]пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ола (пик 2, получен в примере В11, 4,16 мг, 17,3 мкмоль, 1,20 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,1 мг, 43,2 мкмоль, 3 эквив.) в диоксане (0,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли BrettPhos (Pd, G4) (1,33 мг, 1,44 мкмоль, 0,1 эквив.), смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EA (10 мл), фильтровали через тонкий слой силикагеля, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин]. Это приводило к получению 2,3 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 40, соединение 282: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)-азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (1000,00 мг, 4,561 ммоль, 1,00 эквив.) (Pharmablock) в DMF (20 мл) при 0°C добавляли NaH (218,90 мг, 9,122 ммоль, 2 эквив.). После перемешивания в течение 20 минут добавляли CD<sub>3</sub>I (3305,67 мг, 22,804 ммоль, 5 эквив.), и перемешивали полученный раствор в течение 12 ч при к.т. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EA. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением 1000 мг продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин:

К *трет*-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилату (1000,00 мг, 4,232 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток растворяли в IPA (20 мл), а затем добавляли 2-хлорпиримидин-4-амин (480 мг, 3,60 ммоль) и TEA

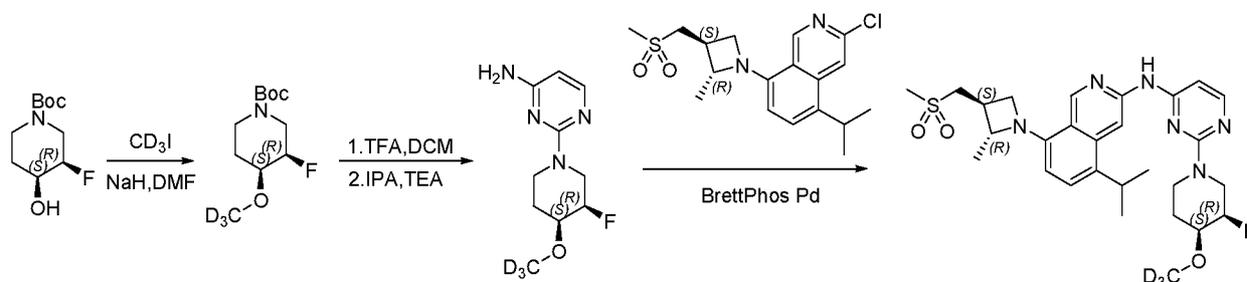
(2229,10 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (5% MeOH в EA) с получением 500 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=230 [M+1].

Стадия 3: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:

Смесь Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1421,09 мг, 4,362 ммоль, 2 эквив.), 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (500,00 мг, 2,181 ммоль, 1,00 эквив.), 2-((3S,4R)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (340 мг, 1,48 ммоль) и Brettphos Pd (197,69 мг, 0,218 ммоль, 0,1 эквив.) в диоксане (10 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли EA (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 250 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 41, соединение 283: Синтез N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилата:

К *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (1000 мг, 4,56 ммоль) в DMF (20 мл, 22,6 ммоль) при 0°C добавляли NaH (218 мг, 9,08 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли CD<sub>3</sub>I (3,30 г, 22,8 ммоль), и перемешивали раствор при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл воды, экстрагировали EA, промывали солевым раствором и концентрировали. Это приводило к получению 1140 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Синтез 2-((3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина:

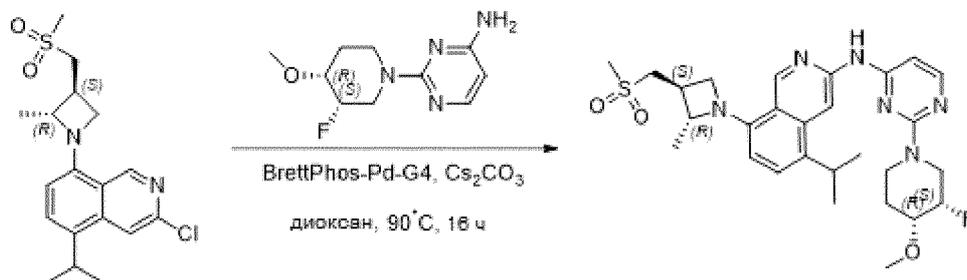
К *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-карбоксилату (1140 мг, 4,82 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток растворяли в IPA (20 мл), а затем 2-chloropyrimidin-4- (496 мг, 3,83 ммоль) и TEA (0,6 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (5% MeOH в EA) с получением 425 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХ/МС: (ES, m/z)=230 [M+1].

Стадия 3: Синтез N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:

Смесь Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 мг, 0,9768 ммоль), 3-хлор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолина (543 мг, 1,47 ммоль), 2-[(3R,4S)-3-fluoro- (340 мг, 1,48 ммоль) и Brettphos Pd (134 мг, 0,1480 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли EA (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 327,1 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

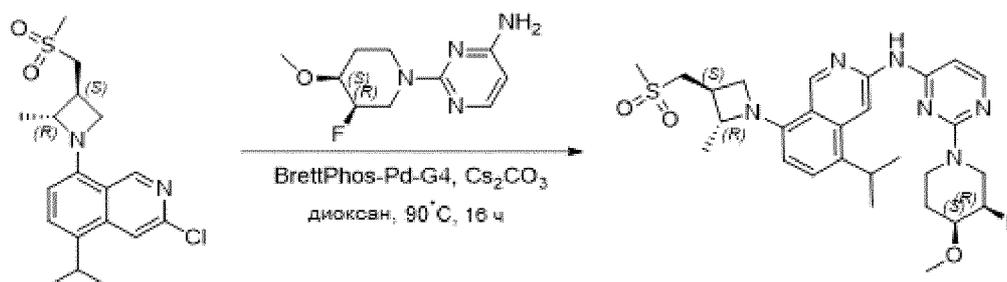
Пример 42, соединение 122: Синтез N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)-азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина:



К раствору 2-((3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (18,50 мг, 0,082 ммоль, 1 эквив., получен в примере В33), 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина (30 мг, 0,082 ммоль, 1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,3 мг, 0,164 ммоль, 2 эквив.) в 1,4-диоксане (0,82 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли предкатализатор BrettPhos (IV поколения) (3,76 мг, 4,09 мкмоль, 0,05 эквив.), смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях

вакуума. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (0-60% ацетонитрил в воде с 0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и нейтрализовывали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия, а затем экстрагировали 10% MeOH/DCM (5 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 17,4 мг указанного в заголовке соединения (38%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 43, соединение 123: Синтез N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин:



К раствору 2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин (18,5 мг, 0,082 ммоль, 1 эквив., получен в примере В32), 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина (30 мг, 0,082 ммоль, 1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,3 мг, 0,164 ммоль, 2 эквив.) в 1,4-диоксане (0,82 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли предкатализатор BrettPhos (IV поколения) (3,76 мг, 4,09 мкмоль, 0,05 эквив.), смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (0-60% ацетонитрил в воде с 0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и нейтрализовывали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия, а затем экстрагировали 10% MeOH/DCM (5 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 20,4 мг указанного в заголовке соединения (45%) в виде желтого твердого вещества.

Условия проведения хиральной хроматографии:

А. колонка: AD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel); подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% аммиак в метаноле)=60/40; скорость потока: 80 г/мин.

В. колонка: CHIRALPAK IC-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин.

С. колонка: Chiral-IC, 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA (0,1% DEA), градиент (V%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; скорость потока: 4,0 мл/мин.

D. колонка: CHIRALPAK IG-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA):EtOH=70:30; скорость потока: 1,0 мл/мин.

E. колонка: CHIRALPAK AD-3, 3×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,1% DEA), 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; скорость потока: 2 мл/мин.

F. колонка: CHIRALPAK IE-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):IPA=70:30; скорость потока: 1,0 мл/мин.

G. колонка: Reg AD, размер колонки: 0,46×10 см; 5 мкм; подвижная фаза A: Hex (0,1% DEA), подвижная фаза B: Hex (0,1% FA), подвижная фаза C: EtOH, подвижная фаза D: IPA; скорость потока: 1,0 мл/мин.

H. колонка: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1% DEA): EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин.

I. колонка: Lux Cellulose-4, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: Hex (8 мМ NH<sub>3</sub>):MeOH:MeOH=40:30:30; скорость потока: 1,0 мл/мин.

J. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IA (0,46×15 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/EtOH (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин.

K. колонка: CHIRALPAK IA-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=5:1)(0,1% DEA):IPA=80:20; скорость потока: 1,0 мл/мин.

L. колонка: CHIRALPAK ID-3, 0,46×5 см; 3 мкм; (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):MeOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин.

M. колонка: CHIRALPAK IF-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=1:1)(0,1% DEA):EtOH=92:8; скорость потока: 1,5 мл/мин.

N. колонка: CHIRAL Cellulose-SJ, 4,6×150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4,0 мл/мин.

O. для промежуточного соединения: колонка: Chiral-ND, 3,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4,0 мл/мин.

P. колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA]; B%: 60%-60%, 3,5 мин; 30 мин.

Q. колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-MeOH]; B%: 60%-60%, 4,4 мин; 25 мин.

R. колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-MeOH]; B%: 60%-60%, 2,2 мин.

S. колонка: Cellucoat, 50×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, подвижная фаза: фаза A=CO<sub>2</sub> и фаза B=MeOH+ACN (0,05% DEA); градиентное элюирование: 60% MeOH + ACN

(0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; температура колонки: 35°C; обратное давление: 100 бар.

T. колонка: CHIRALPAK IF-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA):MeOH=93:7; скорость потока: 1,0 мл/мин.

U. колонка: CHIRALPAK IF-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA):MeOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин.

V. колонка: CHIRALPAK IF-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):IPA=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин.

W. CHIRALPAK IF-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA):MeOH=93:7; скорость потока: 1,0 мл/мин

X. CHIRALPAK IF-3; размер: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):EtOH=70:30; скорость потока: 1,0 мл/мин.

Y. колонка: CHIRALPAK IE-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):IPA=90:10; скорость потока: 1,0 мл/мин.

Z. колонка: CHIRALPAK IC-3, 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: (Hex:DCM=3:1)(0,1% DEA):EtOH=80:20; скорость потока: 1,0 мл/мин

AA. колонка: Chiralpak IG-3, 50×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза A=CO<sub>2</sub>, и фаза B=MeOH+ACN (0,05% DEA); градиентное элюирование: 60% MeOH+ACN (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; температура колонки: 35°C; обратное давление: 100 бар.

BB. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1% DEA):IPA=70:30; скорость потока: 1,0 мл/мин; скорость потока: 1000 мл/мин.

DD. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IC-3, 3×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: , подвижная фаза B: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин.

EE. для стадии промежуточного соединения: колонка: EnantioPak-A1-5(02), 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO<sub>2</sub>: 60, подвижная фаза B: EtOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин.

FF. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK AD-3, 3×100 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; обратное давление (фунт./кв.дюйм): 1500; скорость потока: 2 мл/мин.

GG. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK AD-3, 3×100 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин,

удерживание в течение 2,0 мин при 50%; обратное давление (фунт./кв.дюйм): 1500; скорость потока: 2 мл/мин.

НН. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: EtOH (8 мМ NH<sub>3</sub>·MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 25% В; 254 нм; вводимый объем: 0,8 мл.

П. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IA (4,6×150 мм, 5 мкм); растворитель: CO<sub>2</sub>/10% MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин.

П. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IA (4,6×150 мм, 5 мкм); растворитель: CO<sub>2</sub>/10% MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин.

КК. для стадии промежуточного соединения: колонка: Lux 3 μm Cellulose-4, 4,6×100 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA).

ЛЛ. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: EtOH (8 мМ NH<sub>3</sub>·MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 25% В.

ММ. для стадии промежуточного соединения: колонка: CHIRALPAK IA (4,6×150 мм, 5 мкм); соразтворитель: MeOH (0,1% DEA), % соразтворителя: 10%; скорость потока: (мл/мин): 4.

НН. для стадии промежуточного соединения: Phenomenex Lux 5μ Cellulose-3, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>: 50, подвижная фаза В: MeOH (0,1% DEA): 50; скорость потока: 170 мл/мин; 220 нм.

ОО. для стадии промежуточного соединения: CHIRAL Cellulose-SJ (4,6×150 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 4 г/мин.

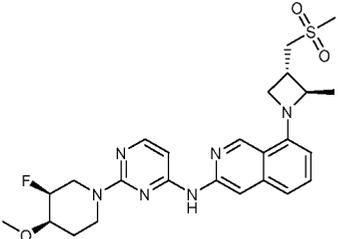
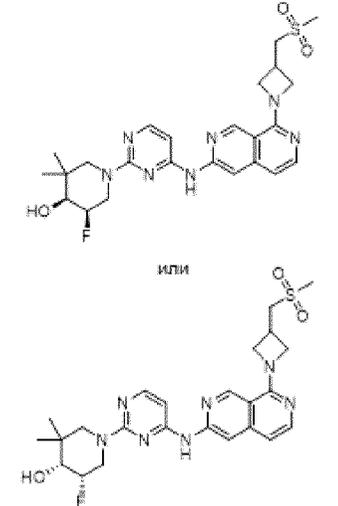
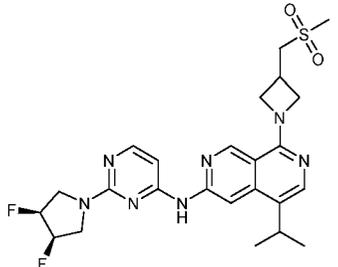
РР. для стадии промежуточного соединения: CHIRALCEL OJ-3, 4,6×50 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): 10% - 50% в течение 4,0 мин, удерживание в течение 2,0 мин при 50%; обратное давление (фунт./кв.дюйм): 1500.

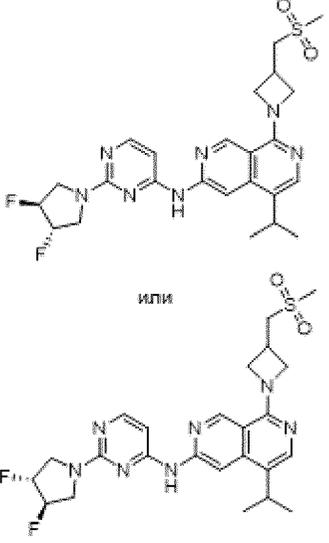
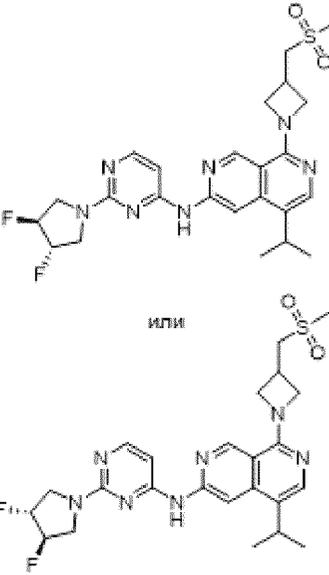
QQ. для стадии промежуточного соединения (аминопиримидин, по аналогии с примером В54): колонка: CHIRALPAK IA-3; размер: 3,0×100 мм, 3 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин.

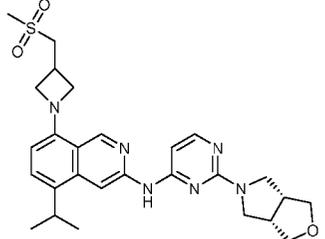
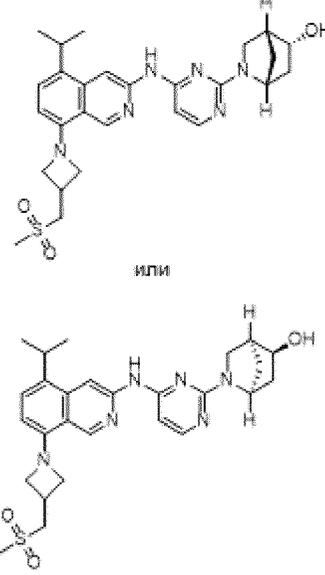
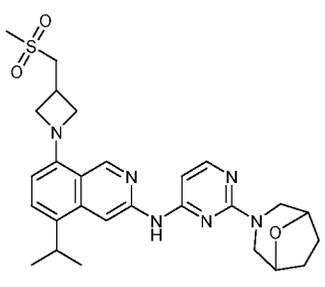
В таблице 1 перечислены соединения, полученные раскрытыми выше способами синтеза.

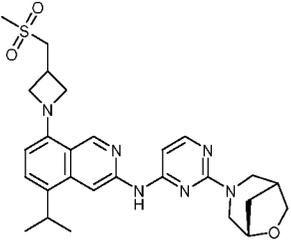
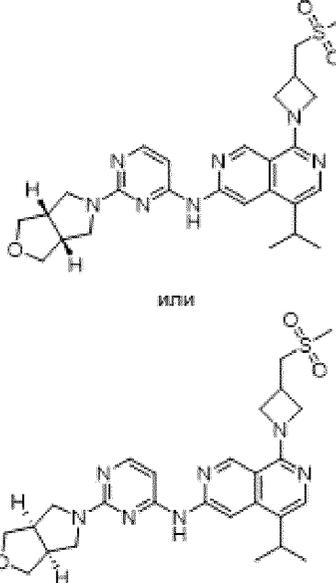
Таблица 1

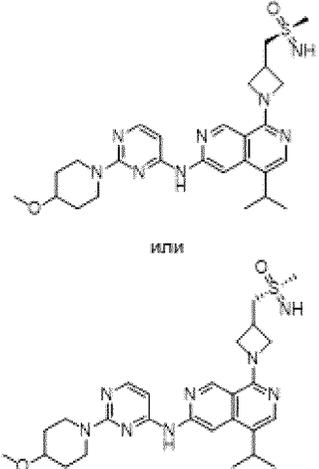
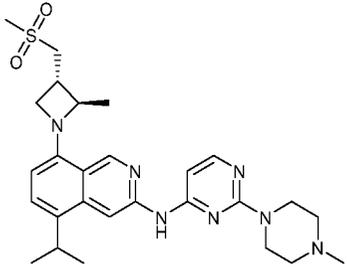
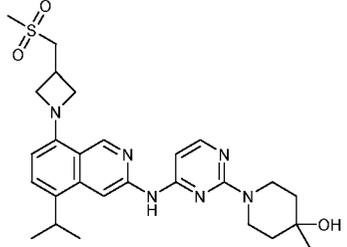
№	Структура	ЖХ/МС	ЯМР	Условия разделения	Химическое наименование
1		497	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 – 6,49 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,75 (dd, 8H, J=20,1, 5,2 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,28 (d, 6H, J=6,8 Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
2		498	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,96 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,54 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,20 (dd, 2H, J=8,6, 6,2 Гц), 3,72 (dd, 8H, J=11,4, 4,6 Гц), 3,57 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,23 (dt, 2H, J=13,7, 7,3 Гц), 2,99 (s, 3H), 1,27 (d, 6H, J=6,8 Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
3		511	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,57 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,22 (dd, 2H, J=8,6, 6,2 Гц), 3,80 (t, 4H, J=4,9 Гц), 3,60 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,54-3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,41 (t, 4H, J=4,9 Гц), 2,26 (s, 3H), 1,31 (d, 6H, J=6,8 Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
4		515	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,48 (t, 1H, J=7,8 Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,51 (dd, 2H, J=13,6, 6,7 Гц), 4,91 (d, 1H), 4,79 – 4,59 (m, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 4,25 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,74 (t, 1H, J=7,0 Гц), 3,62-3,49 (m, 3H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,45 (d, 3H, J=6,0 Гц),		N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин

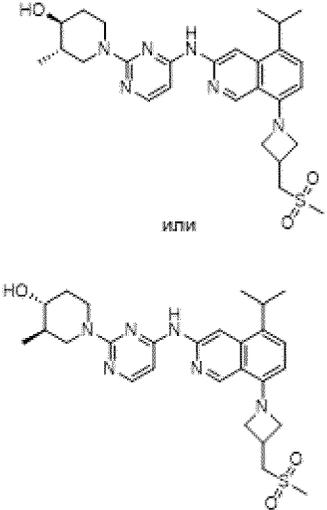
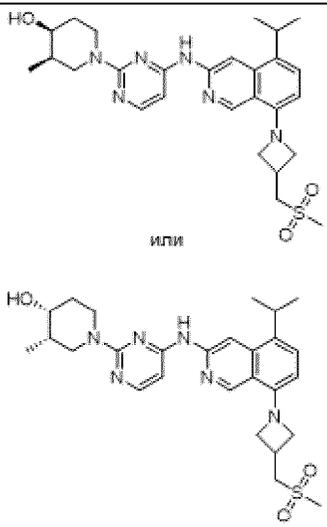
5		515	$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,48 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,16 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,51 (dd, 2H, $J=13,3, 6,7$ Гц), 4,99 (d, 1H, $J=48,2$ Гц), 4,79 – 4,59 (m, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,25 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,74 (t, 1H, $J=7,1$ Гц), 3,66 – 3,39 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, $J=7,0$ Гц), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,45 (d, 3H, $J=6,0$ Гц)		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин
6		516	$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,11 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,74 (d, 1H, $J=48,6$ Гц), 4,60 (t, 2H, $J=8,5$ Гц), 4,25 (dd, 3H, $J=8,9, 6,1$ Гц), 3,91 – 3,73 (m, 2H), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,45 (ddd, 1H, $J=23,1, 5,6, 2,8$ Гц), 3,38 – 3,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 0,98 – 0,90 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол
7		518	$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,99 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,56 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,57 (t, 2H, $J=8,4$ Гц), 4,22 (dd, 2H, $J=8,6, 6,2$ Гц), 4,14 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,02 (s, 3H), 1,32 (d, 6H, $J=6,8$ Гц)	B8	N-{2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

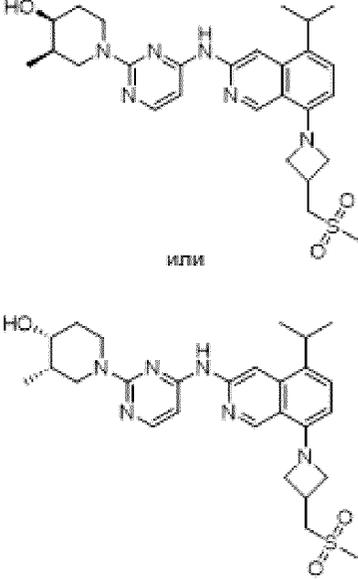
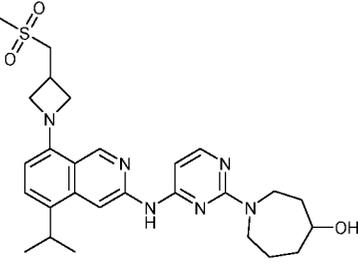
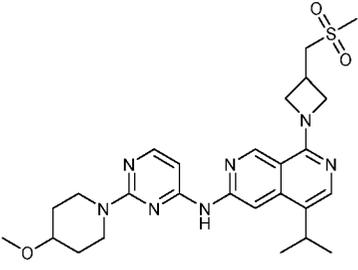
8		518	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,99 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,62 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,57 (td, 2H, $J=8,5, 2,4$ Гц), 4,22 (dd, 2H, $J=8,6, 6,2$ Гц), 3,97 (s, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,02 (s, 3H), 1,34 (dd, 6H, $J=9,3, 6,8$ Гц)	D; Пик 1	$N$ -{2-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин или $N$ -{2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
9		518	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,99 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,62 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,57 (td, 2H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 4,23 (dd, 2H, $J=8,6, 6,2$ Гц), 4,08-3,87 (m, 4H), 3,60 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,37- 3,32 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,34 (dd, 6H, $J=9,3, 6,8$ Гц)	D; Пик 2	$N$ -{2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин или $N$ -{2-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

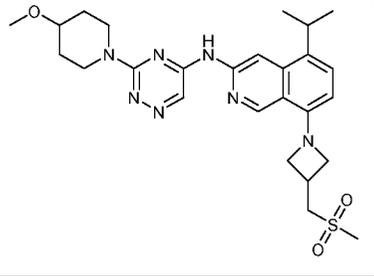
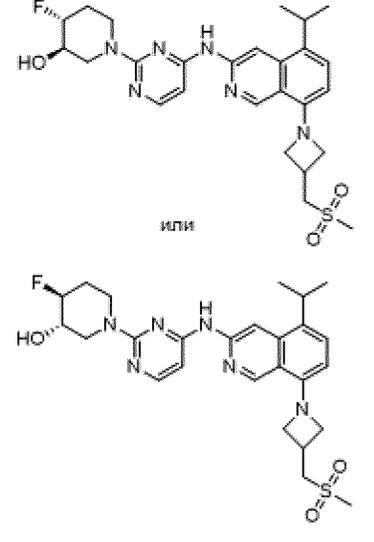
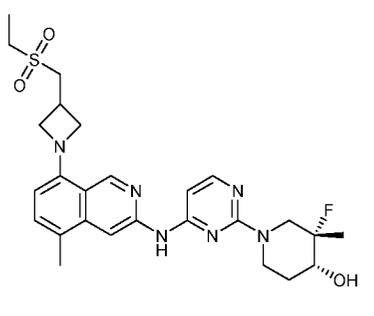
10		523		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,44 – 6,34 (m, 2H), 4,36 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,99 – 3,73 (m, 4H), 3,62 – 3,45 (m, 7H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,02 (d, 2H, J=13,5 Гц), 3,00 (s, 3H), 1,26 (d, 6H, J=6,7 Гц)
11		523	D; Пик 2	$(1R,4R,5R)$ -2-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ол или $(1S,4S,5S)$ -2-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ол
12		523		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,38 (dd, 4H, J=14,9, 7,1 Гц), 4,25 (d, 2H, J=12,8 Гц), 3,94 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,57 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,45 (p, 1H, J=6,8 Гц), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,11 (d, 2H, J=12,4 Гц), 3,00 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,72 (d, 2H, J=6,9 Гц), 1,27 (d, 6H, J=6,8 Гц)

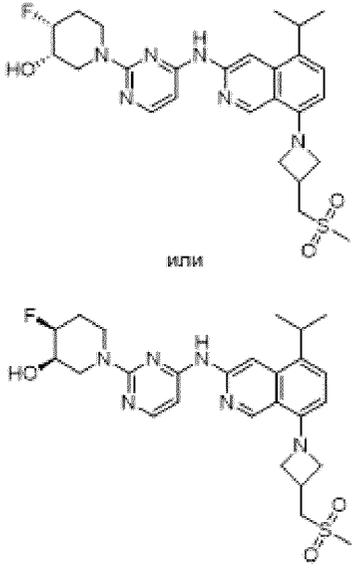
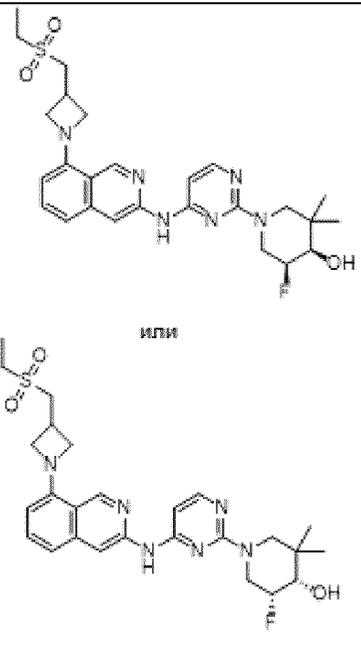
13	 <p>рацемат</p>	523	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,38 (dd, 4H, J=14,9, 7,1 Гц), 4,25 (d, 2H, J=12,8 Гц), 3,94 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,57 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,45 (p, 1H, J=6,8 Гц), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,11 (d, 2H, J=12,4 Гц), 3,00 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,72 (d, 2H, J=6,9 Гц), 1,27 (d, 6H, J=6,8 Гц)	(рац)-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-{2-[6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
14	 <p>или</p>	523	L; Пик 2	N-{2-[(3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3aS,6aR)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

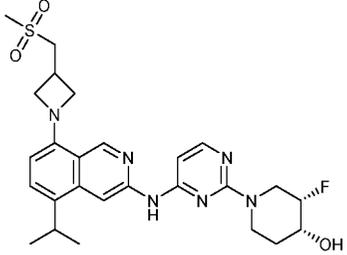
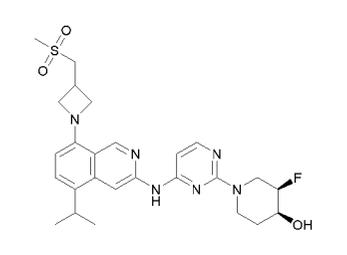
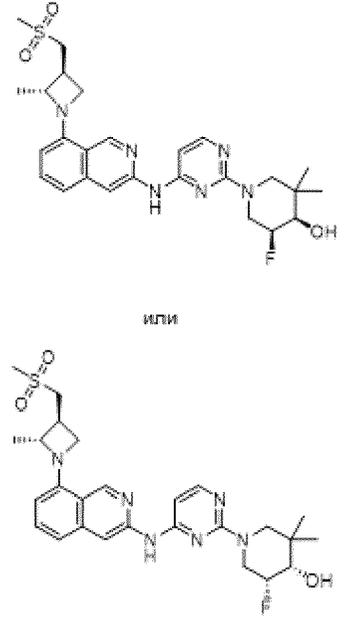
15	 <p>или</p>	524	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,83 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,38 (q, J=8,0 Гц, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,54-3,38 (m, 6H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29 (dd, J= 8,0, 3,6 Гц, 6H).		(S)-имино((1-(5-изопропил-3-((2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)-λ <sup>6</sup> -сульфанон или (R)-имино((1-(5-изопропил-3-((2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)-λ <sup>6</sup> -сульфанон
16		524	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,65 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,18 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,80 (t, 4H, J=5,0 Гц), 3,63 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,56 (dd, 1H, J=14,2, 6,8 Гц), 3,51 (t, 1H, J=6,9 Гц), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (p, 1H, J=7,3 Гц), 2,41 (t, 4H, J=5,0 Гц), 2,25 (s, 3H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (d, 6H, J=6,7 Гц)		8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
17		525	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,44 – 6,37 (m, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 3H), 4,27 (d, 2H, J=13,0 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,48 (dd, 3H, J=13,1, 7,6 Гц), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,60 – 1,48 (m, 4H), 1,29 (d, 6H, J=6,8 Гц), 1,19 (s, 3H)		1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

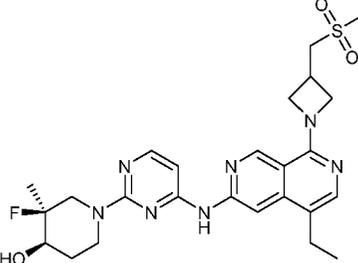
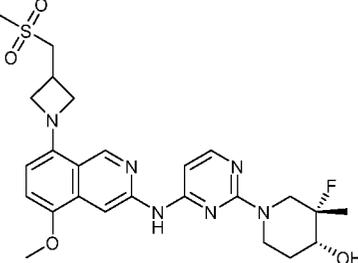
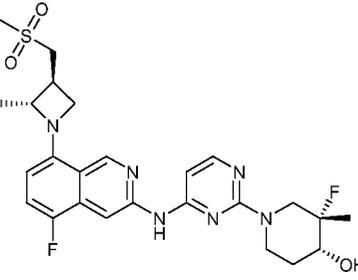
18		525	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,70 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,66 (s, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,39 (td, 2H, J=7,6, 2,4 Гц), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,49 (p, 1H, J=6,8 Гц), 3,32 – 3,17 (m, 2H), 3,07 (d, 1H, J=12,4 Гц), 3,02 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, J=13,1, 10,6 Гц), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,55 – 1,24 (m, 8H), 0,98 (d, 3H, J=6,5 Гц)	Е; Пик 2	(3S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
19		525	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,44 – 6,36 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J=3,8 Гц), 4,38 (td, 2H, J=7,6, 2,9 Гц), 4,17 – 3,89 (m, 4H), 3,78 (p, 1H, J=3,6 Гц), 3,66 (ddd, 1H, J=13,1, 9,1, 4,0 Гц), 3,58 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,55 – 3,35 (m, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,79 – 1,60 (m, 2H), 1,28 (t, 6H, J=6,5 Гц), 0,89 (d, 3H, J=6,8 Гц)	С; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

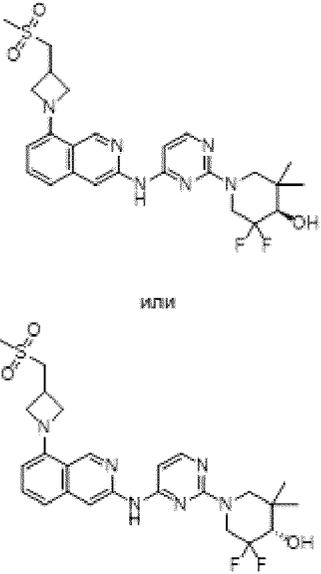
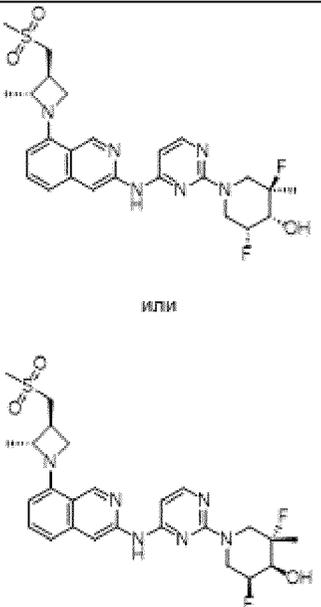
20		525	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,43 – 6,37 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J=3,9 Гц), 4,38 (td, 2H, J=7,6, 2,9 Гц), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 3,79 (t, 1H, J=4,3 Гц), 3,66 (ddd, 1H, J=13,0, 9,1, 4,1 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,49 (p, 1H, J=6,8 Гц), 3,42 – 3,38 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,84 – 1,52 (m, 3H), 1,29 (t, 6H, J=6,5 Гц), 0,89 (d, 3H, J=6,8 Гц)	С; Пик 2	(3R,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
21		525	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,79 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,41 (d, 2H, J=6,9 Гц), 4,53 (d, 1H, J=4,0 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,92 – 3,78 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 3H), 3,59 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), 1,77 – 1,47 (m, 4H), 1,29 (d, 6H, J=6,7 Гц)		(rac)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]азепан-4-ол
22		526	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,57 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,38 – 4,08 (m, 2H), 3,60 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,54 – 3,37 (m, 6H), 3,31 (s, 4H), 3,01 (s, 3H), 1,93 (d, 2H, J=12,7 Гц), 1,46 (d, 2H, J=9,2 Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,8 Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-[2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

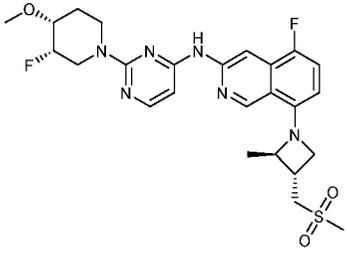
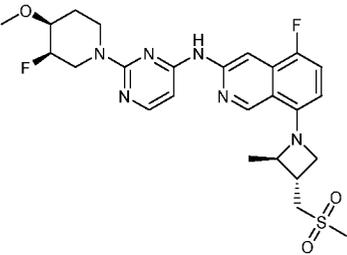
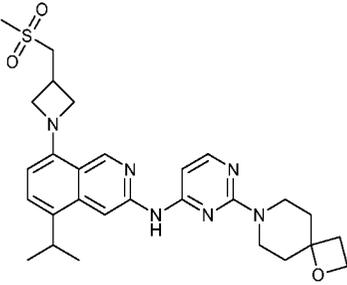
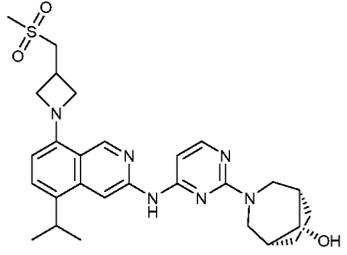
23		526	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,47 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,40 (t, 2H, $J=7,7$ Гц), 4,26 (dd, 2H, $J=12,5, 6,2$ Гц), 3,98 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,63 – 3,47 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,51 (qd, 2H, $J=8,6, 4,3$ Гц), 1,29 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-[3-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1,2,4-триазин-5-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
24		529	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,39 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,49 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 6,39 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,44 (d, 1H, $J=5,0$ Гц), 4,52 (t, 3H, $J=17,9$ Гц), 4,37 (t, 2H, $J=7,7$ Гц), 3,94 (t, 2H, $J=6,8$ Гц), 3,67 – 3,37 (m, 4H), 3,28 – 3,12 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,76 – 1,54 (m, 1H), 1,27 (dd, 6H, $J=6,8, 5,4$ Гц)	F; Пик 2	(3S,4S)-4-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол или (3R,4R)-4-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол
25		529	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,35 (d, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,44 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,33 (d, 1H, $J=7,8$ Гц), 5,02 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 4,85- 4,65 (m, 2H), 4,40 (dt, 2H, $J=18,2, 9,8$ Гц), 3,96 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,58 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,13 (q, 4H, $J=7,5$ Гц), 2,51 (s, 3H), 1,83 – 1,60 (m, 2H), 1,36 (d, 3H, $J=21,2$ Гц), 1,25 (t, 3H, $J=7,4$ Гц)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-метилизохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

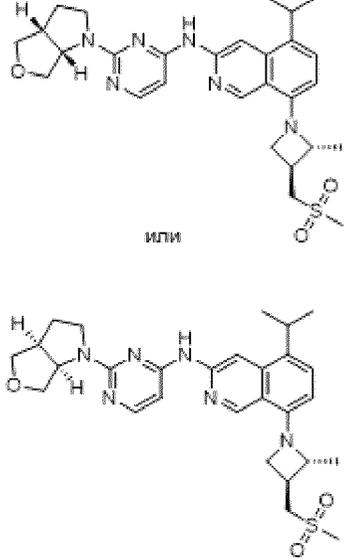
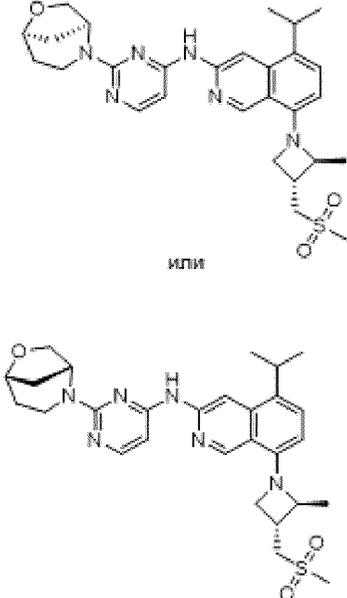
26	 <p>или</p>	529	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,21 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,85 (d, 1H, J=48,7 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,29 – 4,09 (m, 2H), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,77 – 3,63 (m, 1H), 3,59 (d, 2H, J=7,5 Гц), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,72 (m, 1H), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,3 Гц)	Н; Пик 1	(3R,4S)-4-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол или (3S,4R)-4-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол
27	 <p>или</p>	529	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,48 (t, 1H, J=7,9 Гц), 7,06 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,43 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,36 (d, 1H, J=7,6 Гц), 5,12 (d, 1H, J=5,5 Гц), 4,76 (dt, 1H, J=48,2, 3,7 Гц), 4,46 (t, 2H, J=7,8 Гц), 4,25 (dt, 1H, J=14,5, 8,1 Гц), 4,04 (dd, 2H, J=7,6, 6,2 Гц), 3,87 (q, 2H, J=12,7, 10,5 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,48 (ddd, 1H, J=22,9, 5,4, 2,7 Гц), 3,39 (d, 1H, J=13,1 Гц), 3,13 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,25 (t, 3H, J=7,4 Гц), 1,04 – 0,74 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол

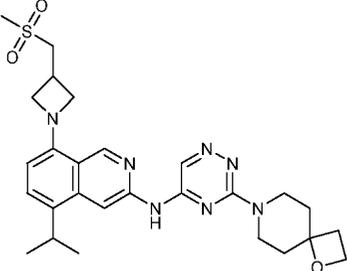
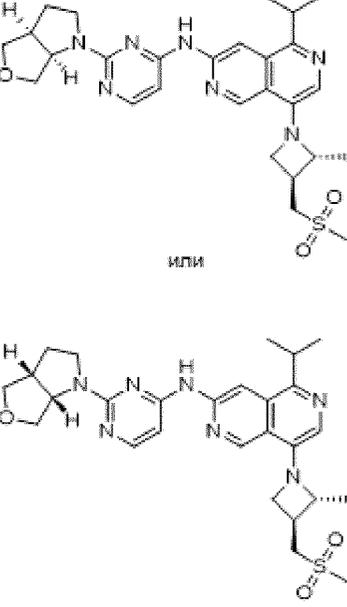
28		529	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,14 (d, 1H, J=4,1 Гц), 4,69 (d, 2H, J=48,1 Гц), 4,39 (t, 3H, J=7,6 Гц), 4,04 – 3,76 (m, 3H), 3,56 (dd, 4H, J=23,3, 7,4 Гц), 3,33 – 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,3 Гц)		(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол
29		529	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,13 (d, 1H, J=5,0 Гц), 4,84 – 4,53 (m, 2H), 4,39 (t, 3H, J=7,7 Гц), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 4H, J=23,1, 7,5 Гц), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,3 Гц)		(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол
30	 <p>ИЛИ</p>	529	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,85 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,50 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,09 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,86 – 4,62 (m, 2H), 4,22 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 – 3,78 (m, 2H), 3,72 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3,60 – 3,34 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (h, J=7,3 Гц, 1H), 1,43 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (s, 6H).	J; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол

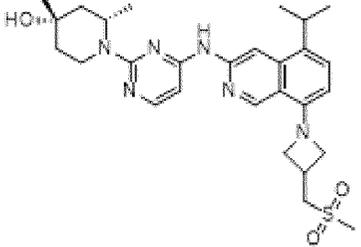
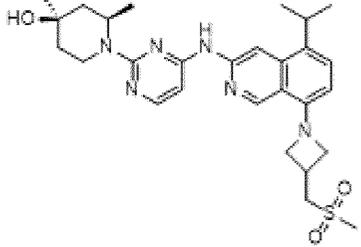
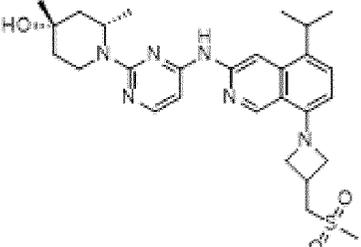
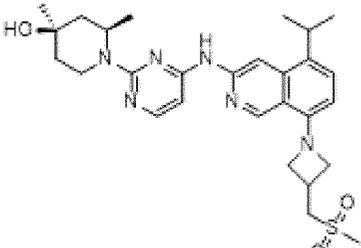
31		530	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,49 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,21 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 3H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 2H), 2,76 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,35 (d, $J=21,2$ Гц, 3H), 1,26 – 1,20 (m, 5H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-этил-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
32		531	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,00 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,38 (dd, 2H, $J=7,0, 3,3$ Гц), 5,01 (s, 1H), 4,87 – 4,56 (m, 2H), 4,30 (td, 2H, $J=7,6, 2,3$ Гц), 3,96-3,81 (m, 5H, $J=12,8$ Гц), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,51 (s, 1H), 3,32 – 3,08 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,88 – 1,62 (m, 2H), 1,38 (d, 3H, $J=21,2$ Гц)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-метоксиизохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
33		533	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,06 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=5,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 1H), 6,43 (dd, $J=8,5, 4,0$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 2H), 4,20 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,65 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 3H), 2,98 (s, 5H), 2,87 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 6H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({5-фтор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

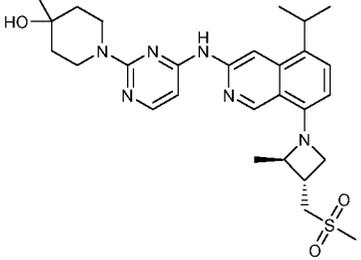
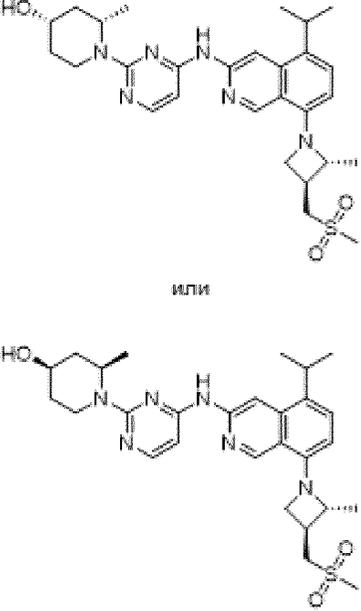
34		533	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,49 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,04 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,48 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,36 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 5,70 (d, 1H, $J=6,1$ Гц), 4,64 (q, 1H, $J=11,4$ Гц), 4,46 (t, 2H, $J=7,8$ Гц), 4,17 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4,04 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,78 – 3,63 (m, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,55 (d, 2H, $J=22,2$ Гц), 3,38 – 3,13 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,91 (s, 3H)	L; Пик 2	(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5,5-диметилпиперидин-4-ол или (4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5,5-диметилпиперидин-4-ол
35		533	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,49 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,12 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,51 (dd, 2H, $J=10,9, 6,7$ Гц), 5,87 (s, 1H), 4,90 – 4,65 (m, 2H), 4,36 – 4,12 (m, 3H), 3,96 – 3,83 (m, 2H), 3,81 – 3,67 (m, 2H), 3,56 (t, 2H, $J=7,9$ Гц), 3,00 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,48 – 1,41 (m, 6H)	КК, Пик 2	(3R,4R,5R)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S,5S)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

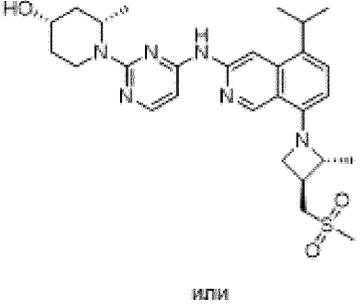
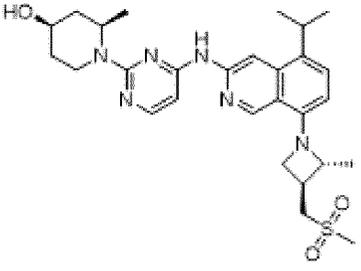
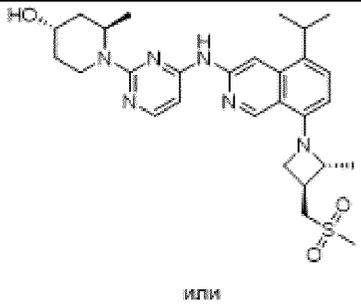
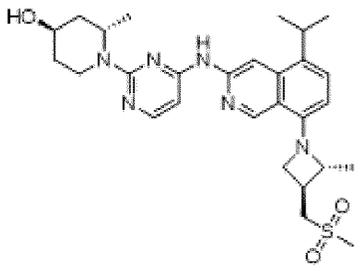
36		533	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,07 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,32 (dd, 1H, J=10,3, 8,4 Гц), 6,44 (dd, 2H, J=11,9, 4,7 Гц), 4,92 (d, 1H, J=49,2 Гц), 4,67 (q, 2H, J=9,3, 7,3 Гц), 4,45 (d, 1H, J=12,9 Гц), 4,29 – 4,14 (m, 1H), 3,72 - 3,40 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J=6,0 Гц).		5-фтор-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохиолин-3-амин
37		533	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,11 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 6,52 – 6,37 (m, 2H), 4,93 (d, J=49,3 Гц, 1H), 4,69 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,44 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,78 – 3,39 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (q, J=7,3 Гц, 1H), 1,94 – 1,63 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 3H)		5-фтор-N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохиолин-3-амин
38		537	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,46 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,91 – 3,72 (m, 5H), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,48 (p, 1H, J=6,7 Гц), 3,28 (dd, 2H, J=14,1, 6,8 Гц), 2,43 (t, 2H, J=7,7 Гц), 1,84 (q, 5H, J=6,5, 5,9 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,8 Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-(2-{1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиримидин-4-ил)-5-(пропан-2-ил)изохиолин-3-амин
39	 <p style="text-align: center;">Рацемат</p>	537	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 – 6,33 (m, 2H), 4,75 (d, 1H, J=2,5 Гц), 4,57 – 4,27 (m, 4H), 3,95 (dd, 3H, J=14,3, 7,4 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 5H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,40 (d, 2H, J=7,5 Гц), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)		Рац (1R,5S,8S)-3-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохиолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ол

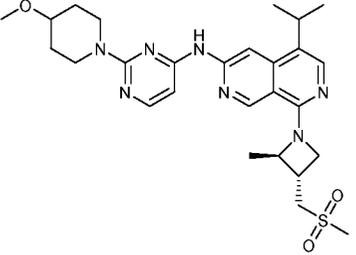
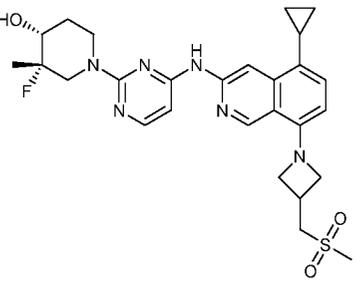
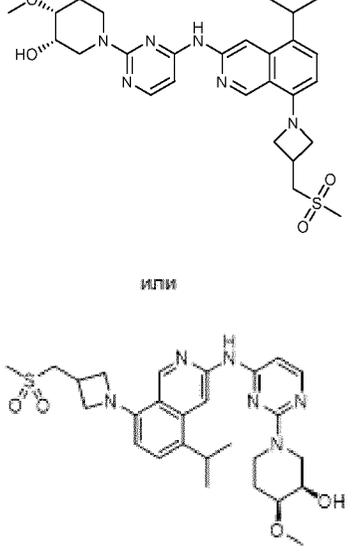
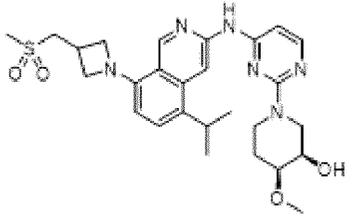
40		537 <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 4,19 (t, 3H, J=6,4 Гц), 3,93 – 3,59 (m, 3H), 3,59 – 3,36 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 2,64 (dt, 1H, J=11,4, 5,9 Гц), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,91 (p, 1H, J=10,0 Гц), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (d, 6H, J=6,6 Гц)	F; Пик 2	N-{2-[(3aR,6aS)-гексагидро-1H-фууро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(3aS,6aR)-гексагидро-1H-фууро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
41		537 <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,5 Гц), 5,53 (s, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,67 – 3,44 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93 – 2,87 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=5,8 Гц), 1,33 – 1,24 (m, 6H)	M; Пик 2	N-(2-((1S,5R)-6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин или N-(2-((1R,5S)-6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

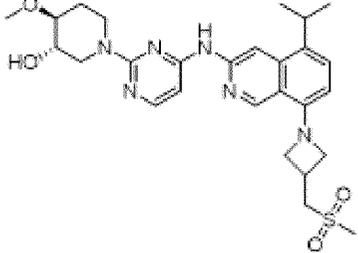
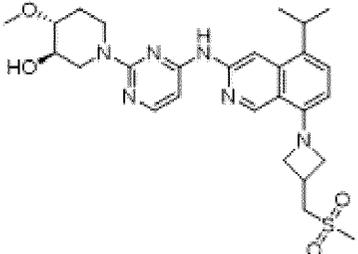
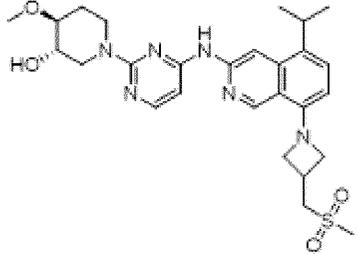
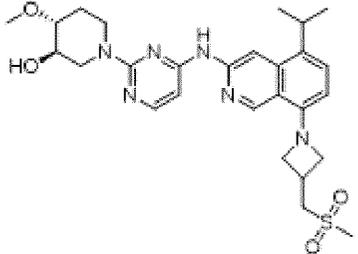
42		538	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,45 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,45 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,42 (dt, 4H, $J=18,4, 7,6$ Гц), 3,98 (q, 2H, $J=6,9, 6,1$ Гц), 3,89 – 3,80 (m, 4H), 3,57 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,42 (t, 2H, $J=7,7$ Гц), 1,91 – 1,81 (m, 4H), 1,30 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)		8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-N-(3-{1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}-1,2,4-триазин-5-ил)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
43		538	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,73 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,74 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,39 – 4,13 (m, 4H), 3,90 – 3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (dt, 2H, $J=10,1, 5,0$ Гц), 3,51 – 3,42 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,30 (dd, 6H, $J=6,7, 3,4$ Гц)	F; Пик 2	N-{2-[(3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3aS,6aR)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

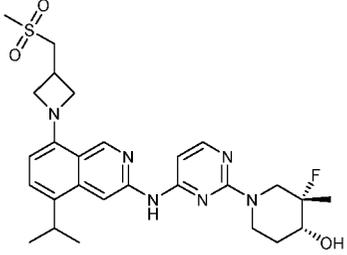
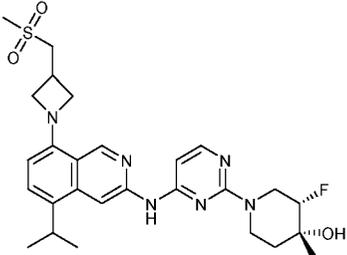
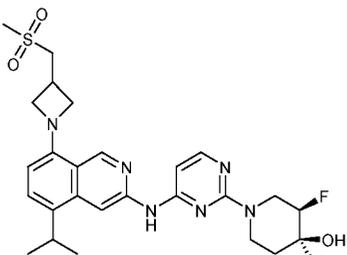
44	 <p>или</p> 	539	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,38 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,10 – 5,04 (m, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,31 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,49 (q, 1H, J=6,8 Гц), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 3H), 1,55 – 1,41 (m, 1H), 1,39 – 1,25 (m, 9H), 1,16 (s, 3H)	H; Пик 1	(2R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,4-диметилпиперидин-4-ол или (2S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,4-диметилпиперидин-4-ол
45	 <p>или</p> 	539	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 – 6,34 (m, 2H), 5,08 – 5,02 (m, 1H), 4,60 (d, 1H, J=12,9 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,31 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 3H), 1,55 – 1,40 (m, 1H), 1,39 – 1,25 (m, 9H), 1,16 (s, 3H)	H; Пик 2	(2S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,4-диметилпиперидин-4-ол или (2R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,4-диметилпиперидин-4-ол

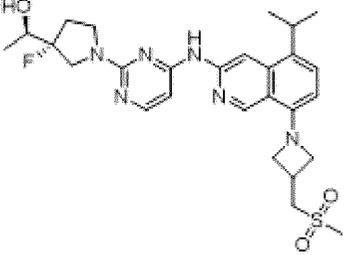
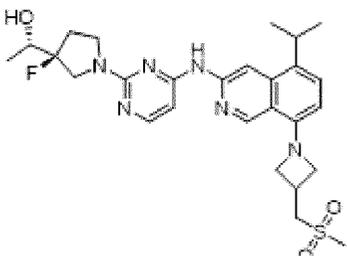
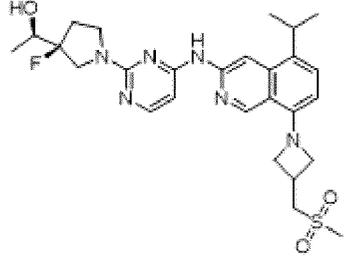
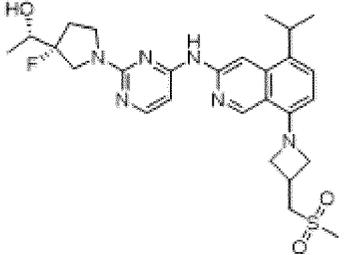
46		539 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,39 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,65 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,39 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,20 (td, 2H, J=12,6, 12,2, 5,3 Гц), 3,63 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,51 (ddd, 4H, J=16,0, 8,2, 4,8 Гц), 3,45 (d, 1H, J=4,4 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,53 (td, 4H, J=13,4, 12,7, 6,4 Гц), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (d, 6H, J=6,7 Гц), 1,18 (s, 3H)	К; Пик 1	1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
47		539 <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,37 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,01 (s, 1H), 4,72 – 4,51 (m, 3H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,72 – 3,42 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (t, 1H, J=7,3 Гц), 1,83 – 1,67 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,38 – 1,17 (m, 9H)	Е; Пик 1	(2S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол или (2R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол

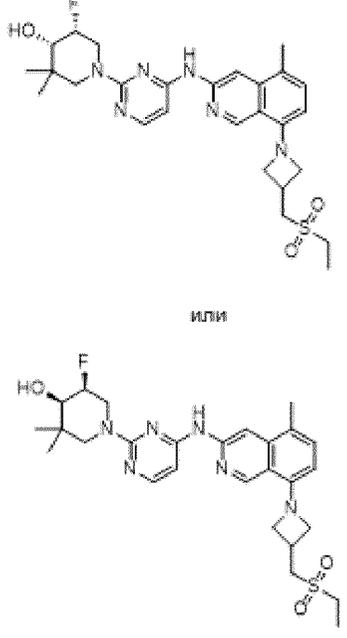
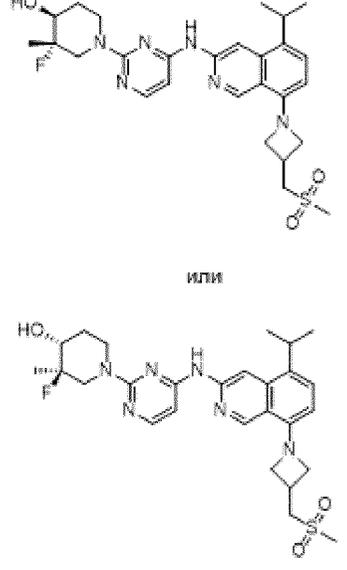
48	 <p style="text-align: center;">или</p> 	539	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,54 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,09 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,15 (t, 1H, J=6,8 Гц), 4,70 (q, 2H, J=7,5, 6,5 Гц), 4,36 – 4,19 (m, 2H), 3,74 – 3,23 (m, 5H), 3,07 (p, 1H, J=7,2 Гц), 2,97 (s, 3H), 2,14 – 1,65 (m, 5H), 1,51 (dd, 6H, J=8,9, 6,5 Гц), 1,38 (dd, 6H, J=6,8, 2,4 Гц)	Е; Пик 2	(2R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол или (2S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол
49	 <p style="text-align: center;">или</p> 	539	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 9,10 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,14 (s, 1H), 5,37 (d, 1H, J=7,0 Гц), 4,91 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,70 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 3,63 (dt, 2H, J=26,5, 7,0 Гц), 3,37 (t, 2H, J=7,2 Гц), 3,21 – 3,01 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,13 (d, 1H, J=12,5 Гц), 2,04 (d, 1H, J=12,1 Гц), 1,73 (dt, 2H, J=11,9, 5,9 Гц), 1,58 – 1,50 (m, 4H), 1,39 (dd, 6H, J=6,8, 2,3 Гц), 1,31 (d, 3H, J=7,0 Гц)	L; Пик 2	(2R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол или (2S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2-метилпиперидин-4-ол

50		540	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,01 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,86 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 4,55 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 4,27 (d, 2H, $J=13,5$ Гц), 3,98 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,58 – 3,35 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,58 – 1,40 (m, 5H), 1,32 (dd, 6H, $J=6,8, 4,1$ Гц)		8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-N-[2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
51		541	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,50 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,31 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 4,99 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 4,72 (dt, 2H, $J=20,8, 10,7$ Гц), 4,40 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,97 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,22 – 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,32 (d, 4H, $J=21,2$ Гц), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,65 (d, 2H, $J=6,1$ Гц)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-циклопропил-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
52	 <p>или</p> 	541	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,83 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,41 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,42 (t, 2H, $J=6,8$ Гц), 4,62 (d, 1H, $J=5,0$ Гц), 4,39 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,96 (t, 4H, $J=6,9$ Гц), 3,79 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, $J=12,8$ Гц), 3,64 – 3,50 (m, 4H), 3,48 (t, 1H, $J=8,6$ Гц), 3,37 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,30 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)		(3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол

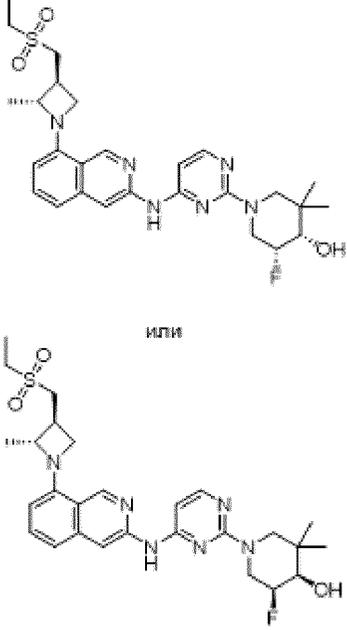
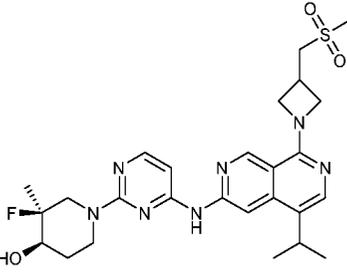
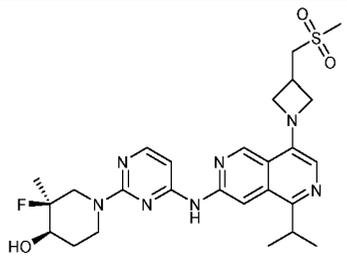
53	 <p>или</p> 	541	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,08 (d, 1H, J=4,8 Гц), 4,39 (t, 4H, J=7,8 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 5H), 3,31 – 3,08 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 7H)	С; Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
54	 <p>или</p> 	541	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,08 (d, 1H, J=4,8 Гц), 4,39 (t, 4H, J=7,9 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,50 (dt, 1H, J=14,2, 7,1 Гц), 3,39 (s, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 – 3,01 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,42 – 1,20 (m, 7H)	С; Пик 2	(3R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

55		543 <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,03 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,92 – 4,58 (m, 2H), 4,39 (t, 2H, J=7,8 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,67-3,45 (m, 4H), 3,20-3,07 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,51 – 1,15 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-3- метилпиперидин-4-ол
56		543 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,85 (s, 1H), 4,55 – 4,23 (m, 4H), 4,20 (d, 1H, J=13,1 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,69-3,55 (m, 3H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,82 – 1,50 (m, 2H), 1,38 – 1,17 (m, 9H)	F; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-4- метилпиперидин-4-ол
57		543 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,86 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, J=7,7, 6,5 Гц), 4,29 (dd, 1H, J=9,0, 4,3 Гц), 4,19 (d, 1H, J=13,0 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,63 (s, 1H), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,72 (d, 1H, J=12,6 Гц), 1,57 (t, 1H, J=10,3 Гц), 1,33 – 1,22 (m, 9H)	F; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-4- метилпиперидин-4-ол

58	 <p style="text-align: center;">или</p> 	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J=0,8 Гц), 8,82 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,20 (s, 1H), 4,38 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,93 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,64 (m, 2H), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,35 – 2,08 (m, 2H), 1,29 (dd, 6H, J=6,7, 1,9 Гц), 1,21 (d, 3H, J=6,4 Гц)	F; Пик 1	(1R)-1-[(3R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]этан-1-ол или (1S)-1-[(3S)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]этан-1-ол
59	 <p style="text-align: center;">или</p> 	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,16 (d, 1H, J=5,9 Гц), 4,38 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,92 – 3,65 (m, 4H), 3,58 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,35 – 2,04 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, J=6,7 Гц), 1,24 – 1,18 (m, 3H)	F; Пик 2	(1R)-1-[(3S)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]этан-1-ол или (1S)-1-[(3R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]этан-1-ол

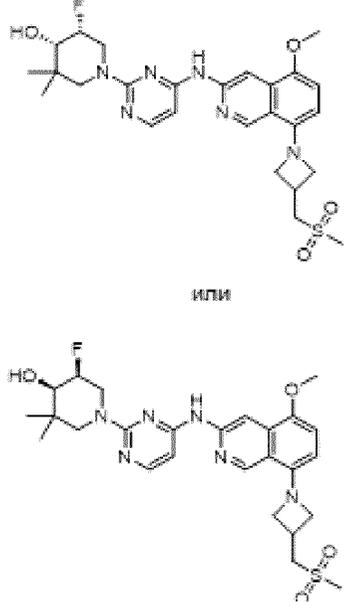
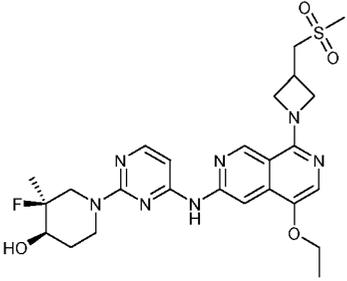
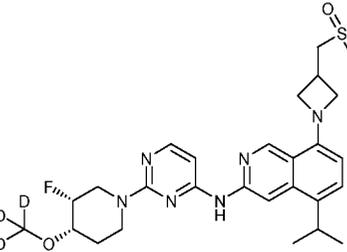
60	 <p style="text-align: center;">или</p>	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,57 – 7,32 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,33 (d, 1H, J=7,8 Гц), 5,13 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,96 – 4,60 (m, 1H), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,24 (dt, 1H, J=14,5, 8,0 Гц), 4,09 – 3,87 (m, 3H), 3,81 (d, 1H, J=12,9 Гц), 3,58 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,13 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,51 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, J=7,4 Гц), 1,01 – 0,79 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- [(этансульфонил)метил]азетидин-1- ил $\}$ -5-метилизохинолин-3- ил)амино]пиримидин-2-ил $\}$ -5-фтор- 3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- [(этансульфонил)метил]азетидин-1- ил $\}$ -5-метилизохинолин-3- ил)амино]пиримидин-2-ил $\}$ -5-фтор- 3,3-диметилпиперидин-4-ол
61	 <p style="text-align: center;">или</p>	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,34 (d, 1H, J=4,3 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,02 – 3,88 (m, 6H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,51 (t, 1H, J=7,0 Гц), 3,02 (s, 3H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 9H)	D; Пик 2	(3S,4S)-3-фтор-1-[4- $\{$ 8- $\{$ 3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил $\}$ амино]пиримидин-2-ил]-3- метилпиперидин-4-ол или (3R,4R)-3- фтор-1-[4- $\{$ 8- $\{$ 3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил $\}$ амино]пиримидин-2-ил]-3- метилпиперидин-4-ол

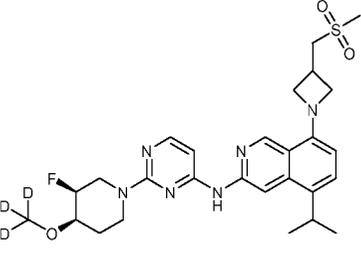
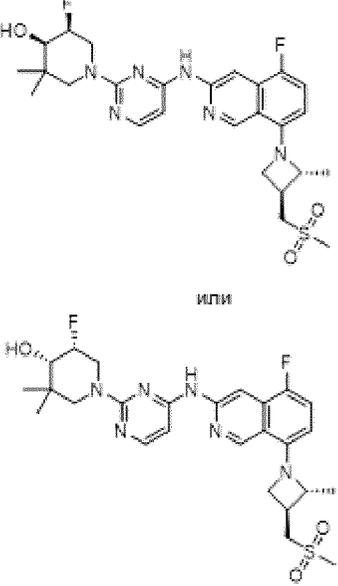
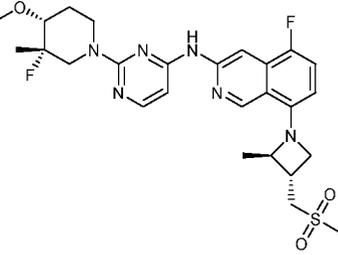
62		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,43 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,11 (d, 1H, J=5,0 Гц), 4,79 – 4,53 (m, 3H), 4,36 (d, 1H, J=13,4 Гц), 4,17 (q, 1H, J=6,2 Гц), 3,97 – 3,76 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 5H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,75 – 1,67 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (dd, 6H, J=6,7, 1,9 Гц)		(3S,4R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
63		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,94 (d, 1H, J=48,4 Гц), 4,73 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J=12,8 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,65 – 3,40 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,78 (d, 2H, J=25,6 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 4,2 Гц)		N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
64		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,94 (d, 1H, J=49,8 Гц), 4,74 (s, 1H), 4,49 (d, 1H, J=13,4 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,70 – 3,42 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,31 – 3,20 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,2 Гц)		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
65		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,86 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,43 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,99 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,79 - 4,58 (m, 3H), 4,17 (p, J=6,1 Гц, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 4H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 6H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 3H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-этил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

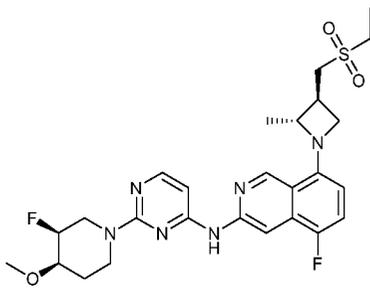
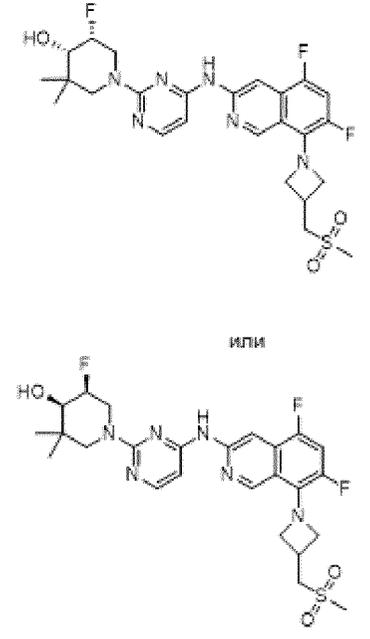
66	 <p>ИЛИ</p>	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,90 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,51 (t, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,13 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,54 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 6,44 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 5,14 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,92 – 4,64 (m, 2H), 4,35 – 4,19 (m, 2H), 3,88 (d, 2H, $J=13,5$ Гц), 3,76 (t, 1H, $J=7,2$ Гц), 3,65 – 3,37 (m, 4H), 3,13 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 2,92 (q, 1H, $J=7,1$ Гц), 1,47 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,26 (t, 3H, $J=7,4$ Гц), 1,05 – 0,95 (m, 6H).	J; Пик 2	(4S,5R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол
67		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 Гц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,54 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,80 – 4,64 (m, 2H), 4,59 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,25 (ddd, $J=8,5, 6,2, 1,8$ Гц, 2H), 3,67 – 3,49 (m, 3H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,77 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,46 – 1,24 (m, 9H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
70		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,60 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,06 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,49 (t, 2H, $J=7,8$ Гц), 4,08 (t, 2H, $J=13,3$ Гц), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,61 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,40 – 1,28 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

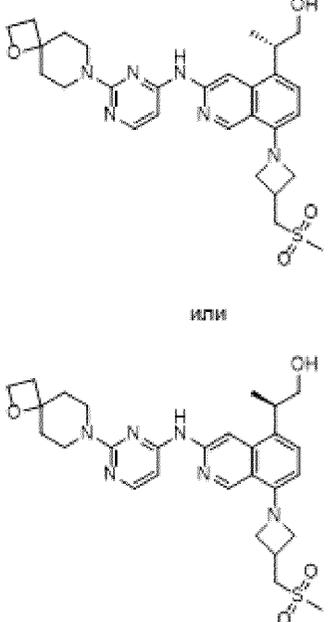
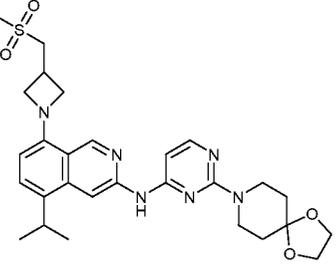
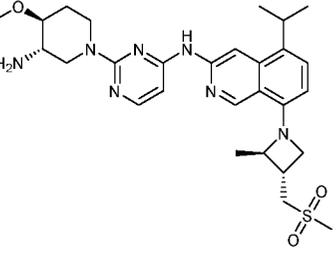
71		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,56 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,50 – 4,42 (m, 1H), 4,22 (dd, 2H, J=8,6, 6,2 Гц), 3,67 – 3,56 (m, 3H), 3,47 (dd, 1H, J=31,9, 14,0 Гц), 3,37 (s, 3H), 3,33 – 3,26 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 4,3 Гц)	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
72		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H), 4,71 (ddd, 1H, J=14,1, 9,4, 5,2 Гц), 4,56 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,47 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,22 (dd, 2H, J=8,6, 6,2 Гц), 3,66 – 3,54 (m, 3H), 3,47 (dd, 1H, J=31,9, 14,0 Гц), 3,37 (s, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,89 – 1,68 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 4,3 Гц)	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
73		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,60 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H, J=50,1 Гц), 4,75 (s, 1H), 4,49 (t, 3H, J=7,7 Гц), 4,07 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,82 – 3,42 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,86 – 1,73 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,7, 3,5 Гц)	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
74		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,60 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H, J=49,4 Гц), 4,76 – 4,70 (m, 1H), 4,49 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,08 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,78 – 3,40 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,7, 3,5 Гц)	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

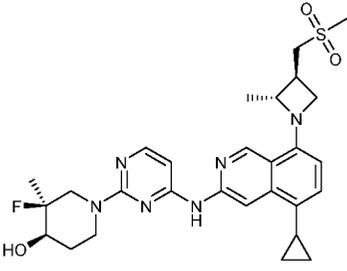
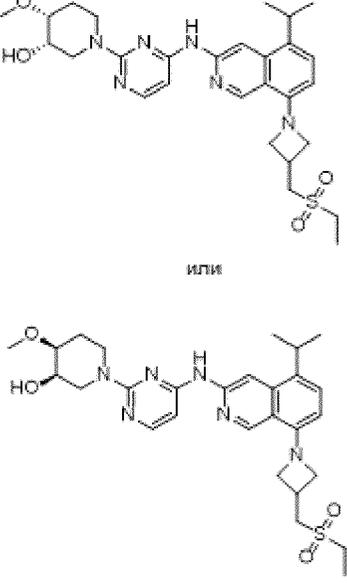
75		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,55 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,48 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,00 (d, 1H, J=49,1 Гц), 4,77 (s, 1H), 4,52 (d, 1H, J=13,5 Гц), 4,41 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,99 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,73 – 3,45 (m, 6H), 3,38 – 3,33 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 5,0 Гц)		N-{3-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
76		544	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,54 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,99 (d, 1H, J=49,0 Гц), 4,79 – 4,73 (m, 1H), 4,51 (d, 1H, J=13,5 Гц), 4,40 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,98 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,70 – 3,42 (m, 7H), 3,37 – 3,23 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,7 Гц)		N-{3-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
77		545	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,00 (d, 1H, J=8,3 Гц), 6,46 – 6,26 (m, 2H), 5,01 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,76 (dd, 2H, J=22,7, 10,0 Гц), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,02 – 3,71 (m, 5H), 3,57 (d, 3H, J=7,5 Гц), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 3,13 (q, 3H, J=7,5 Гц), 1,88 – 1,62 (m, 2H), 1,38 (d, 3H, J=21,2 Гц), 1,25 (t, 3H, J=7,4 Гц)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-метоксиизохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
78		545	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,3 Гц), 6,43 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,37 (d, 1H, J=8,3 Гц), 4,99 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,78 (dd, 1H, J=14,0, 8,8 Гц), 4,68 (d, 1H, J=13,1 Гц), 4,30 (t, 2H, J=7,4 Гц), 4,17 (q, 2H, J=6,9 Гц), 3,86 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,31 – 3,04 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,52 – 1,18 (m, 6H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-этокси-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

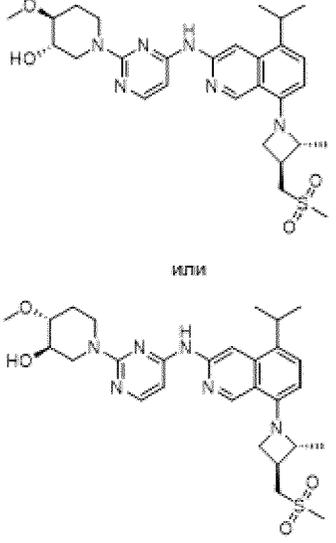
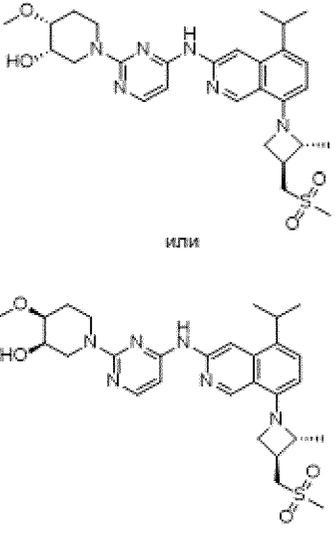
79		545	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,02 (d, 1H, $J=0,9$ Гц), 8,81 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,00 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,42 – 6,33 (m, 2H), 5,11 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,76 (d, 1H, $J=49,8$ Гц), 4,42-4,14 (m, 3H, $J=7,5$ Гц), 4,09 – 3,71 (m, 7H), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,26 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,02 (s, 3H), 0,99 – 0,90 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-метоксиизохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-метоксиизохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол
80		546	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,45 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,81 - 4,58 (m, 2H), 4,47 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,22 - 4,07 (m, 4H), 3,64 - 3,45 (m, 3H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,45 - 1,18 (m, 8H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-этоксипиперидин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
81		546	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,39 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,92 (d, 1H, $J=49,6$ Гц), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,47 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4,37 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,67 – 3,44 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 1,81 – 1,75 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J=3,3$ Гц)	K; Пик 1	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

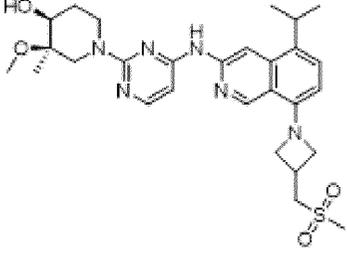
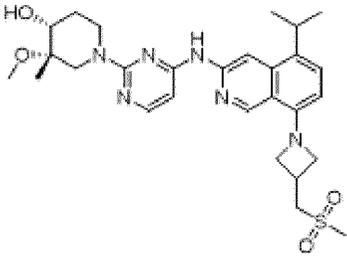
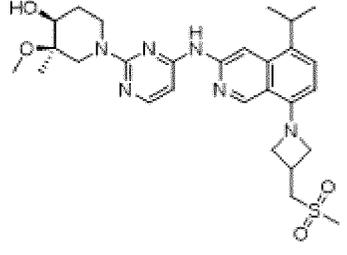
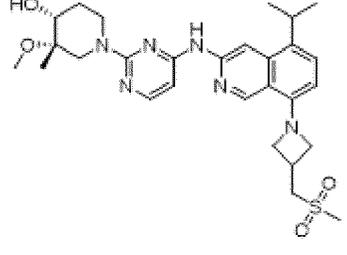
82		546 $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,45 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,39 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,92 (d, 1H, $J=49,4$ Гц), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,47 (d, 1H, $J=12,3$ Гц), 4,37 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,94 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,66 – 3,43 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,28 (dd, 6H, $J=6,7, 3,2$ Гц)	К; Пик 2	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
83		547 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,11 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,03 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,37 (dd, 1H, $J=10,4, 8,3$ Гц), 6,48 (dd, 1H, $J=8,6, 4,0$ Гц), 6,42 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 5,12 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,76 – 4,63 (m, 2H), 4,31 – 4,15 (m, 1H), 3,88 (d, 2H, $J=13,4$ Гц), 3,69 (t, 1H, $J=7,1$ Гц), 3,56 (td, 2H, $J=14,7, 14,2, 7,6$ Гц), 3,43 (d, 1H, $J=13,8$ Гц), 3,02 (s, 3H), 2,91 (q, 1H, $J=7,3$ Гц), 1,44 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,03 – 0,95 (m, 6H).	J; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4-({5-фтор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4-({5-фтор-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол
84		547 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,12 (s, 1H), 9,12 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=10,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,52 – 6,40 (m, 2H), 4,84 – 4,64 (m, 3H), 4,24 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,70 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,30 – 3,05 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,92 (h, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,63 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,45 (dd, $J=13,6, 7,6$ Гц, 6H).	NN; Пик 1	5-фтор-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин

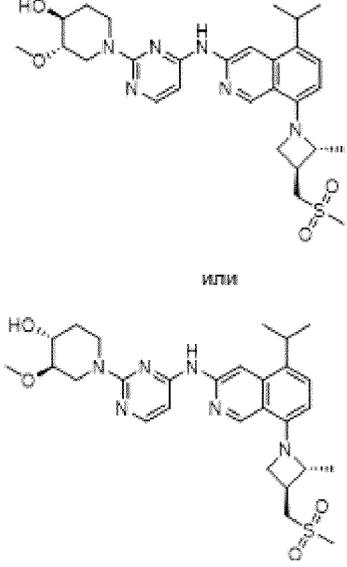
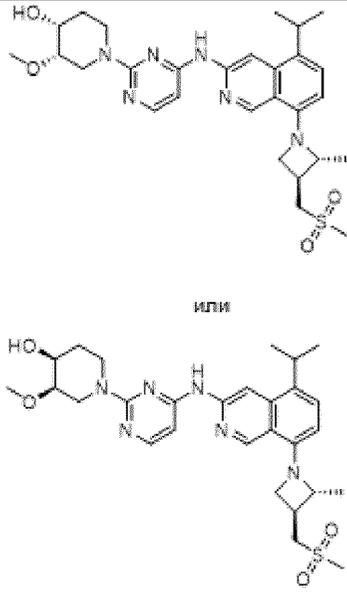
85		547	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,13 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J=5,5$ Гц), 7,36 (dd, 1H, $J=10,3, 8,4$ Гц), 6,48 (dd, 2H, $J=7,2, 4,0$ Гц), 4,96 (d, 1H, $J=50,3$ Гц), 4,71 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 4,47 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,24 (p, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,69 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,12 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,91 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,94 – 1,68 (m, 2H), 1,45 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,26 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).		8-[(2R,3S)-3-(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-фтор-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}изохинолин-3-амин
86		551	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=13,2,9,6$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,14-4,95 (m, 1H), 4,94-4,80 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,34-4,22 (m, 3H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 3H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (s, 3H)	J; Пик 2	(4S,5R)-1-[4-({5,7-дифтор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1-[4-({5,7-дифтор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол

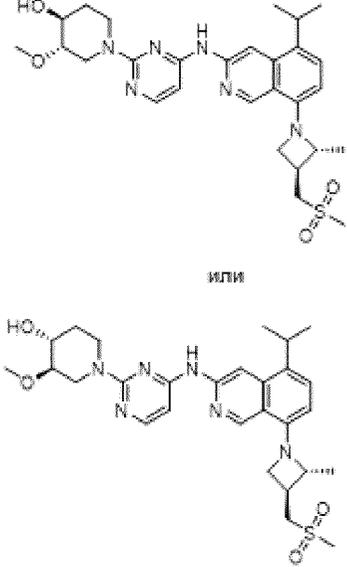
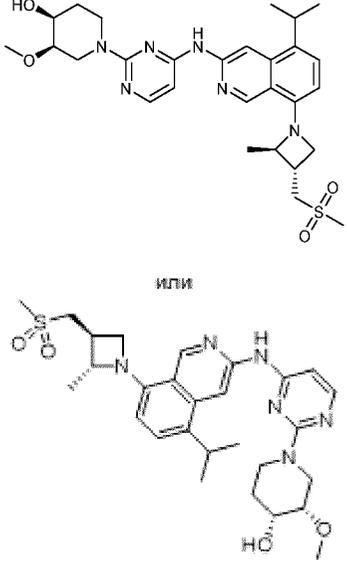
87		553	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,82 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,40 (dd, 2H, J=10,8, 6,9 Гц), 4,71 (t, 1H, J=5,0 Гц), 4,53 – 4,24 (m, 4H), 4,03 – 3,81 (m, 4H), 3,79 – 3,66 (m, 3H), 3,65 – 3,48 (m, 3H), 3,41 (q, 1H, J=6,7 Гц), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,39 (t, 2H, J=7,7 Гц), 1,99 – 1,70 (m, 4H), 1,26 (d, 3H, J=6,6 Гц)	F; Пик 2	(2S)-2- $\{8$ -[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-[(2- $\{1$ -окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиримидин-4-ил)амино]изохинолин-5-ил}пропан-1-ол или (2R)-2- $\{8$ -[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-3-[(2- $\{1$ -окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиримидин-4-ил)амино]изохинолин-5-ил}пропан-1-ол
88		553	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,2 Гц), 4,37 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,92 (d, 10H, J=10,9 Гц), 3,57 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,43 (t, 1H, J=6,8 Гц), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,73 – 1,59 (m, 4H), 1,26 (d, 6H, J=6,7 Гц)		N-(2- $\{1,4$ -диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил}пиримидин-4-ил)-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
89		554	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, 4d- $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ м.д. 9,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,46 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,42 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,76 – 4,60 (m, 3H), 4,27 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,18 (t, 2H, J=9,9 Гц), 3,00 (s, 3H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 1,54 – 1,28 (m, 10H)	D; Пик 1	N- $\{2$ -[(3S,4S)-3-амино-4-метоксиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

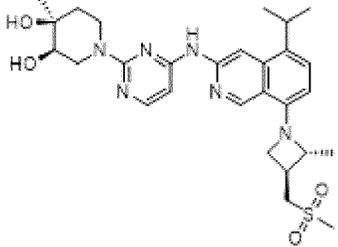
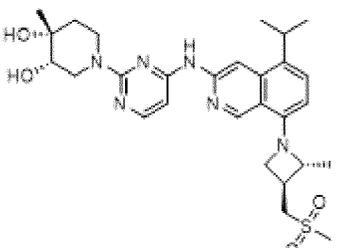
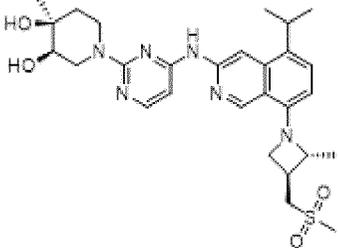
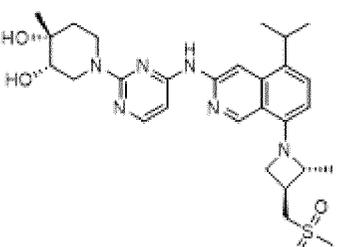
90		555	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,23 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,55 – 6,42 (m, 2H), 4,98 (t, 1H, $J=7,2$ Гц), 4,78 – 4,62 (m, 3H), 4,19 (p, 1H, $J=6,4$ Гц), 3,64 (t, 1H, $J=7,0$ Гц), 3,60 – 3,51 (m, 2H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, $J=7,3$ Гц), 2,12 (td, 1H, $J=8,4$ , 4,1 Гц), 1,75 – 1,57 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 3H), 1,31 (d, 3H, $J=21,2$ Гц), 0,97 (dd, 2H, $J=8,2$ , 4,1 Гц), 0,71 – 0,58 (m, 2H)	L; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({5-циклопропил-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
91	 <p style="text-align: center;">или</p>	555	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,82 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,41 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,47 – 6,36 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, $J=5,0$ Гц), 4,39 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,96 (t, 4H, $J=6,9$ Гц), 3,85 – 3,62 (m, 3H), 3,61 – 3,42 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,12 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,92 – 1,86 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,40 – 1,06 (m, 9H)	K; Пик 1	(3S,4R)-1-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-4-метоксипиперидин-3-ол

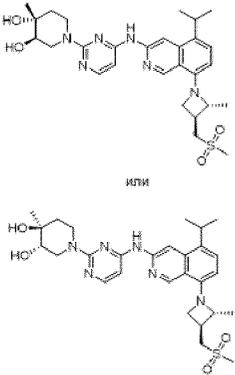
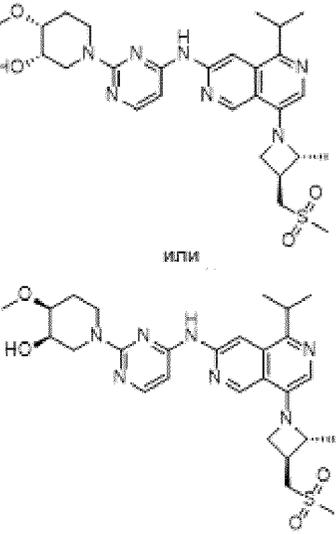
92	 <p style="text-align: center;">или</p>	555	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,45 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,08 (d, 1H, $J=4,8$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,46 – 4,30 (m, 2H), 4,20 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,64 (t, 1H, $J=7,1$ Гц), 3,54 (t, 3H, $J=6,8$ Гц), 3,39 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,22 – 3,07 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,30 (dd, 6H, $J=6,7, 3,2$ Гц)	LL, Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол
93	 <p style="text-align: center;">или</p>	555	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,83 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,54 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,40 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,62 (dd, 2H, $J=17,2, 6,3$ Гц), 4,17 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,95 (s, 2H), 3,82 – 3,42 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, $J=7,3$ Гц), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,64 – 1,58 (m, 1H), 1,41 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,28 (d, 6H, $J=6,6$ Гц)	JJ, Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол

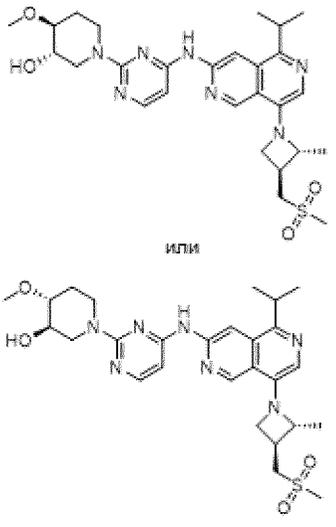
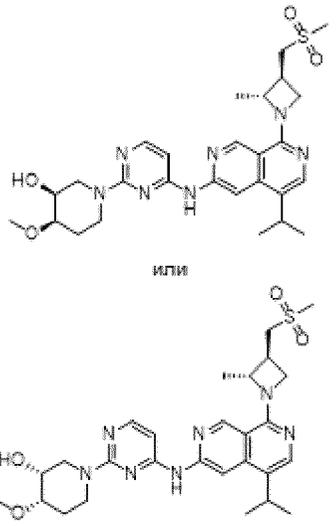
94	 <p>или</p> 	555	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, 4d-CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ м.д. 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,53 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,34 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,63 – 4,37 (m, 5H), 4,03 (td, 2H, J=7,6, 6,9, 1,9 Гц), 3,73 – 3,57 (m, 4H), 3,48 – 3,33 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (d, 1H, J=13,9 Гц), 3,04 (s, 3H), 1,96 (ddt, 1H, J=13,8, 10,0, 5,0 Гц), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,43 – 1,25 (m, 9H)	L; Пик 1	(3R,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ол
95	 <p>или</p> 	555	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, 4d-CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ м.д. 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,53 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,34 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,58 (d, 2H, J=15,2 Гц), 4,43 (td, 2H, J=7,6, 2,1 Гц), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,73 – 3,57 (m, 4H), 3,39 (d, 3H, J=10,2 Гц), 3,23 (s, 3H), 3,16 (d, 1H, J=13,9 Гц), 3,04 (s, 3H), 1,96 (ddt, 1H, J=13,9, 9,8, 4,9 Гц), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,38 (t, 6H, J=6,7 Гц), 1,27 (s, 3H)	L; Пик 2	(3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метокси-3-метилпиперидин-4-ол

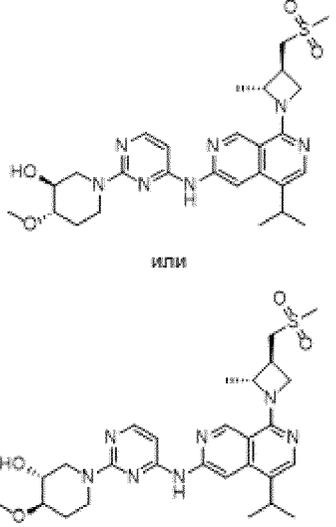
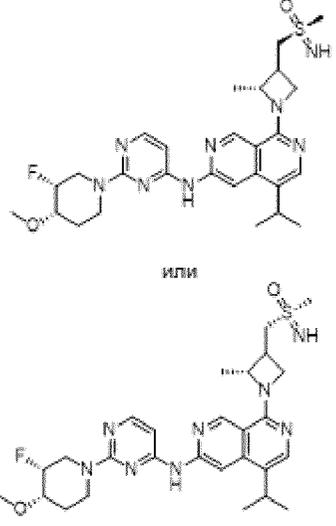
96		555	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,44 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,01 (d, 1H, $J=4,3$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,24 – 4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,77 – 3,39 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,57 – 1,39 (m, 4H), 1,30 (dd, 6H, $J=6,7, 2,5$ Гц)	D; Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол
97		555	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,43 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,66 (dd, 2H, $J=6,0, 3,3$ Гц), 4,19 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,04 (dd, 1H, $J=13,1, 7,2$ Гц), 3,95 (s, 2H), 3,79 (d, 2H, $J=13,0$ Гц), 3,64 (t, 1H, $J=7,2$ Гц), 3,53 (h, 3H, $J=7,2$ Гц), 3,33 – 3,25 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,81 – 1,57 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,30 (dd, 6H, $J=6,7, 1,6$ Гц)	D; Пик 2	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол

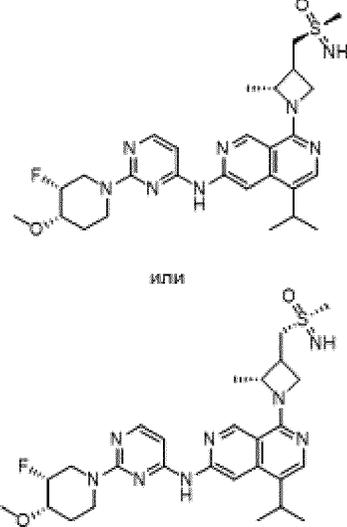
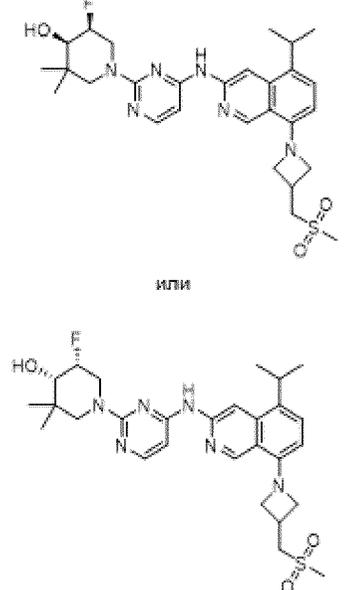
98	 <p>или</p>	555	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,44 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,01 (d, 1H, $J=4,3$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,35 – 4,00 (m, 3H), 3,73 – 3,41 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 4H), 1,30 (dd, 6H, $J=6,8, 4,8$ Гц)	D; Пик 1	(3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол или (3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол
99	 <p>или</p>	555	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,43 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,72 – 4,61 (m, 2H), 4,19 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 4,13 – 3,89 (m, 4H), 3,75 (d, 2H, $J=13,2$ Гц), 3,64 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,53 (h, 3H, $J=7,3$ Гц), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (p, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,82 – 1,53 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,30 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)	D; Пик 2	(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол или (3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метоксипиперидин-4-ол

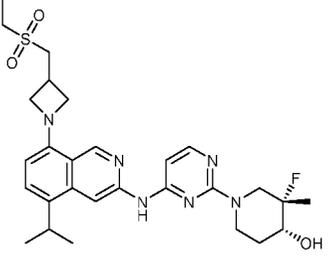
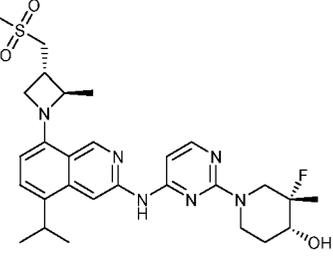
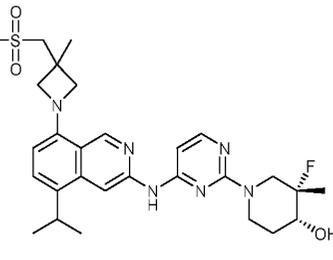
100	 <p>или</p> 	555	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,42 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,72 – 4,60 (m, 2H), 4,44 (dt, 2H, J=17,1, 8,6 Гц), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 3,64 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,62 – 3,44 (m, 3H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 3,07 (t, 1H, J=11,2 Гц), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,72 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 4,3 Гц), 1,18 (s, 3H)	F; Пик 1	(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол или (3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол
101	 <p>или</p> 	555	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,42 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,66 (s, 2H), 4,44 (dt, 2H, J=16,5, 8,3 Гц), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 3,69 – 3,44 (m, 4H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,07 (t, 1H, J=11,2 Гц), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,66 (d, 1H, J=13,4 Гц), 1,53 (d, 1H, J=12,8 Гц), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (t, 6H, J=6,6 Гц), 1,19 (s, 3H)	F; Пик 2	(4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол или (3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол

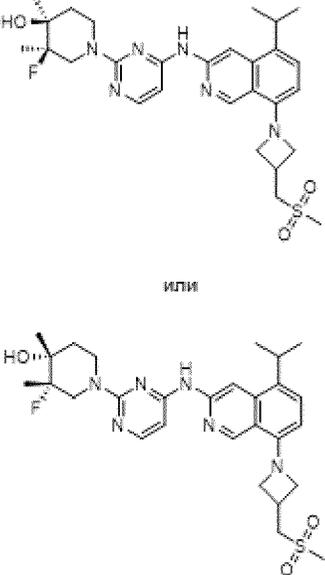
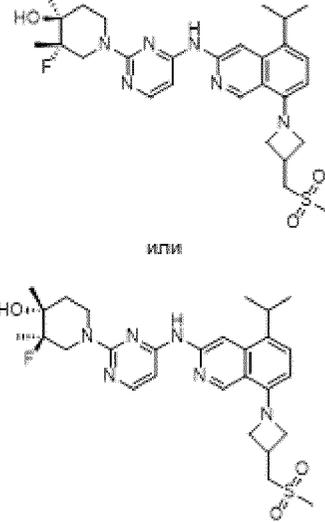
102		555	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,39 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,77 (d, 1H, J=5,1 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,51 (s, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J=20,1 Гц), 3,79 (d, 1H, J=10,8 Гц), 3,71 – 3,37 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 4H), 1,34 – 1,21 (m, 6H), 1,16 (s, 3H)	D; Пик 2	(3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол или (3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-3,4-диол
103		556	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,70 (s, 1H), 6,39 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,71 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,62 (d, 1H, J=4,9 Гц), 4,29 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,99 (s, 2H), 3,83 – 3,49 (m, 7H), 3,45 (d, 1H, J=7,8 Гц), 3,34 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,91 – 1,85 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,46 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (dd, 6H, J=6,7, 4,3 Гц)	II, Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

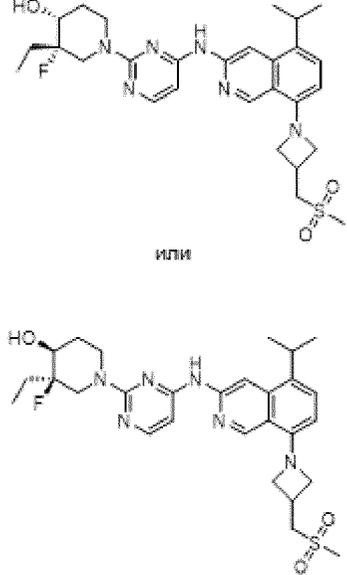
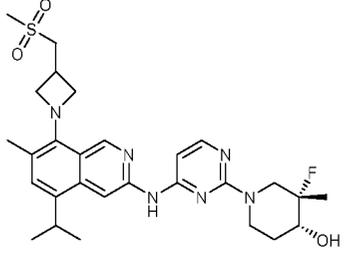
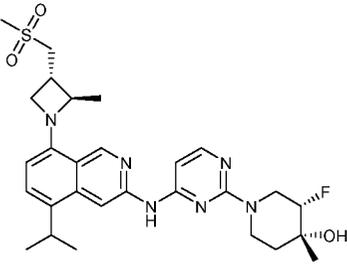
104	 <p>или</p>	556	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,11 (d, 1H, J=4,7 Гц), 4,74 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,44 – 4,26 (m, 3H), 3,74 (dt, 2H, J=14,2, 7,1 Гц), 3,54 (dt, 2H, J=14,0, 6,7 Гц), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30 – 3,11 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,3 Гц), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,31 (dd, 6H, J=8,9, 6,6 Гц)	НН, Пик 1 (3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
105	 <p>или</p>	556	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 – 8,01 (m, 2H), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,88 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,63 (d, 1H, J=5,1 Гц), 4,58 (t, 1H, J=6,2 Гц), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 2H), 3,49 (d, 1H, J=7,4 Гц), 3,40 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,52 (d, 3H, J=6,2 Гц), 1,35 (dd, 6H, J=6,8, 4,6 Гц), 1,27 (s, 3H).	JJ, Пик 1 (3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

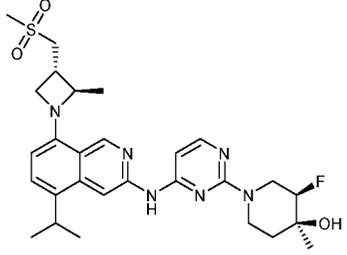
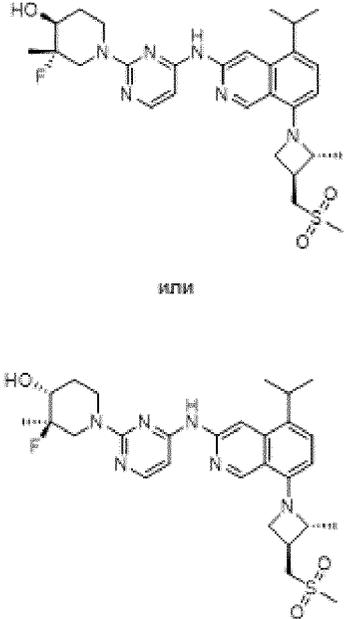
106	 <p>или</p>	556	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,02 (s, 1H), 6,52 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,88 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,58 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,47 – 4,26 (m, 2H), 4,00 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,41 (s, 5H), 3,30 – 3,12 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,45 – 1,21 (m, 8H).	LL, Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
107	 <p>или</p>	556	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,95 (d, 1H, $J=49,5$ Гц), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,50 (d, 1H, $J=13,3$ Гц), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, $J=9,8$ Гц), 3,59 – 3,38 (m, 6H), 3,31 – 3,20 (m, 3H), 2,94 – 2,90 (m, 4H), 1,87 – 1,67 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,31 (t, 6H, $J=6,9$ Гц)	L; Пик 1	(1S)-(((2R)-1-(6-((2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-нафтиридин-1-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон или (1R)-(((2R)-1-(6-((2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-нафтиридин-1-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон

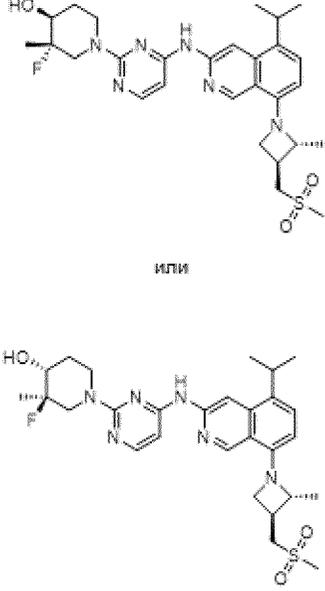
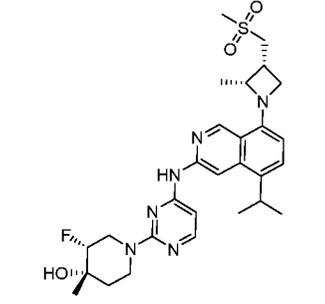
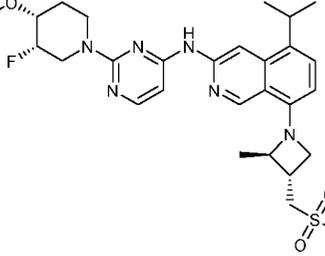
108	 <p>или</p>	556	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,95 (d, 1H, J=49,0 Гц), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,50 (d, 1H, J=13,1 Гц), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,63 (t, 1H, J=7,1 Гц), 3,55 – 3,40 (m, 7H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 2,94 – 2,89 (m, 4H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (t, 6H, J=7,1 Гц)	L; Пик 2	(1S)-(((2R)-1-(6-((2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-нафтиридин-1-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон или (1R)-(((2R)-1-(6-((2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-нафтиридин-1-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон
109	 <p>или</p>	557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,14 (d, 1H, J=5,3 Гц), 4,89 – 4,61 (m, 1H), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,27 (d, 1H, J=19,3 Гц), 3,97 (t, 3H, J=7,0 Гц), 3,82 (d, 1H, J=12,9 Гц), 3,68 – 3,18 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 4,1 Гц), 1,07 – 0,76 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол

110		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,03 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,86 – 4,61 (m, 2H), 4,39 (td, 2H, J=7,7, 2,3 Гц), 4,08 – 3,88 (m, 2H), 3,67 – 3,41 (m, 4H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,12 (q, 4H, J=7,5 Гц), 1,83 – 1,65 (m, 2H), 1,49 – 1,15 (m, 12H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
111		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,3 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,04 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,92 – 4,47 (m, 3H), 4,20 (t, 1H, J=6,5 Гц), 3,59 (dt, 5H, J=28,9, 7,4 Гц), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,5 Гц), 1,85 – 1,64 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 4H), 1,39 – 1,20 (m, 8H)	L; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
112		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,03 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,83 – 4,64 (m, 2H), 4,17 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,98 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,67 (s, 2H), 3,67 – 3,43 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,78 – 1,70 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,47 – 1,23 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)-3-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

113		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,8 Гц), 6,43 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,73 (s, 1H), 4,40 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,28 (dd, 1H, J=13,4, 7,8 Гц), 4,14 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,71 – 3,65 (m, 3H), 3,59 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,61 – 1,55 (m, 1H), 1,39 – 1,20 (m, 12H)	В; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,4- диметилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-3- фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,4- диметилпиперидин-4-ол
114		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,83 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,98 (d, 1H, J=1,7 Гц), 4,62 (q, 2H, J=12,7 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,4 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,59 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,34 – 3,18 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,40 – 1,22 (m, 9H), 1,20 (d, 3H, J=1,6 Гц)	F; Пик 2	(3S,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,4- диметилпиперидин-4-ол или (3R,4R)-3- фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,4- диметилпиперидин-4-ол

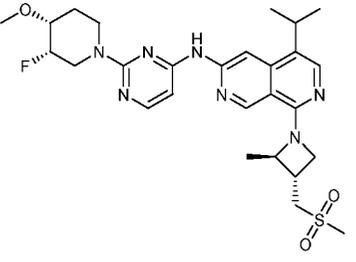
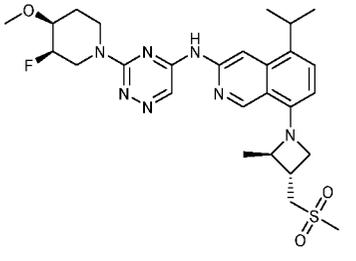
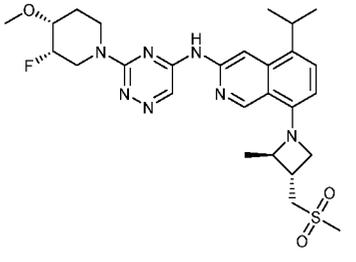
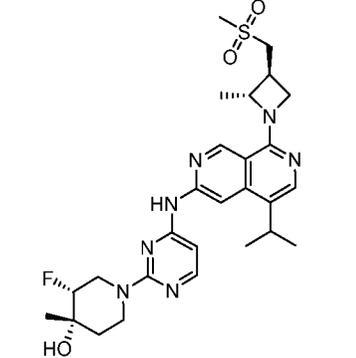
115	 <p>или</p>	557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,41 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,41 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,97 (d, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,68 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,39 (td, 2H, $J=7,7, 2,8$ Гц), 3,96 (td, 2H, $J=6,9, 2,5$ Гц), 3,73 – 3,55 (m, 3H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,92 – 1,59 (m, 4H), 1,30 (dd, 6H, $J=6,8, 4,6$ Гц), 0,93 (t, 3H, $J=7,5$ Гц)	L; Пик 1	(3S,4R)-3-этил-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол или (3R,4S)-3-этил-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол
116		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,77 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,21 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,03 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 4,75 (s, 1H), 4,69 (d, 1H, $J=14,1$ Гц), 4,57 (t, 2H, $J=7,3$ Гц), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,52 (dd, 4H, $J=19,0, 7,0$ Гц), 3,16 (t, 3H, $J=15,4$ Гц), 3,00 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,50 – 1,14 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-7-метил-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
117		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,95 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,86 (s, 1H), 4,66 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,52 – 4,36 (m, 2H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,69 – 3,47 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,3$ Гц), 1,73 – 1,67 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,34 – 1,23 (m, 9H)	N; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

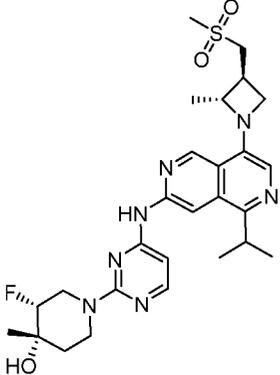
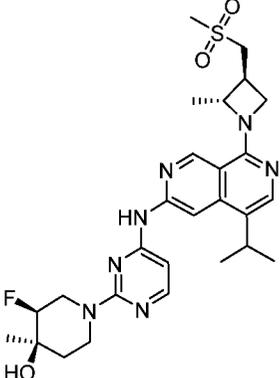
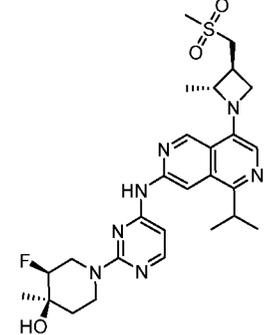
118		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,86 (s, 1H), 4,67 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,53 – 4,06 (m, 4H), 3,70 – 3,44 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,63 – 1,54 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,35 – 1,23 (m, 9H)	N; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
119		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,32 (d, 1H, J=4,4 Гц), 4,65 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,19 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,93 – 3,89 (m, 4H), 3,77 – 3,73 (m, 1H), 3,63 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,53 (hept, 3H, J=7,8, 7,3 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,56 – 1,51 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,35 – 1,21 (m, 9H)	L; Пик 1	(3S,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

120		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 5,32 (d, 1H, J=4,4 Гц), 4,65 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,04 – 3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 1H), 3,64 (t, 1H, J=7,1 Гц), 3,53 (hept, 3H, J=7,9, 7,3 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,35 – 1,21 (m, 9H)	L; Пик 2	(3R,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
121		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 4,22 – 4,16 (m, 2H), 3,69 – 3,47 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (d, 1H, J=9,7 Гц), 1,73 – 1,67 (m, 1H), 1,59 – 1,53 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,33 – 1,23 (m, 9H)	OO, Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
122		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,94 (d, 1H, J=49,3 Гц), 4,69 (dt, J=25,9, 6,4 Гц, 2H), 4,47 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,27 – 4,11 (m, 1H), 3,72 – 3,42 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,86 – 1,65 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 1,9 Гц).		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

123		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,46 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,51 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,97 (d, 1H, J=49,2 Гц), 4,86 – 4,63 (m, 2H), 4,51 (d, 1H, J=13,7 Гц), 4,23 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,73 – 3,46 (m, 5H), 3,40 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,92 (q, 1H, J=7,4 Гц), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,34 (t, 6H, J=6,7 Гц).		N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
124		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 – 7,96 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,05 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,81 – 4,51 (m, 4H), 4,22 (t, 2H, J=7,4 Гц), 3,58 (d, 3H, J=7,4 Гц), 3,11 (q, 4H, J=7,5 Гц), 1,74 (m, 2H), 1,41 – 1,19 (m, 12H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
126		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,97 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,02 (d, 1H, J=6,3 Гц), 4,69 (dd, 2H, J=24,8, 16,9 Гц), 4,49 (dt, 2H, J=16,5, 8,5 Гц), 4,26 (dt, 2H, J=34,6, 7,8 Гц), 3,71 – 3,41 (m, 2H), 3,29 – 2,99 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,85 – 1,59 (m, 2H), 1,47 – 1,11 (m, 12H)	D; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-{4-[(8-{3-[(1S)-1-метансульфонилэтил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-метилпиперидин-4-ол
127		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,97 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,02 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,82 – 4,58 (m, 2H), 4,48 (dt, 2H, J=17,9, 8,5 Гц), 4,26 (dt, 2H, J=31,7, 7,8 Гц), 3,56 (dd, 2H, J=15,6, 8,3 Гц), 3,28 – 3,01 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,85 – 1,59 (m, 2H), 1,53 – 1,04 (m, 12H)	D; Пик 2	(3S,4R)-3-фтор-1-{4-[(8-{3-[(1R)-1-метансульфонилэтил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-метилпиперидин-4-ол

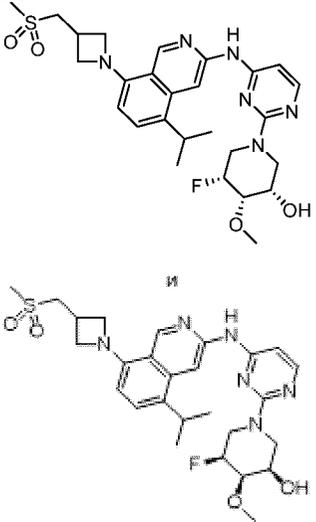
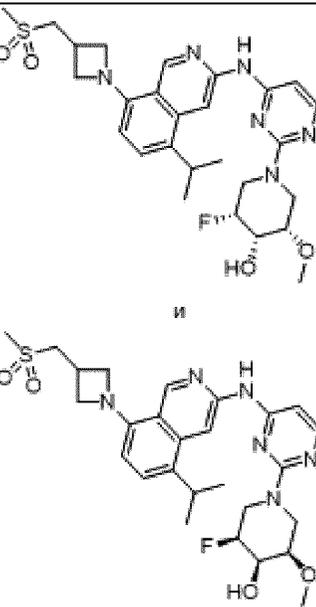
128		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,09 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,03 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,84 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,69 (dd, 2H, J=26,4, 14,7 Гц), 4,53 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,97 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,52 (d, 3H, J=7,5 Гц), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,71 (s, 2H), 1,47 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,41 – 1,25 (m, 9H)	F; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2S,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
129		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,04 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,83 – 4,63 (m, 3H), 4,32 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,75 (dt, 2H, J=13,7, 7,0 Гц), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,79 – 1,73 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,43 – 1,24 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
130		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,53 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,63 (d, 1H, J=8,2 Гц), 5,08 (d, 1H, J=6,3 Гц), 4,88 – 4,54 (m, 3H), 4,21 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,65 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,59 – 3,36 (m, 5H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,80 – 1,74 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 4H), 1,38 – 1,23 (m, 8H)	L; Пик 2	(3S,4R)-3-фтор-1-[5-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)-1,2,4-триазин-3-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
131		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,11 – 4,80 (m, 2H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,56 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,99 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,71 – 3,42 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,38 – 3,23 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,33 (dt, 6H, J=6,6, 3,2 Гц)		N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

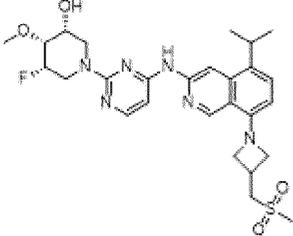
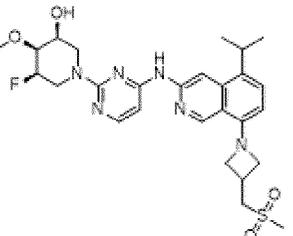
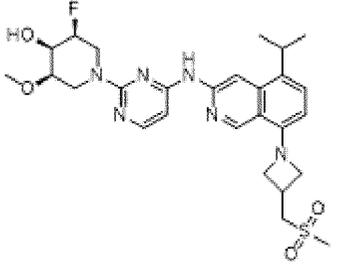
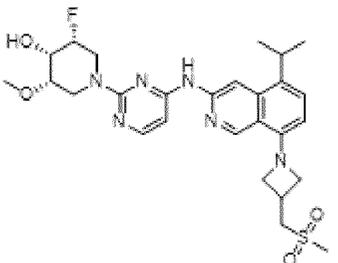
132		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,09 – 4,80 (m, 2H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,56 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,47 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,99 (t, 1H, J=7,4 Гц), 3,71 – 3,49 (m, 4H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,33 (d, 6H, J=6,8 Гц)		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
133		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,57 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,63 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,99 (d, 1H, J=49,6 Гц), 4,75 (s, 1H), 4,69 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,51 (d, 1H, J=13,6 Гц), 4,21 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,72 – 3,42 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,92 – 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,7, 3,8 Гц)		N-{3-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
134		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,56 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,61 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,98 (d, 1H, J=48,4 Гц), 4,83 – 4,61 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,74 – 3,43 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,8 Гц)		N-{3-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
135		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,90 – 4,81 (m, 2H), 4,55 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 4,32 – 4,12 (m, 2H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,70 – 3,38 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,30 (dd, 9H, J=15,2, 8,0 Гц)	ОО; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

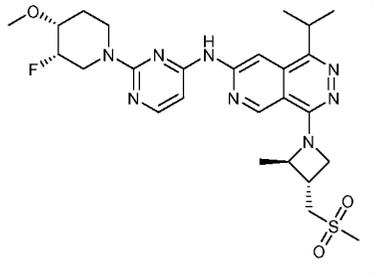
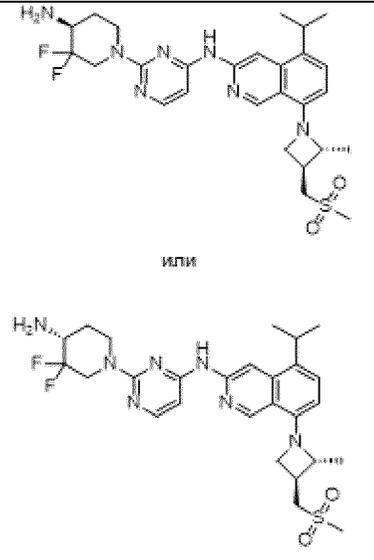
136		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J=5,9$ Гц), 7,75 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,75 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 4,55 – 4,05 (m, 4H), 3,81 – 3,52 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, $J=7,1$ Гц), 1,80 – 1,56 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,36 – 1,21 (m, 9H)	ОО; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
137		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,01 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,90 – 4,81 (m, 2H), 4,55 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 4,32 – 4,12 (m, 2H), 3,98 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,65 – 3,60 (m, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,3$ Гц), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 4H), 1,30 (dd, 9H, $J=15,2, 8,0$ Гц)	ОО; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
138		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,16 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J=5,9$ Гц), 7,75 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,01 – 4,82 (m, 1H), 4,75 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 4,54 – 4,03 (m, 4H), 4,14 (s, 1H), 3,87 – 3,43 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 1,81 – 1,54 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,34 – 1,24 (m, 9H)	ОО; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

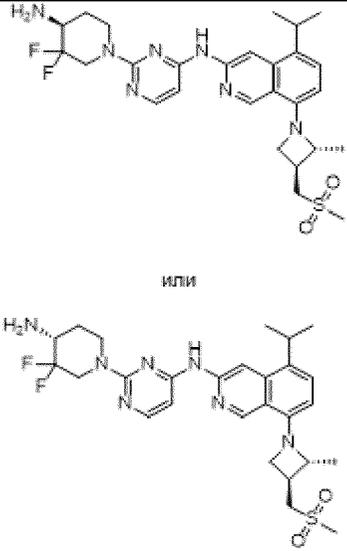
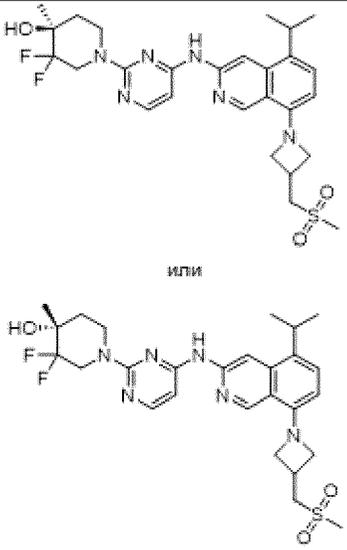
139		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H, J=49,6 Гц), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,50 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,82 – 3,44 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,05 – 2,86 (m, 1H), 1,95 – 1,69 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (t, 6H, J=7,2 Гц)		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
140		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,96 (d, 1H, J=50,0 Гц), 4,80 – 4,69 (m, 2H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 4,32 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,75 (dt, 3H, J=16,2, 7,0 Гц), 3,57 (t, 3H, J=6,7 Гц), 3,38 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,91 – 1,68 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,7 Гц)		N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
141		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,89 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,66 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,98 (s, 1H), 4,70 (t, 1H, J=7,9 Гц), 4,56 – 4,29 (m, 2H), 4,29 – 4,07 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,59 – 3,40 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,81 – 1,59 (m, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 3H), 1,36 – 1,25 (m, 9H)	М; Пик 1	(3R,4S)-3-фтор-1-[5-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)-1,2,4-триазин-3-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
142		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,82 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,66 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,97 (s, 1H), 4,73 – 4,65 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,80 – 3,43 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 9H)	М; Пик 2	(3S,4R)-3-фтор-1-[5-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)-1,2,4-триазин-3-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

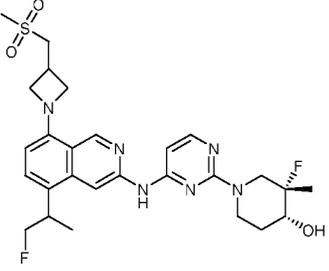
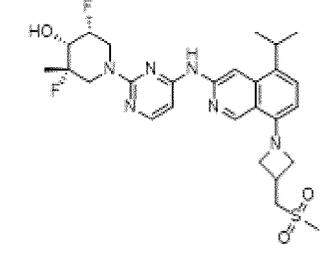
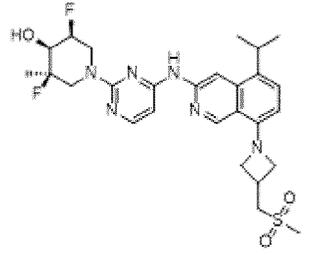
143		558	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,98 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,73 – 4,60 (m, 2H), 4,56 (t, 2H, $J=8,4$ Гц), 4,21 (td, 2H, $J=6,7, 6,2, 3,4$ Гц), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,38 (s, 3H), 3,31 – 3,12 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 1,97 (dd, 1H, $J=12,7, 4,0$ Гц), 1,62 (q, 1H, $J=11,4$ Гц), 1,39 (d, 3H, $J=21,2$ Гц), 1,33 – 1,26 (m, 6H)	O; Пик 2 (промежуточное соединение stage)	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
144		558	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,60 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,68 (d, 2H, $J=11,2$ Гц), 4,49 (t, 2H, $J=7,7$ Гц), 4,08 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,71 (t, 1H, $J=6,7$ Гц), 3,61 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,39 (s, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,41 (d, 3H, $J=21,3$ Гц), 1,31 (dd, 6H, $J=6,7, 3,9$ Гц)		N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
145		559	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,00 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,43 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,37 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 4,99 (d, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,78 (dd, 1H, $J=14,1, 8,7$ Гц), 4,68 (d, 1H, $J=13,3$ Гц), 4,30 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 4,17 (q, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,86 (t, 2H, $J=6,8$ Гц), 3,61 – 3,43 (m, 3H), 3,24 (dd, 1H, $J=14,0, 6,9$ Гц), 3,13 (q, 3H, $J=7,3$ Гц), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 4H), 1,34 – 1,19 (m, 5H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-этоксиизохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

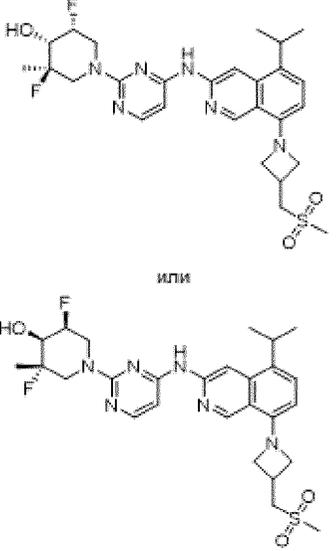
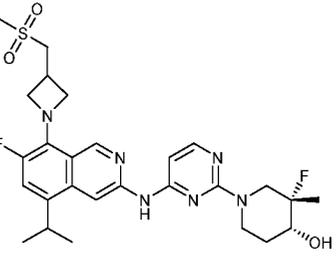
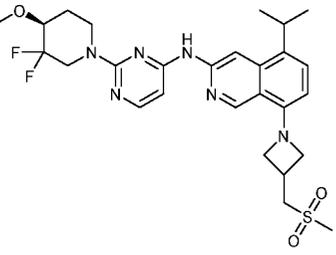
146		559	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 4,76 - 4,53 (m, 2H), 4,42 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 4,01 (t, J= 6,4 Гц, 2H), 3,85 (br d, J= 12,4 Гц, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 7H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)	(3R,4R,5S)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол и (3S,4S,5R)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол
147		559	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,97 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,77 - 4,60 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 3H), 4,01 (t, J= 8,0 Гц, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 7H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)	(3S,4R,5R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ол и (3R,4S,5S)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ол

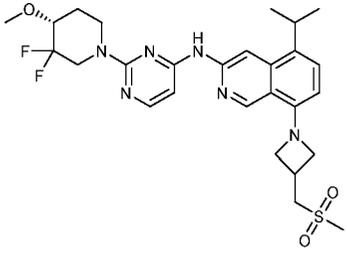
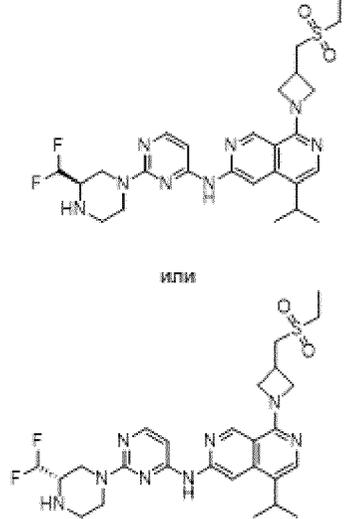
148	 <p style="text-align: center;">или</p> 	559	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,97 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,77 - 4,60 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 3H), 4,01 (t, J= 8,0 Гц, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 7H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)	Р; Пик 1	(3R,4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-4- метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-4- метоксипиперидин-3-ол
149	 <p style="text-align: center;">или</p> 	559	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 5H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,74 - 3,57 (m, 4H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35 (dd, J= 3,2, 6,8 Гц, 6H)	Р; Пик 2	(3S,4R,5R)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-5- метоксипиперидин-4-ол или (3R,4S,5S)-3-фтор-1-[4-({8-[3- (метансульфонилметил)азетидин-1- ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3- ил}амино)пиримидин-2-ил]-5- метоксипиперидин-4-ол

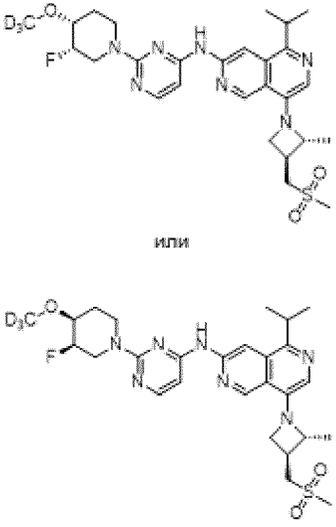
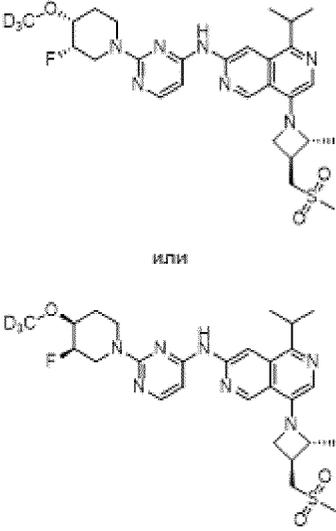
150		559	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,43 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,54 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,09 – 4,82 (m, 2H), 4,74 – 4,61 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,07 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,73 – 3,42 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,54 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,37 (td, 6H, J=6,6, 3,8 Гц)		2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-N-{4-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил}пиримидин-4-амин
151		560	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,03 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,53 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,89 – 4,81 (m, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,55 (d, 1H, J=13,6 Гц), 4,19 (q, 1H, J=6,2 Гц), 3,72 – 3,55 (m, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 4H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (h, 1H, J=7,2 Гц), 2,01 – 1,97 (m, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,9 Гц)	M; Пик 1	N-{2-[(4S)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4R)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

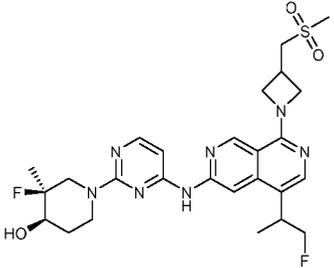
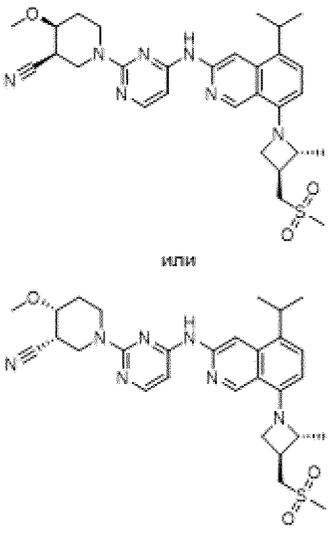
152	 <p>или</p>	560	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,99 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,68 (q, 2H, J=9,3, 7,3 Гц), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,79 – 3,56 (m, 2H), 3,57 – 3,35 (m, 4H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 1,9 Гц)	М; Пик 2	N-{2-[(4R)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4S)-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
153	 <p>или</p>	561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,53 (s, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,51 – 4,32 (m, 3H), 3,95 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,64 (dd, 3H, J=40,3, 10,4 Гц), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,31 – 1,18 (m, 9H)	F; Пик 2	(4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

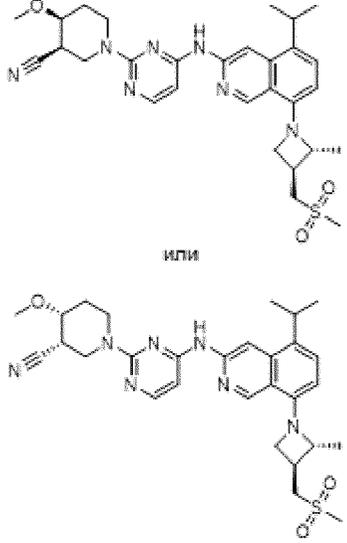
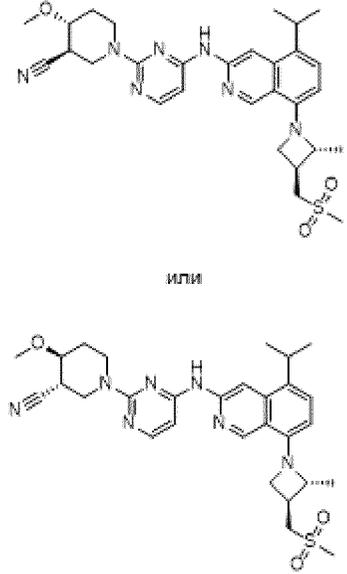
154		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,82 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,58 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,38 (d, 1H, J=7,9 Гц), 5,15 – 4,84 (m, 2H), 4,75 (dd, 2H, J=25,4, 14,9 Гц), 4,42 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,00 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,60 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,49 (dt, 1H, J=11,2, 6,7 Гц), 3,31 – 3,06 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,83 – 1,55 (m, 2H), 1,44 – 1,12 (m, 6H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-(4-{{5-(1-фторпропан-2-ил)-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино}пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол
155	 <p style="text-align: center;">или</p> 	561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,58 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,68 (d, 1H, J=6,0 Гц), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 1H), 4,66 – 4,44 (m, 1H), 4,40 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,74-3,44 (m, 5H, J=19,8, 7,1 Гц), 3,31 – 3,08 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,41 (d, 3H, J=21,5 Гц), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)	C; Пик 1	(3S,4R,5R)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S,5S)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

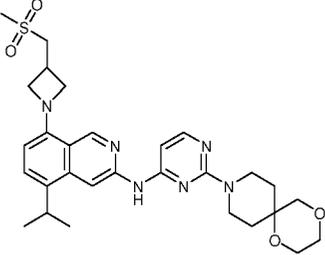
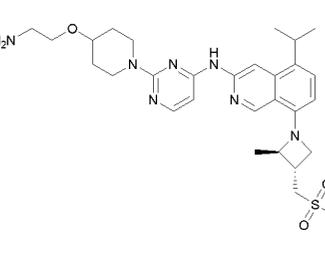
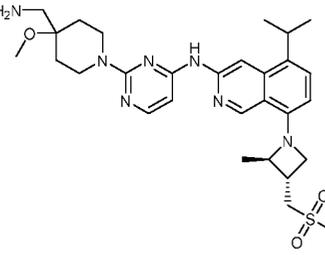
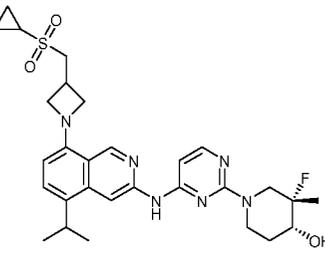
156		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,54 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,85 (d, 1H, J=5,3 Гц), 4,89 – 4,62 (m, 1H), 4,37 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,26 – 4,10 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 4,03 – 3,72 (m, 5H), 3,57 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,45 – 1,19 (m, 9H)	I; Пик 2	(3R,4R,5R)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S,5S)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
157		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,31 (d, 1H, J=15,6 Гц), 6,44 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,00 (d, 1H, J=6,3 Гц), 4,71 – 4,65 (m, 1H), 4,63 – 4,57 (m, 3H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,56 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,43 – 1,18 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({7-фтор-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
158		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,54 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,46 – 4,24 (m, 3H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,75 (s, 2H), 3,57 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,49 (d, 1H, J=6,6 Гц), 3,45 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H), 1,27 (d, 6H, J=6,7 Гц)	PP; Пик 1	N-{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

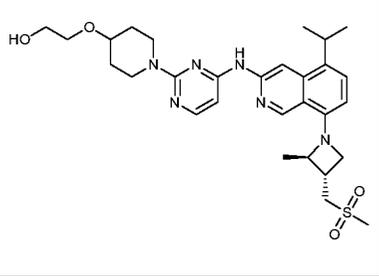
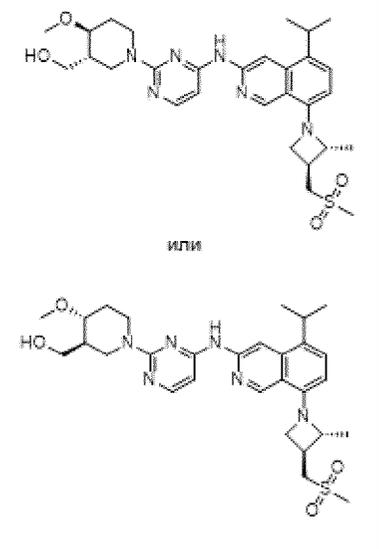
159		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,54 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,43 – 4,23 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,57 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,46 – 3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H), 1,27 (d, 6H, J=6,7 Гц)	PP; Пик 2	N-{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
160		561	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,97 (t, 1H), 4,65 – 4,51 (m, 3H), 4,44 (d, 1H, J=12,5 Гц), 4,22 (td, 2H, J=6,6, 3,3 Гц), 3,58 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,11 (q, 3H, J=7,4 Гц), 3,01 (t, 3H, J=9,9 Гц), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 1,38 – 1,14 (m, 9H)	I; Пик 2	N-{2-[(3R)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3S)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

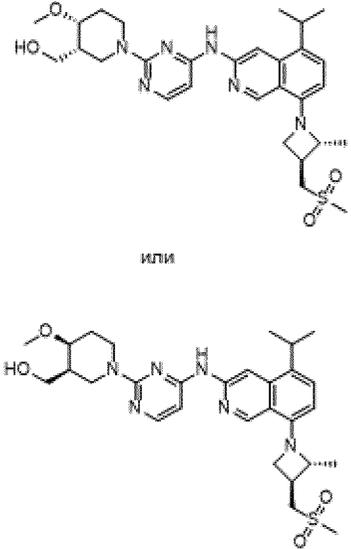
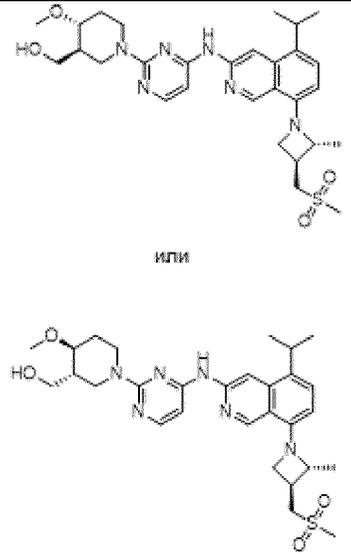
161	 <p style="text-align: center;">или</p>	561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,19 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (dd, 1H, J=49,5, 4,7 Гц), 4,74 (dd, 2H, J=9,2, 6,0 Гц), 4,50 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,32 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,83 – 3,58 (m, 3H), 3,62 – 3,38 (m, 3H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (p, 1H, J=7,3 Гц), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,6 Гц)	G; Пик 1	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
162	 <p style="text-align: center;">или</p>	561	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,96 (d, 1H, J=50,2 Гц), 4,74 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,50 (d, 1H, J=13,6 Гц), 4,32 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,83 – 3,71 (m, 3H), 3,75 – 3,43 (m, 3H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,90 – 1,69 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,39 – 1,27 (m, 6H)	G; Пик 2	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

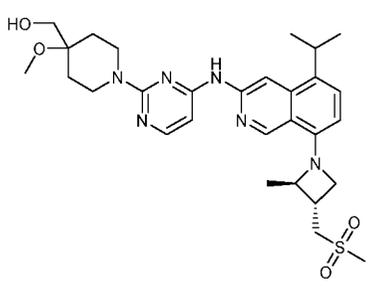
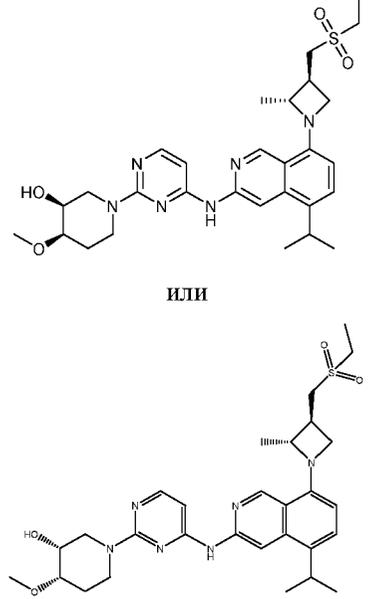
163		562	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 – 7,93 (m, 2H), 6,48 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,75 – 4,51 (m, 6H), 3,82 (s, 2H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,72 (br.s, 2H), 1,49 – 1,16 (m, 11H).	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-(4-{{5-(1-фторпропан-2-ил)-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-3-ил}амино}пиримидин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол
164		564	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,06 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 7,44 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,58 (d, 2H, $J=8,1$ Гц), 4,81 (d, 1H, $J=13,7$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 4,60 – 4,54 (m, 1H), 4,20 (t, 1H, $J=6,5$ Гц), 3,72 – 3,43 (m, 8H), 3,27 – 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,32 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)	B; Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил или (3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил

165	 <p style="text-align: center;">или</p>	564	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,04 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,44 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,62 – 6,42 (m, 2H), 4,92 – 4,44 (m, 3H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 3,76 – 3,40 (m, 8H), 3,31 – 3,13 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,76 – 1,56 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,32 (dd, 6H, $J=6,8, 2,8$ Гц)	В; Пик 2	(3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил или (3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил
166	 <p style="text-align: center;">или</p>	564	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,05 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 2H, $J=7,8$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,4$ Гц), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 2H), 3,77 – 3,48 (m, 8H), 3,38 – 3,21 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 4H), 1,31 (dd, 6H, $J=8,9, 6,8$ Гц)	К; Пик 2	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-карбонитрил

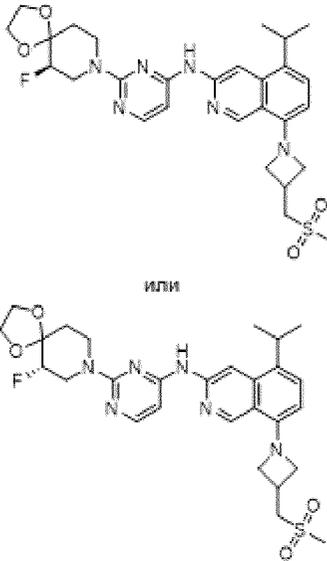
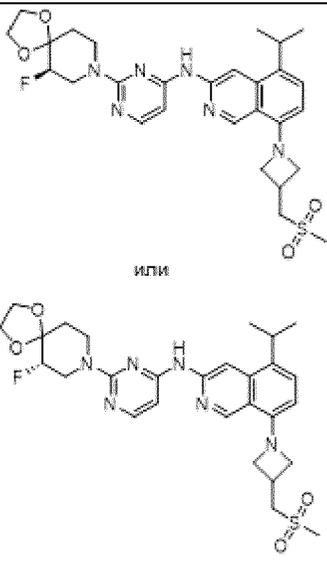
167		567	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,84 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 – 6,35 (m, 2H), 4,43 – 4,26 (m, 4H), 3,94 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,68 (s, 2H), 3,57 (d, 4H, $J=7,4$ Гц), 3,51 – 3,32 (m, 4H), 3,25 (d, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,00 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)	N-(2-{1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил}пиримидин-4-ил)-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
168		568	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,43 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,66 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,19 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,69 – 3,37 (m, 9H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,1$ Гц), 2,71 (t, 2H, $J=5,8$ Гц), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 5H), 1,30 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)	N-{2-[4-(2-аминоэтоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
169		568	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,45 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,67 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,42 (d, 2H, $J=13,0$ Гц), 4,19 (q, 1H, $J=6,4$ Гц), 3,68 – 3,22 (m, 11H), 3,01 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 3H), 1,85 (d, 2H, $J=13,6$ Гц), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,1$ Гц), 1,31 (d, 6H, $J=6,8$ Гц)	N-{2-[4-(аминометил)-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
170		569	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 6,41 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,40 (t, 2H, $J=7,8$ Гц), 3,98 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,38 – 2,98 (m, 3H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,55 – 1,20 (m, 9H), 1,03 (t, 4H, $J=7,2$ Гц)	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(циклопропансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

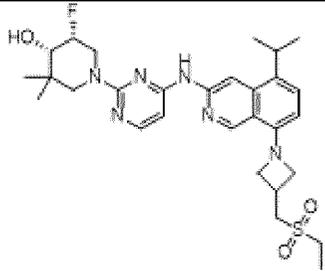
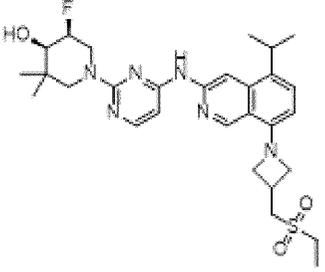
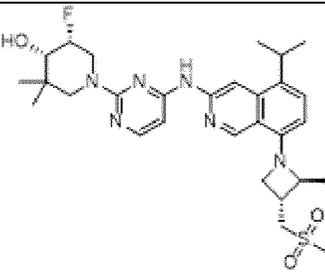
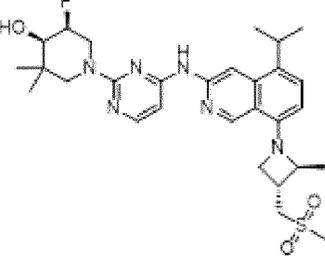
171		569	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,43 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 2H), 4,20 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,71 – 3,33 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,57 – 1,39 (m, 5H), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)	2-({1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этан-1-ол
172		569	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,60 – 4,46 (m, 3H), 4,20 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,55 (tdd, 7H, J=25,6, 12,6, 6,1 Гц), 3,32 (s, 2H), 3,27 – 3,03 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,64 – 1,58 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (t, 7H, J=7,0 Гц)	L; Пик 2 [(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол или [(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол

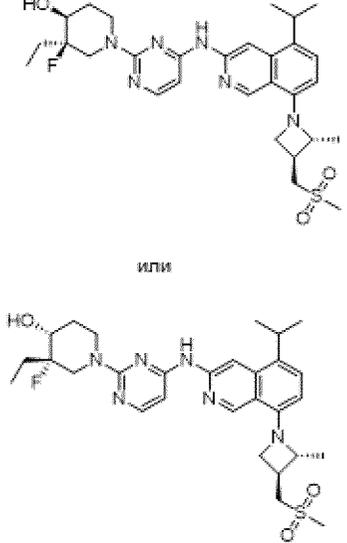
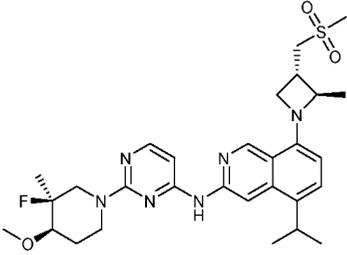
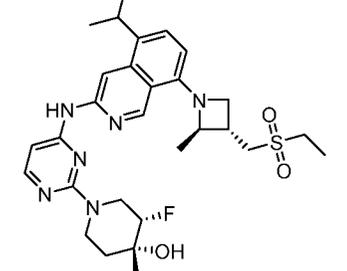
173		569	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,4 Гц), 4,59 – 4,40 (m, 3H), 4,20 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,72 – 3,35 (m, 7H), 3,31 (s, 3H), 3,11 – 3,05 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,64 – 1,58 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 7H, J=6,7, 4,1 Гц)	F; Пик 1 [(3R,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол или [(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол
174		569	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 – 6,50 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,4 Гц), 4,42 (t, 1H, J=5,3 Гц), 4,27 – 4,17 (m, 3H), 3,69 – 3,40 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 2H), 1,61 – 1,55 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,34 – 1,21 (m, 6H)	F; Пик 2 [(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол или [(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ил]метанол

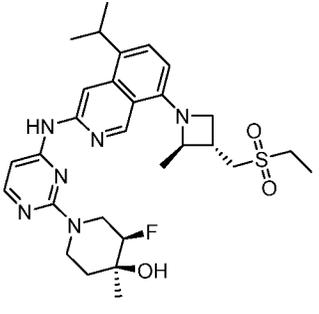
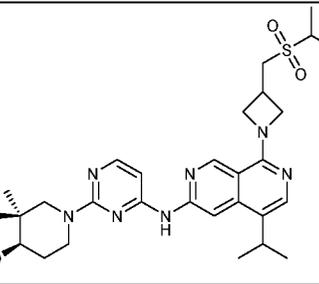
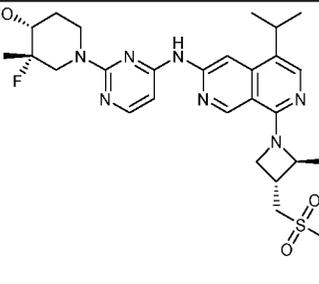
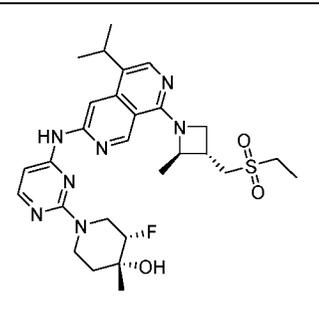
175		569		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,40 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,71 – 4,54 (m, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,19 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,69 – 3,43 (m, 4H), 3,40 (d, 2H, J=5,5 Гц), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=6,9 Гц), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,29 (d, 6H, J=6,7 Гц)
176		569	JJ Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол, или (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

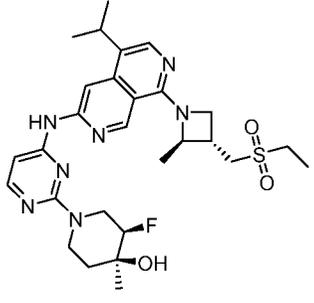
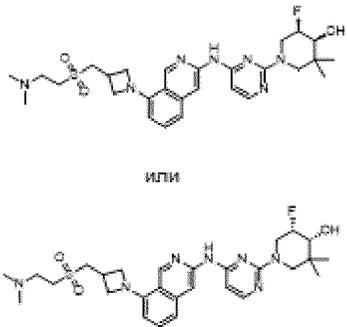
177	<p style="text-align: center;">ИЛИ</p>	569	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,11 (d, 1H, J=4,8 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,39 (dt, 2H, J=17,0, 8,5 Гц), 4,19 (q, 1H, J=6,2 Гц), 3,64 (t, 1H, J=7,1 Гц), 3,58 – 3,42 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,10 (q, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,40 – 1,34 (m, 1H), 1,32 – 1,11 (m, 9H)	LL, Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол или (3R,4R)-1-(4-((8-((2R,3S)-3-((этилсульфонил)метил)-2-метилазетидин-1-ил)-5-изопропилизохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксиперидин-3-ол
178		570	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,85 (t, 1H, J=8,1 Гц), 4,65 (d, 1H, J=5,0 Гц), 4,55 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,10 – 3,87 (m, 3H), 3,81 – 3,62 (m, 4H), 3,55 – 3,39 (m, 6H), 3,07 (t, 2H, J=7,4 Гц), 2,88 (d, 1H, J=7,1 Гц), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,36 – 1,16 (m, 9H)	JJ, Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол
179		570	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,10 (d, 1H, J=4,9 Гц), 4,85 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,55 (t, 1H, J=6,2 Гц), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 3,97 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,51 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,38 (s, 3H), 3,24 (d, 5H, J=9,1 Гц), 3,08 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,44 – 1,32 (m, 1H), 1,31 (t, 6H, J=7,6 Гц), 1,22 (t, 3H, J=7,4 Гц)	LL, Пик 1	(3S,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол

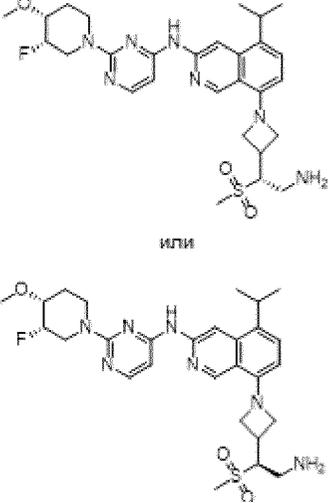
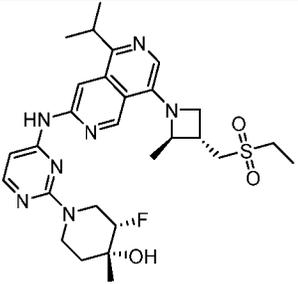
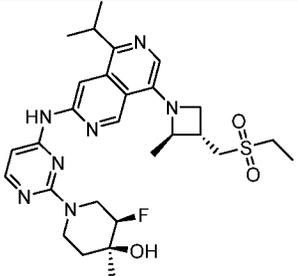
180		571	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,54 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 6,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,64 – 4,32 (m, 4H), 4,19 (d, 1H, $J=14,0$ Гц), 4,07 – 3,93 (m, 6H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,48 (p, 1H, $J=6,7, 6,1$ Гц), 3,28-3,22 (m, 1H, $J=6,9$ Гц), 3,02 (s, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,39 – 1,21 (m, 6H)	M; Пик 1	$N$ -{2-[(6R)-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $N$ -{2-[(6S)-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
181		571	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,54 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,63 – 4,30 (m, 4H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 4,07 – 3,79 (m, 7H), 3,69 (t, 1H, $J=9,9$ Гц), 3,59 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 3,02 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,39 – 1,21 (m, 6H)	M; Пик 2	$N$ -{2-[(6R)-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $N$ -{2-[(6S)-6-фтор-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

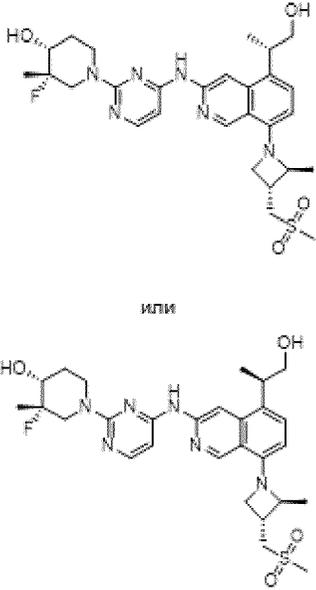
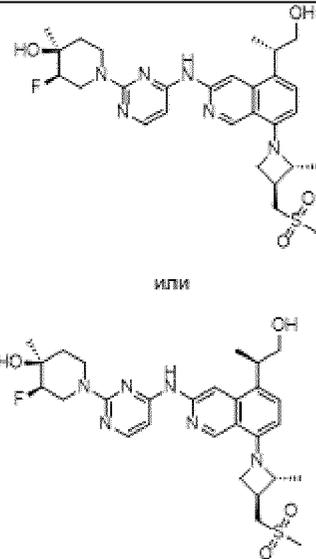
182	 <p style="text-align: center;">или</p> 	571	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,14 (d, 1H, J=5,3 Гц), 4,76 (d, 1H, J=48,7 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,33 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 3H), 3,66 – 3,39 (m, 6H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,12 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,36 – 1,16 (m, 9H), 1,03 – 0,84 (m, 6H)	J; Пик 2	(4S,5R)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- $\{$ (этансульфонил)метил)азетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил $\}$ -5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- $\{$ (этансульфонил)метил)азетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил $\}$ -5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол
183	 <p style="text-align: center;">или</p> 	571	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,13 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,92 – 4,55 (m, 2H), 4,31 – 4,15 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H, J=23,3, 13,5 Гц), 3,84 (d, 1H, J=12,9 Гц), 3,64 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,54 (p, 3H, J=6,8 Гц), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (t, 6H, J=7,1 Гц), 0,98 – 0,90 (m, 6H)	L; Пик 2	(4S,5R)-5-фтор-1-[4- $\{$ (8- $\{$ [(2S,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-5-фтор-1-[4- $\{$ (8- $\{$ [(2S,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил]-3,3-диметилпиперидин-4-ол

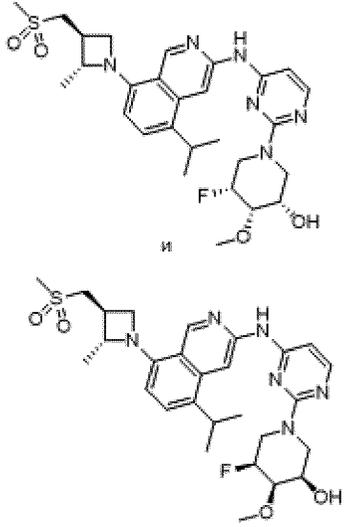
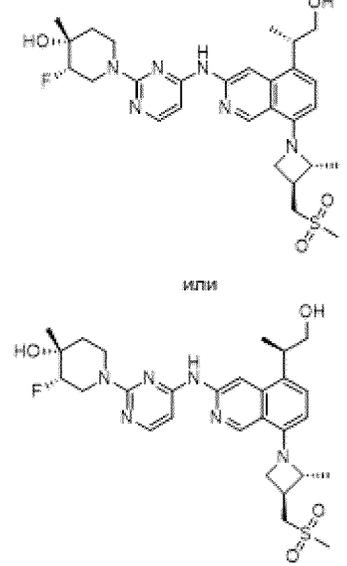
184	 <p style="text-align: center;">или</p>	571	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,03 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,8 Гц), 5,00 (s, 1H), 4,71 – 4,54 (m, 3H), 4,20 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,66 (dt, 2H, J=20,7, 7,2 Гц), 3,61 – 3,44 (m, 3H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 1,86 (dt, 1H, J=16,6, 7,8 Гц), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,34 – 1,26 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J=7,5 Гц)	D; Пик 2	(3R,4S)-3-этил-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол или (3S,4R)-3-этил-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол
185		571	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,73 – 4,64 (m, 3H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,59 (dt, 4H, J=29,1, 7,5 Гц), 3,39 (s, 3H), 3,30 – 3,16 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,4, 6,7 Гц), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 1H), 1,47 – 1,26 (m, 12H)	NN; Пик 1	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метокси-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
186		571	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,94 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,5 Гц), 7,45 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,59 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,85 (s, 1H), 4,68 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, J=7,1 Гц), 3,53 (q, 4H, J=6,7 Гц), 3,12 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,91 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,66 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,39 – 1,20 (m, 12H).	OO; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол

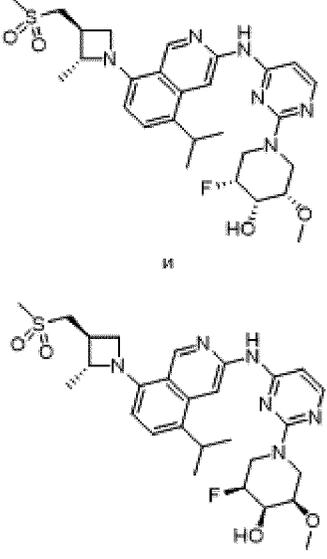
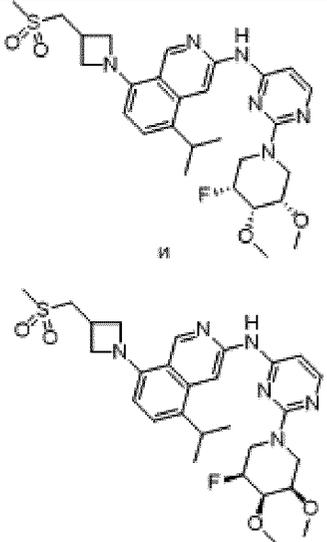
187		571	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72 – 8,61 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,45 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,59 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,85 (s, 1H), 4,68 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,55 – 4,37 (m, 1H), 4,23 (dd, 2H, J=12,3, 6,0 Гц), 3,67 (t, 2H, J=7,1 Гц), 3,54 (t, 4H, J=7,1 Гц), 3,12 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,66 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,37 – 1,20 (m, 12H).	ОО; Пик 2  (3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол
188		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,03 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,84 – 4,63 (m, 2H), 4,56 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,22 (td, 2H, J=7,3, 6,9, 3,4 Гц), 3,70 – 3,45 (m, 3H), 3,29 – 3,00 (m, 3H), 1,74 (d, 2H, J=9,4 Гц), 1,45 – 1,28 (m, 9H), 1,26 (d, 6H, J=6,8 Гц)	NN; Пик 1  (3S,4R)-3-фтор-3-метил-1-(4-{[5-(пропан-2-ил)-8-{3-[(пропан-2-сульфонил)метил]азетидин-1-ил}-2,7-нафтиридин-3-ил]амино}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
189		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,04 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,86 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,81 – 4,49 (m, 3H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,67 – 3,47 (m, 3H), 3,34 (d, 1H, J=13,8 Гц), 3,18 (s, 1H), 3,09 (q, 3H, J=7,4 Гц), 2,91 (p, 1H, J=7,2 Гц), 1,80 – 1,67 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,43 – 1,29 (m, 9H), 1,23 (t, 3H, J=7,4 Гц)	D; Пик 2  (3S,4R)-1-[4-({8-[(2S,3R)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
190		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,91 – 4,80 (m, 2H), 4,55 (q, 1H, J=6,2 Гц), 4,50 – 4,11 (m, 3H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,62 (td, 1H, J=12,6, 11,4, 5,0 Гц), 3,52 (d, 2H, J=7,5 Гц), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 3,09 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,73 – 1,67 (m, 1H), 1,59 – 1,53 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (t, 6H, J=7,4 Гц), 1,29 – 1,17 (m, 6H)	ОО; Пик 1  (3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол

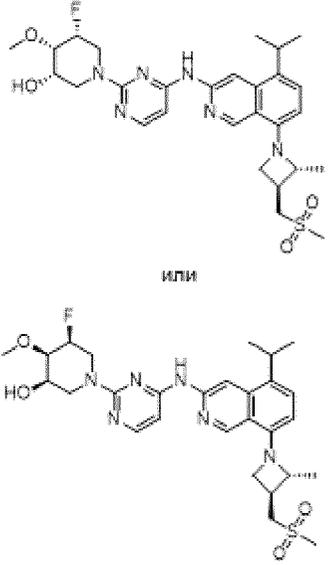
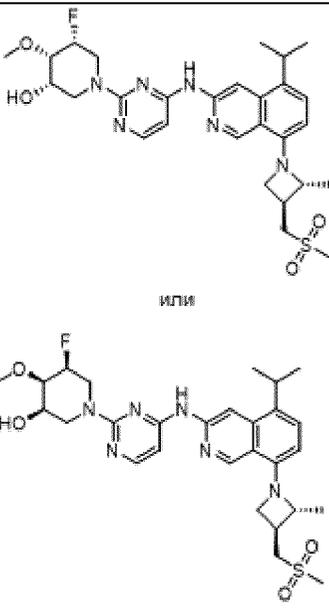
191		572	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,92 – 4,80 (m, 2H), 4,56 (p, 1H, J=6,1 Гц), 4,43 (q, 1H, J=7,1, 5,4 Гц), 4,32 – 4,12 (m, 2H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,62 (ddd, 1H, J=13,5, 9,7, 5,1 Гц), 3,52 (d, 3H, J=7,6 Гц), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 3,09 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,73 – 1,67 (m, 1H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,36 – 1,17 (m, 12H)	ОО; Пик 2	(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол
192	 <p style="text-align: center;">или</p>	572	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,46 (t, 1H, J=7,9 Гц), 7,03 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,39 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,33 (d, 1H, J=7,7 Гц), 5,12 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,74 (d, 1H, J=49,7 Гц), 4,44 (t, 2H, J=7,8 Гц), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,01 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,89 (d, 1H, J=11,5 Гц), 3,80 (d, 1H, J=14,4 Гц), 3,63 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,54 – 3,35 (m, 5H), 2,64 (t, 2H, J=6,9 Гц), 2,17 (s, 6H), 0,95 (d, 6H, J=5,9 Гц)	ЕЕ, Пик 2	(4S,5R)-1-(4-{[8-(3-{[2-(диметиламино)этансульфонил]метил}азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил]амино}пиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол или (4R,5S)-1-(4-{[8-(3-{[2-(диметиламино)этансульфонил]метил}азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил]амино}пиримидин-2-ил)-5-фтор-3,3-диметилпиперидин-4-ол

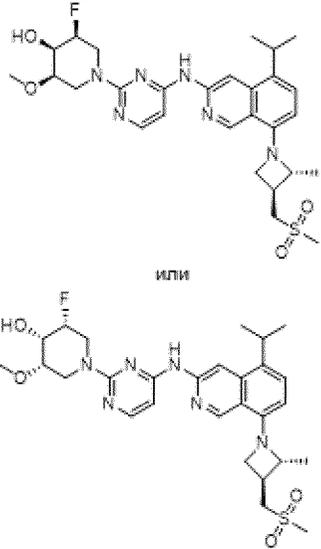
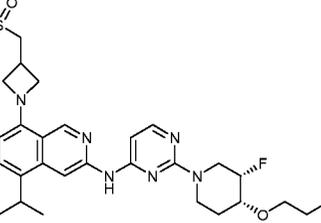
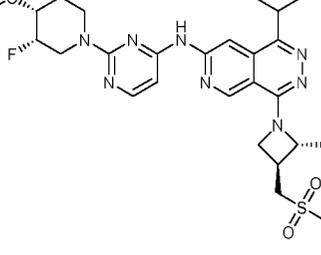
193	 <p style="text-align: center;">или</p>	572	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,8 Гц), 6,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,95 (d, 1H, J=49,7 Гц), 4,74 (s, 1H), 4,57 – 4,31 (m, 3H), 4,08 (t, 1H, J=7,5 Гц), 3,97 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,68 – 3,39 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,33 – 3,19 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (d, 2H, J=4,8 Гц), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 2,8 Гц)	К; Пик 1 (стадия предшествования)	8-{3-[(1R)-2-амино-1-метансульфонилэтил]азетидин-1-ил}-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или 8-{3-[(1S)-2-амино-1-метансульфонилэтил]азетидин-1-ил}-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
194		572	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,18 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,51 – 4,11 (m, 4H), 3,83 – 3,57 (m, 3H), 3,57 – 3,40 (m, 3H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,92 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,36 – 1,18 (m, 12H)	ОО; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол
195		572	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,19 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,88 (s, 1H), 4,74 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 3H), 3,82 – 3,43 (m, 6H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,92 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,35 – 1,26 (m, 6H), 1,30 – 1,18 (m, 6H)	ОО; Пик 2	(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол

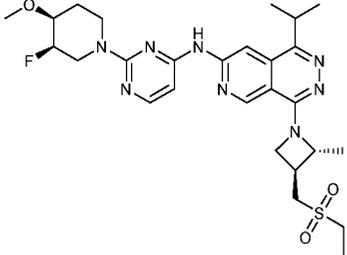
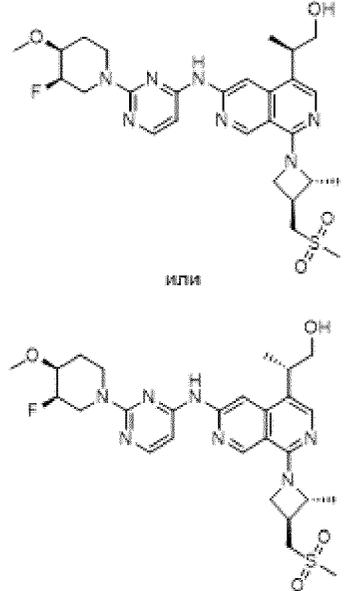
196	 <p style="text-align: center;">или</p>	573	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,00 (d, 1H, J=6,5 Гц), 4,86 – 4,51 (m, 4H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,75 – 3,37 (m, 7H), 3,20 – 3,01 (m, 6H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,84 – 1,63 (m, 2H), 1,49 – 1,20 (m, 9H)	В; Пик 2	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({5-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2S,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-3-фтор-1-[4-({5-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2S,3R)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
197	 <p style="text-align: center;">или</p>	573	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,84 (s, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 2H), 4,46 – 4,06 (m, 4H), 3,59 (s, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,77 – 1,71 (m, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 – 1,21 (m, 6H)	В; Пик 2	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({5-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (3R,4S)-3-фтор-1-[4-({5-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

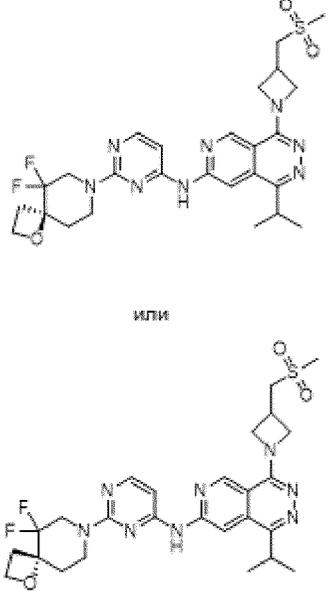
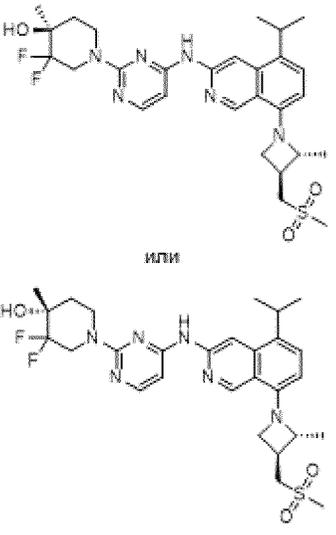
198	 <p>и</p>	573	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 4H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 8H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (d, J= 6,0 Гц, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)		(3R,4R,5S)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол и (3S,4S,5R)-5-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-метоксипиперидин-3-ол
199	 <p>или</p>	573	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,38 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,54 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,81 (s, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 2H), 4,49 - 3,98 (m, 4H), 3,76 - 3,39 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,6 Гц), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,40 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,28 - 1,19 (m, 6H)	В; Пик 2	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({5-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (3S,4R)-3-фтор-1-[4-({5-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

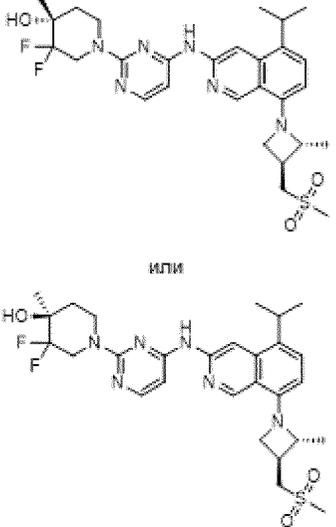
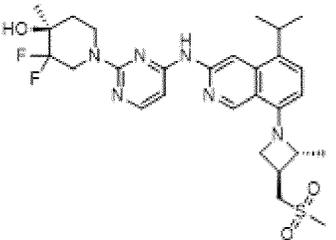
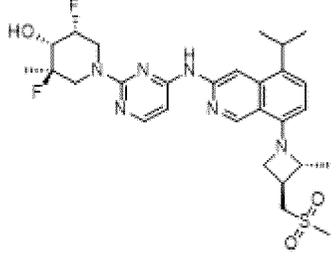
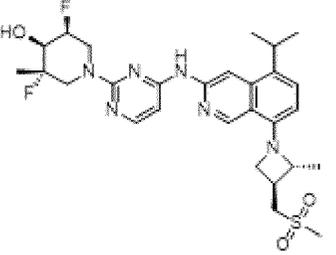
200		573	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,11 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,42 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 2H), 4,54 - 4,21 (m, 4H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 5H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,7 Гц, 6H)	(3R,4S,5S)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ол и (3S,4R,5R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-4-ол
201		573	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{MeOD-d}_4$ ) $\delta$ 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 4H), 4,10 - 4,01 (m, 3H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 6H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,08 - 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,37 (dd, J=2,8, 6,8 Гц, 6H)	(3R,4S,5S)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метокси пиперидин-4-ол и (3S,4R,5R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метокси пиперидин-4-ол

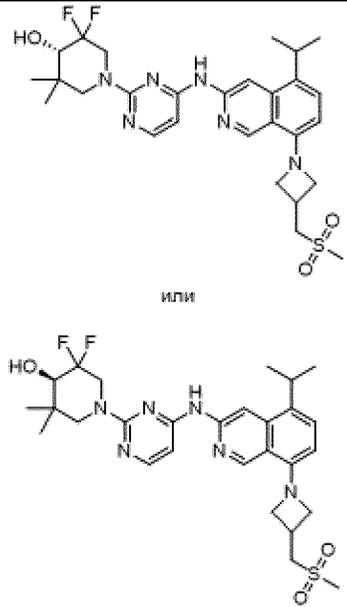
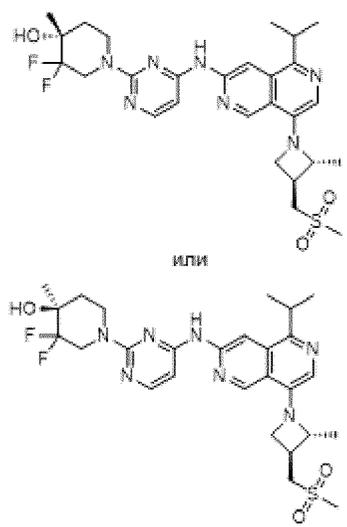
202		573	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD-d4) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,97 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 4H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 8H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (d, J= 6,0 Гц, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)	Р; Пик 2	(3S,4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
203		573	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD-d4) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 4H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 8H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (d, J= 6,0 Гц, 3H), 1,35 (d, J= 6,8 Гц, 6H)	Р; Пик 1	(3R,4R,5S)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S,5R)-5-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

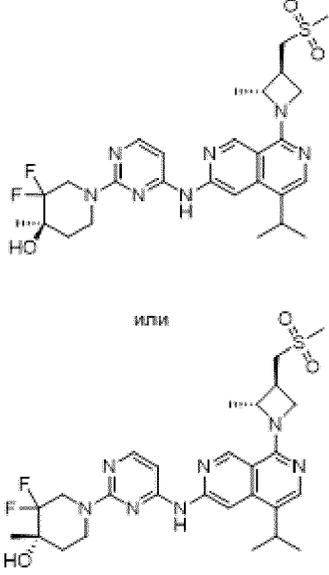
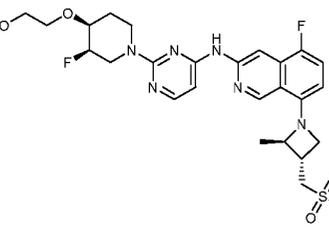
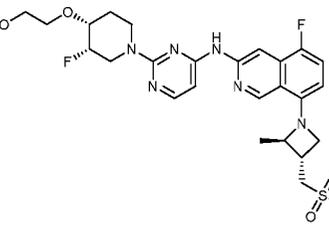
204		573	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,88 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 3H), 3,45 - 3,32 (m, 6H), 3,30 - 3,24(m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,26 (dd, J=3,2, 6,8 Гц, 6H)	Q; Пик 1	(3S,4R,5R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-метоксипиперидин-4-ол или (3R,4S,5S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5-метоксипиперидин-4-ол
205		573	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,42 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,08 - 4,72 (m, 2H), 4,66 (t, 1H, J=5,2 Гц), 4,52 (s, 1H), 4,39 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,8 Гц), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 7H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 3,2 Гц)		2-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол
206		573	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 10,45 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,52 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,11 - 4,81 (m, 2H), 4,75 - 4,61 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,06 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,72 - 3,41 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,09 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2,95 (p, 1H, J=7,1 Гц), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,54 (d, 3H, J=6,2 Гц), 1,36 (dd, 6H, J=11,0, 6,7 Гц), 1,23 (t, 3H, J=7,4 Гц)		N-{4-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил}-2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-амин

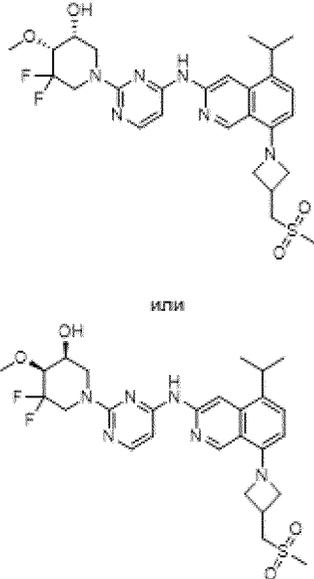
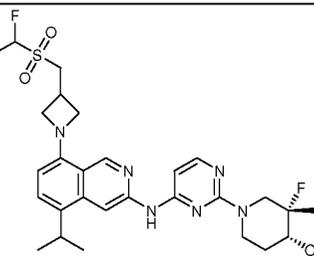
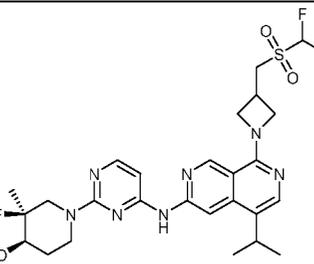
207		573	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 6,52 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 5,13 – 4,82 (m, 2H), 4,67 (td, 3H, $J=12,6, 11,9, 5,9$ Гц), 4,47 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 4,06 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,69 – 3,48 (m, 7H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,09 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 2,94 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,85 – 1,65 (m, 2H), 1,54 (d, 3H, $J=6,1$ Гц), 1,36 (dd, 6H, $J=6,8, 2,9$ Гц), 1,23 (t, 3H, $J=7,4$ Гц)		N-{4-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]-1-(пропан-2-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил}-2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-амин
208		574	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,97 (s, 1H), 6,59 – 6,46 (m, 1H), 4,99 (d, 1H, $J=53,8$ Гц), 4,87 – 4,65 (m, 3H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 3,99 (t, 1H, $J=7,3$ Гц), 3,74 – 3,42 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,89 – 1,64 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, $J=6,1$ Гц), 1,29 (d, 3H, $J=6,8$ Гц)	F; Пик 1	(2R)-2-[6-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-4-ил]пропан-1-ол или (2S)-2-[6-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-4-ил]пропан-1-ол

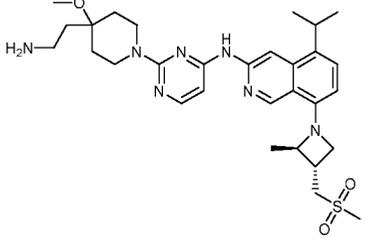
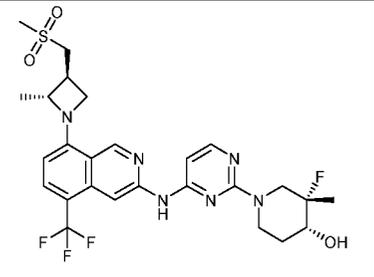
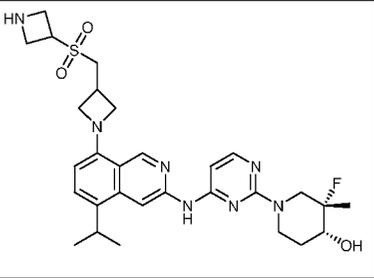
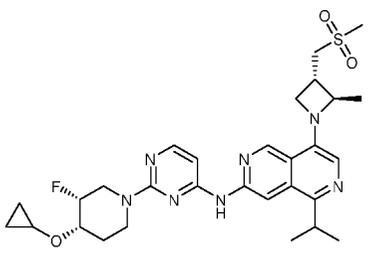
209	 <p style="text-align: center;">или</p>	575	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,46 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=5,6 Гц), 6,59 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,62 (t, 2H, J=8,4 Гц), 4,49 (t, 2H, J=7,7 Гц), 4,41 – 4,21 (m, 3H), 4,11 – 3,84 (m, 2H), 3,77 – 3,48 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,77 (dt, 1H, J=11,5, 7,5 Гц), 2,53 (t, 1H, J=5,9 Гц), 2,06 (m, 2H), 1,41 – 1,28 (m, 6H)	ММ, Пик 2	(S)-N-(2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-7-амин или (R)-N-(2-(5,5-дифтор-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-7-амин
210	 <p style="text-align: center;">или</p>	575	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,95 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,53 (s, 1H), 4,73 (d, 1H, J=10,4 Гц), 4,64 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,46 (d, 1H, J=12,3 Гц), 4,18 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,76 – 3,36 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 – 1,19 (m, 9H) м.д.	Е; Пик 1	(4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

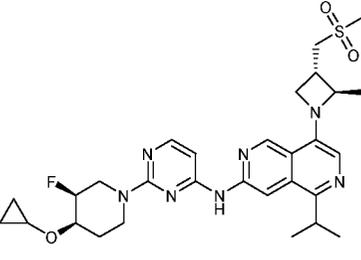
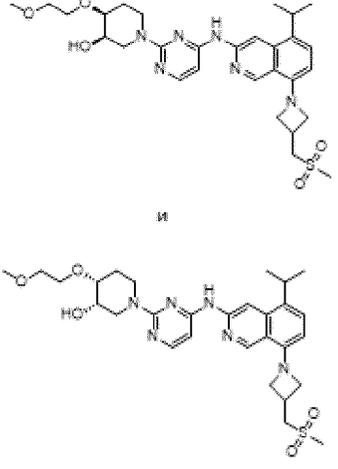
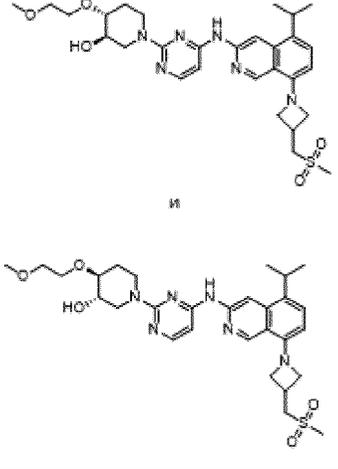
211	 <p>или</p> 	575	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,49 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,52 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,64 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,46 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,18 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,76 – 3,53 (m, 2H), 3,57 – 3,31 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 – 1,22 (m, 9H)	Е; Пик 2	(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
212	 <p>или</p> 	575	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 5,87 (d, 1H, J=5,2 Гц), 4,93 – 4,56 (m, 2H), 4,35 – 3,78 (m, 6H), 3,71 – 3,46 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 1,43 (d, 4H, J=5,2 Гц), 1,38 – 1,25 (m, 8H)	I; Пик 2	(3R,4R,5R)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол или (3S,4S,5S)-3,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол

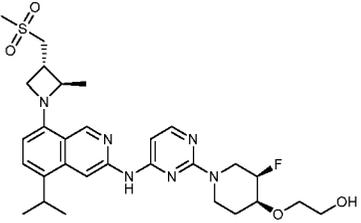
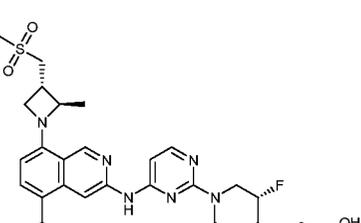
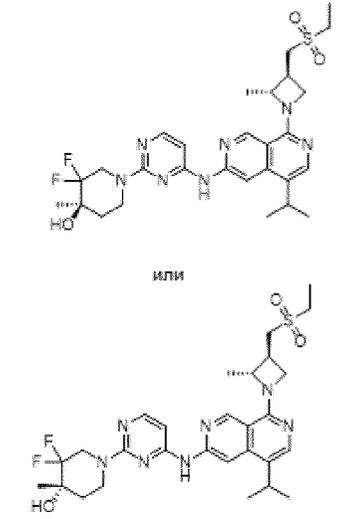
213	 <p style="text-align: center;">или</p>	575	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,9 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,75 (s, 1H), 4,70 (q, 1H, J=11,5 Гц), 4,39 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,17 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,87 – 3,67 (m, 1H), 3,68 – 3,45 (m, 4H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,29 (dd, 6H, J=6,7, 3,3 Гц), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H)	L; Пик 1	(4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5,5-диметилпиперидин-4-ол или (4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-5,5-диметилпиперидин-4-ол
214	 <p style="text-align: center;">или</p>	576	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,58 (s, 1H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,54 – 4,44 (m, 1H), 4,27 (dt, 1H, J=27,4, 6,4 Гц), 3,83 – 3,38 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,4 Гц), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,35 – 1,25 (m, 9H)	FF, Пик 2	(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол

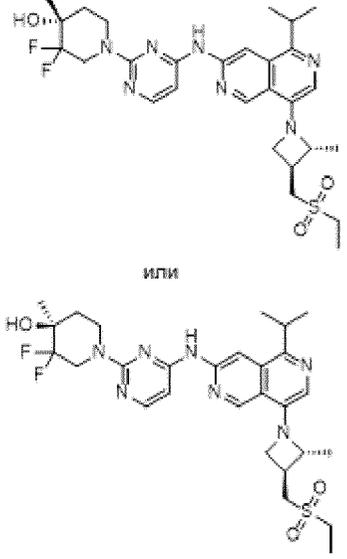
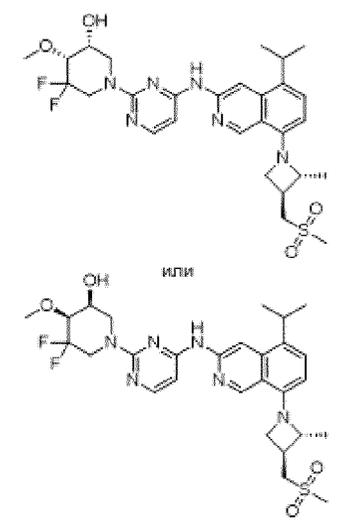
215		576	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,00 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,56 (s, 1H), 4,86 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,60 – 4,40 (m, 2H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,67 (dd, 1H, J=30,1, 13,3 Гц), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H, J=13,4, 6,7 Гц), 2,98 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,35 – 1,23 (m, 9H)	DD, Пик 2	(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол или (4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол
216		577	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,34 (t, 1H, J=9,3 Гц), 6,45 (d, 2H, J=6,7 Гц), 4,91 (d, 1H, J=50,0 Гц), 4,73 – 4,67 (m, 2H), 4,47 (d, 1H, J=13,5 Гц), 4,21 (s, 1H), 3,81 – 3,39 (m, 10H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,93 – 2,87 (m, 1H), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=5,9 Гц)	M; Пик 1	5-фтор-N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин
217		577	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 6,46 (t, 2H, J=5,4 Гц), 4,91 (d, 1H, J=49,0 Гц), 4,75 – 4,64 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J=13,1 Гц), 4,21 (t, 1H, J=6,0 Гц), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,67 (q, 3H, J=4,8, 3,9 Гц), 3,61 – 3,43 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,3 Гц), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц)	M; Пик 2	5-фтор-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]изохинолин-3-амин

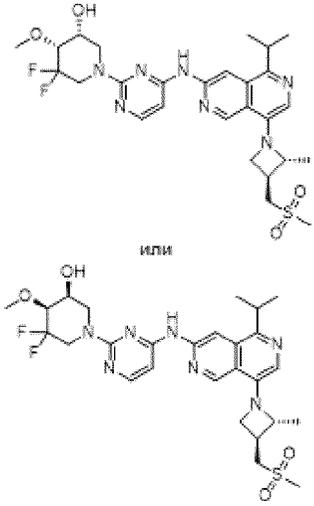
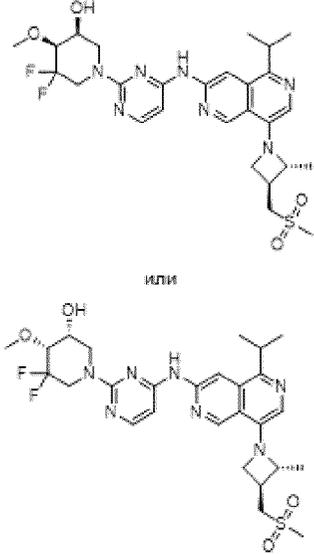
218		576,2	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,07 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 6,43 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,71 (dd, $J=13,2, 4,4$ Гц, 1H), 4,46 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,55 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,37 (t, $J=6,8$ Гц, 6H)	ВВ Пик 2	(3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол или (3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксиперидин-3-ол
219		579	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,17 (t, 1H, $J=51,8$ Гц), 6,51 – 6,38 (m, 2H), 5,04 (d, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,39 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 4,05 – 3,90 (m, 4H), 3,66-3,45 (m, 2H), 3,23-3,02 (m, 3H), 1,77 – 1,70 (m, 2H), 1,49 – 1,25 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[3-(дифторметансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
220		580	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,98 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, $J=51,9$ Гц), 6,49 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,02 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 4,83 – 4,45 (m, 3H), 4,23 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,92 (d, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,66 – 3,46 (m, 1H), 3,45-3,02 (m, 4H), 1,71 (s, 2H), 1,46 – 1,18 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-[4-({8-[3-(дифторметансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол

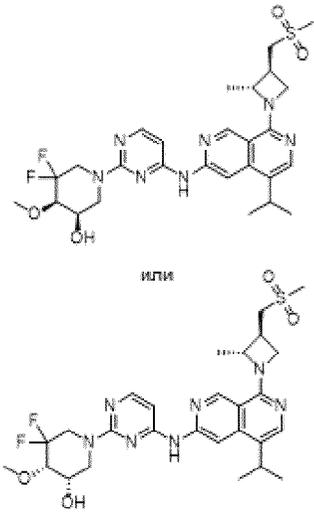
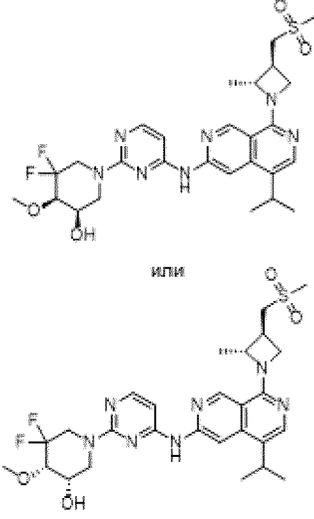
221		582	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,42 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,65 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,36 (d, 2H, J=12,8 Гц), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 3H), 3,27 (t, 2H, J=11,9 Гц), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 3H), 1,84 – 1,74 (m, 4H), 1,53 – 1,47 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (d, 6H, J=6,6 Гц)		N-{2-[4-(2-аминоэтил)-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
222		583	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,84 (d, 1H, J=8,5 Гц), 6,53 – 6,43 (m, 3H), 4,97 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,88 (t, 1H, J=8,2 Гц), 4,73 (dd, 2H, J=23,9, 15,2 Гц), 4,40 (t, 1H, J=6,1 Гц), 3,97 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,65 – 3,45 (m, 3H), 3,09 – 2,98 (m, 5H), 2,93 (d, 1H, J=7,5 Гц), 1,73 – 1,68 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,35 (d, 3H, J=21,2 Гц)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(трифторметил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ол
223		584	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,02 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,38 (dd, 3H, J=8,9, 6,1 Гц), 3,95 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,79 (dd, 2H, J=8,7, 6,7 Гц), 3,64 (t, 2H, J=8,6 Гц), 3,62 – 3,45 (m, 4H), 3,29 – 3,04 (m, 4H), 1,78 – 1,70 (m, 2H), 1,46 – 1,24 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(азетидин-3-сульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
224		584	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,00 (d, 1H, J=49,9 Гц), 4,88 – 4,69 (m, 2H), 4,56 (d, 1H, J=13,7 Гц), 4,32 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,93 – 3,65 (m, 3H), 3,66 – 3,40 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,6 Гц), 0,58 – 0,44 (m, 4H)		N-{2-[(3R,4S)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

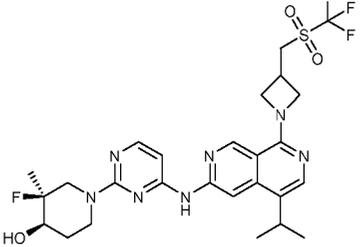
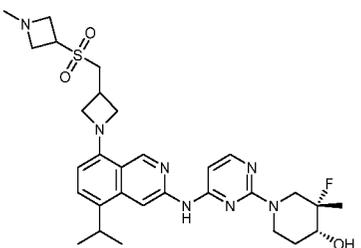
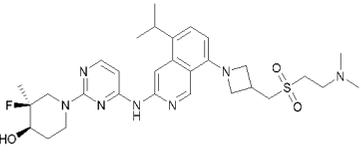
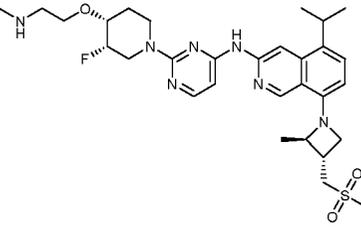
225		584	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,15 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,71 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,97 (d, 1H, J=49,4 Гц), 4,81 – 4,66 (m, 2H), 4,54 (d, 1H, J=14,2 Гц), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 3,92 – 3,63 (m, 3H), 3,59 – 3,36 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (q, 1H, J=7,4 Гц), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,35 – 1,18 (m, 6H), 0,56 – 0,44 (m, 4H)	N-{2-[(3S,4R)-4-циклопропокси-3-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин
226		585	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 9,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,16 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,46 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,37 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 6H)	(3R,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтоксипиперидин-3-ол)] и (3S,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтоксипиперидин-3-ол)]
227		585,3	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ =9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,43 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,03 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,89-3,74 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,38 (dd, J=6,8, 5,2 Гц, 6H)	(3S,4S)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтоксипиперидин-3-ол)] и (3R,4R)-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-(2-метоксиэтоксипиперидин-3-ол)]

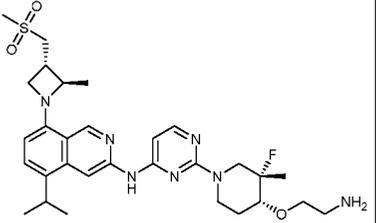
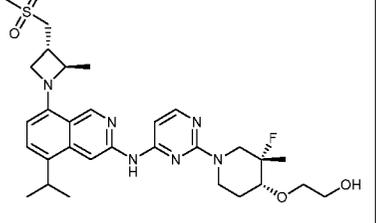
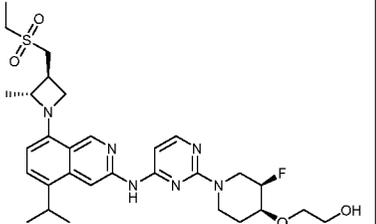
228		587	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,93 (d, 1H, J=50,4 Гц), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, J=13,0 Гц), 4,19 (p, 1H, J=6,2 Гц), 3,73 (dd, 1H, J=26,1, 9,6 Гц), 3,67 – 3,35 (m, 9H), 3,24 (d, 1H, J=11,5 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,89 (p, 1H, J=7,4 Гц), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (t, 6H, J=6,5 Гц)		2-{{(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол
229		587	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,04 – 4,84 (m, 1H), 4,76 (t, 1H, J=7,9 Гц), 4,70 – 4,61 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, J=13,1 Гц), 4,19 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,61 – 3,38 (m, 8H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (h, 1H, J=7,3 Гц), 1,83 (dd, 1H, J=13,1, 4,4 Гц), 1,76 (d, 1H, J=10,9 Гц), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 2,5 Гц)		2-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол
230		590	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=5,7 Гц), 8,02 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,58 (s, 1H), 4,86 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,76 – 4,70 (m, 1H), 4,56 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,47 (d, 1H, J=13,4 Гц), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,68 (dd, 1H, J=30,1, 13,3 Гц), 3,52 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,45 – 3,39 (m, 1H), 3,09 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,76 – 1,70 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,36 – 1,17 (m, 12H)	GG, Пик 2	(4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол или (4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол

231		590	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,59 (s, 1H), 4,74 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,49 (d, 1H, J=13,0 Гц), 4,32 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,83 – 3,58 (m, 3H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,92 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,78 – 1,72 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,35 – 1,18 (m, 12H)	О; Пик 1 (промежуточное соединение)	(4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол или (4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-4-ол
232		591	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,00 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 – 6,53 (m, 2H), 5,31 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,52 (dd, 1H, J=12,5, 4,4 Гц), 4,19 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,79 – 3,66 (m, 2H), 3,63 (t, 1H, J=7,1 Гц), 3,57 (s, 3H), 3,55 – 3,44 (m, 4H), 3,18 (t, 1H, J=11,5 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,88 (h, 1H, J=7,3 Гц), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (dd, 6H, J=14,0, 6,7 Гц)	F; Пик 1	(3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

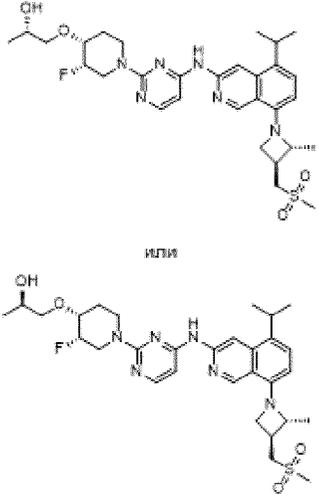
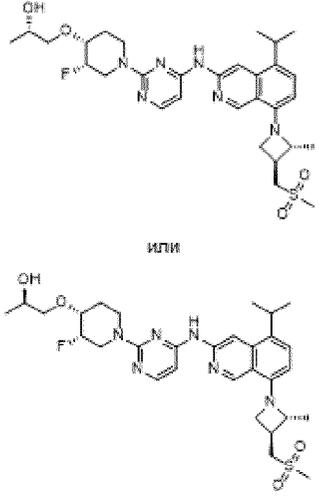
233	 <p style="text-align: center;">или</p>	592	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,24 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,74 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,33 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,74 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 4,52 (d, 1H, $J=11,8$ Гц), 4,32 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,82 – 3,67 (m, 5H), 3,58 (s, 4H), 3,52 (d, 1H, $J=13,9$ Гц), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, $J=7,1$ Гц), 1,48 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,35 – 1,20 (m, 6H)	К; Пик 1	(3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
234	 <p style="text-align: center;">или</p>	592	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 10,23 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,74 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 5,33 (d, 1H, $J=5,8$ Гц), 4,74 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 4,51 (d, 1H, $J=13,0$ Гц), 4,32 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,87 – 3,64 (m, 4H), 3,64 – 3,44 (m, 6H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,48 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,31 (dd, 6H, $J=11,0, 6,6$ Гц)	К; Пик 2	(3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

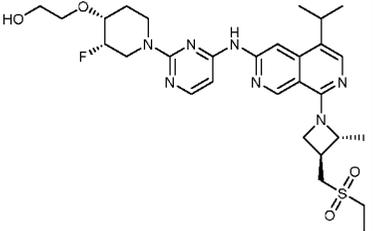
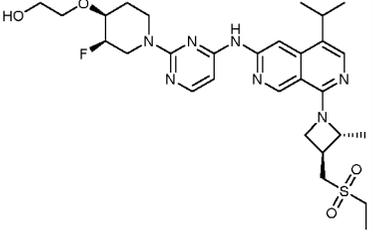
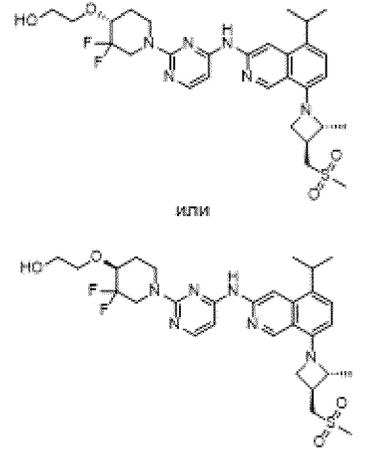
235	 <p style="text-align: center;">или</p>	592	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,19 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,31 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,84 (t, 1H, J=7,9 Гц), 4,74 (s, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 3,95 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,73 – 3,63 (m, 3H), 3,58 – 3,47 (m, 5H), 3,18 (t, 1H, J=11,1 Гц), 2,97 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,5 Гц), 1,47 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (t, 6H, J=6,3 Гц)	К; Пик 1	(3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
236	 <p style="text-align: center;">или</p>	592	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,19 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,96 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,32 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,70 (m, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 3H), 3,58 – 3,48 (m, 5H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,29 (dd, 6H, J=8,7, 6,7 Гц)	К; Пик 2	(3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол

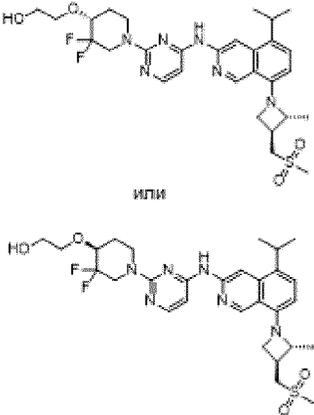
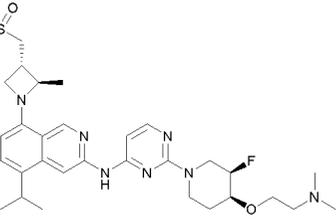
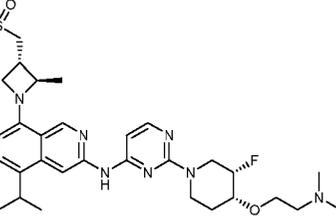
237		598	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, 4d-CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ м.д. 9,21 (d, 1H, J=0,7 Гц), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,89 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,84 – 4,65 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H, J=14,4, 5,4 Гц), 3,70 (ddd, 1H, J=22,5, 10,0, 5,0 Гц), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,44 (p, 1H, J=6,9 Гц), 3,31 – 3,13 (m, 3H), 3,00 (dt, 1H, J=8,6, 4,6 Гц), 2,30 (s, 1H), 1,90 (t, 1H, J=4,4 Гц), 1,64 (dt, 1H, J=10,0, 5,2 Гц), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, J=21,1 Гц), 1,43 – 1,36 (m, 6H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-3-метил-1-(4-{{5-(пропан-2-ил)-8-[3-(трифторметансульфонилметил)азетидин-1-ил]-2,7-нафтиридин-3-ил}амино}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
238		598	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 9,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,02 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J=7,6 Гц), 4,18 (t, 1H, J=7,1 Гц), 3,95 (t, 2H, J=6,7 Гц), 3,53 (d, 6H, J=9,7 Гц), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,44 – 1,24 (m, 10H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-3-фтор-3-метил-1-(4-{{8-(3-{{(1-метилазетидин-3-ил)сульфонил}метил}азетидин-1-ил)-5-(пропан-2-ил)изохиолин-3-ил}амино}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
239		600	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 9,83 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,00 (d, 1H, J=6,4 Гц), 4,80 – 4,61 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J=7,4 Гц), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,61 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,58 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 2,97 (m, 4H), 2,65 (t, 2H, J=6,9 Гц), 2,17 (s, 6H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,42 – 1,21 (m, 9H)	NN; Пик 1	(3S,4R)-1-(4-{{8-(3-{{2-(диметиламино)этансульфонил}метил}азетидин-1-ил)-5-(пропан-2-ил)изохиолин-3-ил}амино}пиримидин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол
240		600	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, 4d-CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ м.д. 9,11 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,66 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,38 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,70 – 4,61 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,89 – 3,41 (m, 9H), 3,02 (s, 3H), 3,08 – 2,94 (m, 1H), 2,83 (t, 2H, J=5,3 Гц), 2,46 (s, 3H), 2,01 – 1,82 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,37 (dd, 6H, J=6,8, 4,4 Гц)		N-{{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохиолин-3-амин

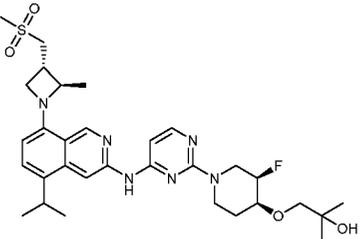
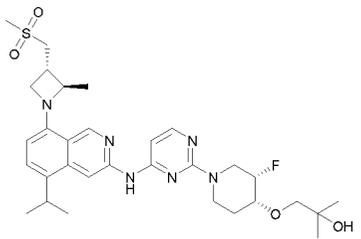
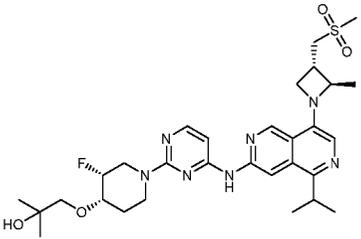
241		600	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,48 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,80 – 4,60 (m, 3H), 4,20 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,69 – 3,46 (m, 6H), 3,44 (dd, 2H, $J=10,5, 4,7$ Гц), 3,24 – 3,07 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 2,71 (t, 2H, $J=5,8$ Гц), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,36 (m, 6H), 1,31 (t, 6H, $J=7,2$ Гц)		N-{2-[(3S,4R)-4-(2-аминоэтокси)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
242		601	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,83 – 4,60 (m, 4H), 4,20 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,64 (dd, 2H, $J=9,9, 4,9$ Гц), 3,59 – 3,37 (m, 7H), 3,24 – 3,07 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,1$ Гц), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,26 (m, 12H)	NN; Пик 1	2-{[(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-метилпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
243		601	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,95 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,47 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,94 (d, 1H, $J=50,4$ Гц), 4,78 (s, 1H), 4,67 (q, 2H, $J=5,7, 4,4$ Гц), 4,55 (d, 1H, $J=13,3$ Гц), 4,20 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,83 – 3,56 (m, 3H), 3,60 – 3,45 (m, 7H), 3,35 – 3,19 (m, 1H), 3,10 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,36 – 1,18 (m, 9H)		2-{[(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол

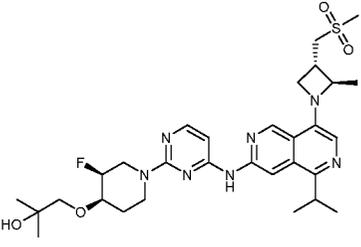
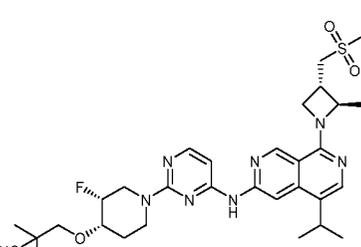
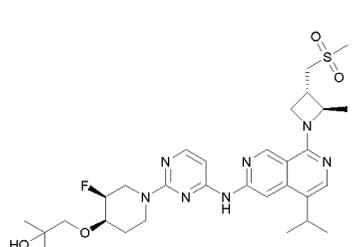
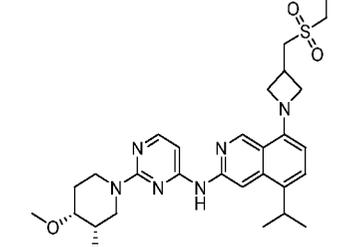
244		601	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,95 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,06 – 4,82 (m, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,66 (q, 2H, J=4,7, 3,2 Гц), 4,55 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,21 (q, 1H, J=6,5 Гц), 3,81 – 3,38 (m, 10H), 3,25 (t, 1H, J=10,9 Гц), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,90 (p, 1H, J=7,1 Гц), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 2,4 Гц), 1,23 (t, 3H, J=7,4 Гц)	2-{{[(3S,4R)-1-[4-{{8-[(2R,3S)-3-[[этансульфонил]метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино]пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
245		601	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,92 (d, 1H, J=50,1 Гц), 4,79 – 4,62 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,78 – 3,59 (m, 5H), 3,56 – 3,44 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,36 – 1,26 (m, 6H)	К; Пик 1 N-{{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
246		601	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,5 Гц), 7,43 (d, 1H, J=7,7 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,92 (d, 1H, J=50,6 Гц), 4,80 – 4,60 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, J=12,6 Гц), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 3,71 – 3,65 (m, 4H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,2 Гц), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,35 – 1,27 (m, 6H),	К; Пик 2 N-{{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

247		601	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,93 (d, 1H, J=49,6 Гц), 4,75 – 4,60 (m, 3H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,82 – 3,40 (m, 10H), 3,00 (s, 3H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,36 – 1,27 (m, 6H), 1,07 (d, 3H, J=6,3 Гц)	L; Пик 1	(2S)-1-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси} пропан-2-ол или (2R)-1-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси} пропан-2-ол
248		601	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,2(s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,8 Гц), 7,44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,58 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,49 (s, 1H), 4,93 (d, 1H, J=48,1 Гц), 4,73 – 4,61 (m, 3H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,86 – 3,39 (m, 10H), 3,00 (s, 3H), 2,91-2,89 (m, 1H), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,6 Гц), 1,07 (d, 3H, J=6,3 Гц)	L; Пик 2	(2R)-1-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси} пропан-2-ол или (2S)-1-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси} пропан-2-ол

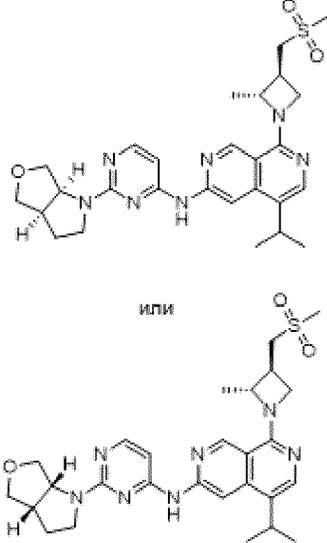
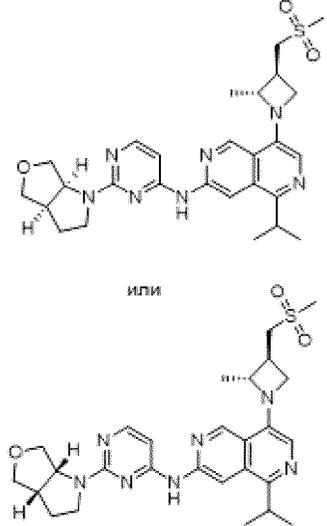
249		602	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,00 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,05 – 4,80 (m, 2H), 4,78 – 4,63 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 3,97 (t, 1H, J=7,2 Гц), 3,80 – 3,63 (m, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 7H), 3,37 – 3,16 (m, 2H), 3,08 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,88 (d, 1H, J=7,1 Гц), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (t, 6H, J=6,9 Гц), 1,22 (t, 3H, J=7,4 Гц)		2-{{(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
250		602	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,00 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,93 (d, 1H, J=48,7 Гц), 4,89 – 4,47 (m, 5H), 3,97 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,73 (dd, 1H, J=25,2, 8,6 Гц), 3,52 (dd, 7H, J=12,3, 7,1 Гц), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 3,08 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,88 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,88 – 1,68 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,7 Гц), 1,22 (t, 3H, J=7,4 Гц)		2-{{(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
251		605	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,01 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (dd, 2H, J=10,9, 6,7 Гц), 4,69 (t, 2H, J=7,0 Гц), 4,47 – 3,86 (m, 5H), 3,60 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 2,93 – 2,87 (m, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,29 (dd, 6H, J=7,2, 3,5 Гц)	М; Пик 1	2-{{(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол или 2-{{(4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол

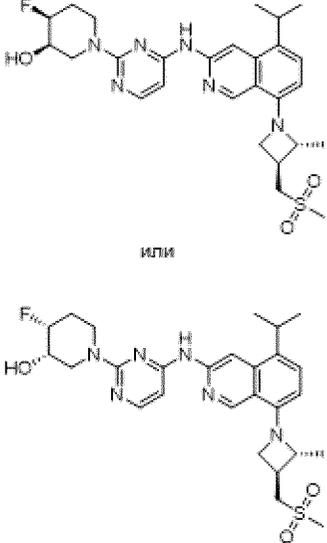
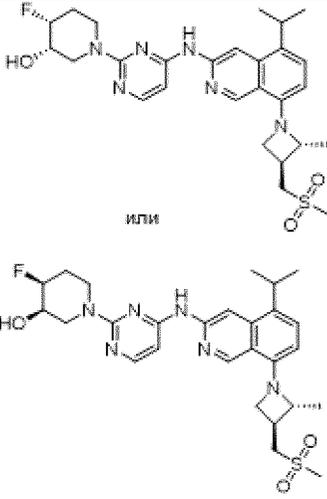
252	 <p>ИПМ</p>	605	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, 4d-CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. 9,14 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,9 Гц), 7,49 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,68 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,9 Гц), 4,68 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,43 – 3,99 (m, 4H), 3,87 (dd, 3H, J=13,0, 6,8 Гц), 3,83 – 3,42 (m, 7H), 3,14 – 2,91 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,51 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,37 (dd, 6H, J=6,8, 1,3 Гц)	M; Пик 2	2-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол или 2-{[(4R)-3,3-дифтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
253		614	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,92 (d, 1H, J=49,8 Гц), 4,76 – 4,61 (m, 2H), 4,49 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,79 – 3,47 (m, 9H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,3 Гц), 2,46 (t, 2H, J=6,0 Гц), 2,19 (s, 6H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,7, 5,0 Гц)		N-{2-[(3R,4S)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
254		614	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,92 (d, 1H, J=49,5 Гц), 4,74 – 4,60 (m, 2H), 4,47 (d, 1H, J=13,4 Гц), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,80 – 3,43 (m, 9H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,44 (t, 2H, J=6,0 Гц), 2,17 (s, 6H), 1,82 – 1,76 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 1,9 Гц)		N-{2-[(3S,4R)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

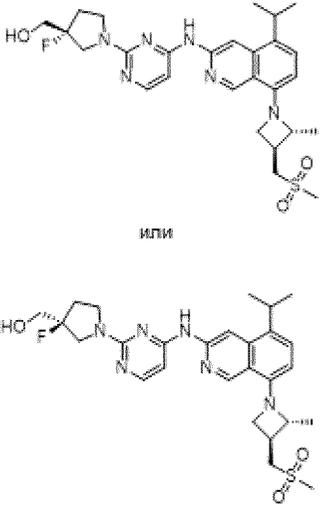
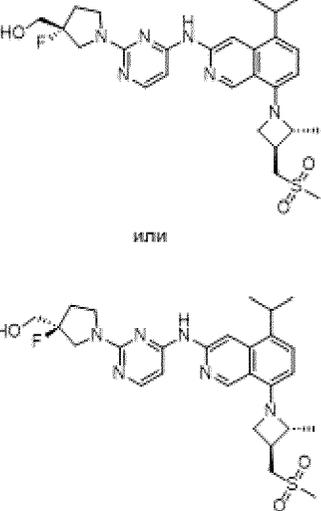
255		615	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,90 (d, 1H, J=48,1 Гц), 4,66 (s, 2H), 4,39 (d, 1H, J=13,1 Гц), 4,35 (s, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,37 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,82 – 1,78 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,30 (t, 6H, J=6,5 Гц), 1,11 (d, 6H, J=1,1 Гц)		1-{{(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}-2-метилпропан-2-ол
256		615	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,90 (d, 1H, J=50,5 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,75 (d, 1H, J=24,1 Гц), 3,68 – 3,35 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (q, 1H, J=7,4 Гц), 1,83 – 1,78 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 2,1 Гц), 1,11 (d, 6H, J=1,6 Гц)		1-{{(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}-2-метилпропан-2-ол
257		616	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,16 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,92 (d, 1H, J=50,7 Гц), 4,73 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,65 (dd, 1H, J=14,0, 7,5 Гц), 4,40 (d, 1H, J=13,4 Гц), 4,35 (s, 1H), 4,30 (q, 1H, J=6,3 Гц), 3,74 (dt, 3H, J=18,9, 6,9 Гц), 3,57 (tq, 3H, J=14,0, 7,8, 6,8 Гц), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,93 (p, 1H, J=7,4 Гц), 1,81 (d, 2H, J=4,7 Гц), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,6 Гц), 1,11 (d, 6H, J=1,1 Гц)		1-{{(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}-2-метилпропан-2-ол

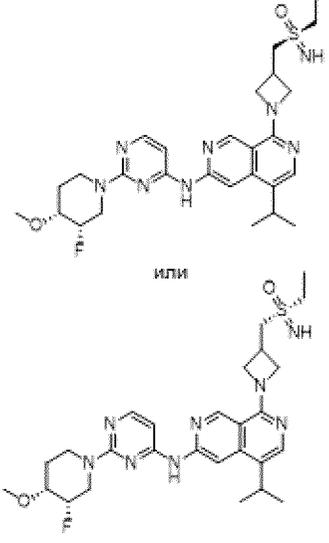
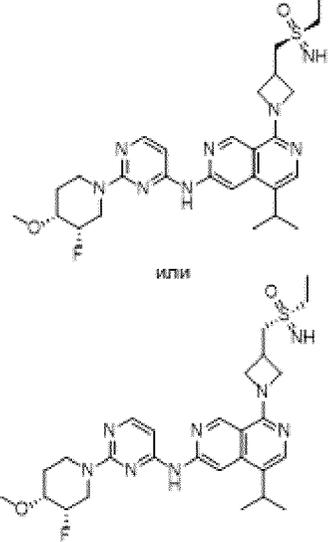
258		616 <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,92 (d, 1H, J=48,7 Гц), 4,73 (q, 1H, J=6,6, 5,6 Гц), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,46 – 4,27 (m, 3H), 3,83 – 3,50 (m, 6H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (p, 1H, J=7,3 Гц), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 (t, 6H, J=7,1 Гц), 1,12 (s, 6H)	1-{[(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}-2-метилпропан-2-ол
259		616 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,13 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,01 – 4,79 (m, 2H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,34 (s, 1H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,75 (d, 1H, J=23,4 Гц), 3,64 – 3,50 (m, 3H), 3,49-3,35 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (d, 6H, J=6,8 Гц), 1,11 (s, 6H)	1-{[(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}-2-метилпропан-2-ол
260		616 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,00 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=5,6 Гц), 5,04 – 4,79 (m, 2H), 4,62 (dd, 1H, J=14,0, 7,5 Гц), 4,55 (p, 1H, J=5,8 Гц), 4,41 – 4,37 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,83 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 3H), 3,49-3,34 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (p, 1H, J=7,1 Гц), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,32 (dd, 6H, J=8,4, 6,8 Гц), 1,11 (s, 6H)	1-{[(3S,4R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}-2-метилпропан-2-ол
261		557 <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (d, J=49,3 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,37 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,94 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,67 – 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,10 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,86 – 1,64 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 9H).	8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

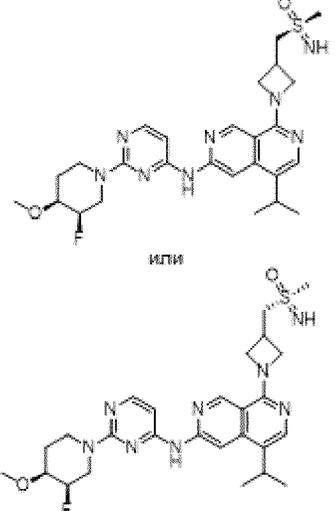
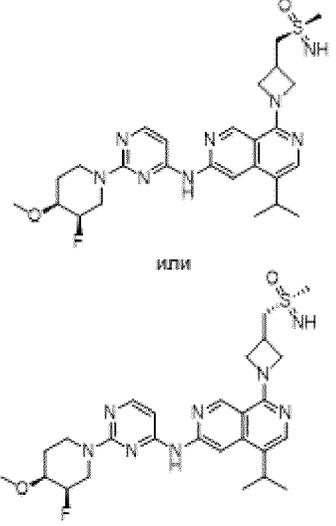
262		557	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,87 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J=49,5$ Гц, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,48 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,38 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,96 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,67 – 3,41 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,11 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,92 – 1,62 (m, 2H), 1,37 – 1,15 (m, 9H).	8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
263		542	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,66 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,35 – 4,11 (m, 3H), 3,73 – 3,34 (m, 7H), 2,89 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,96 (d, $J=27,6$ Гц, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 5H), 1,32 – 1,16 (m, 10H), 0,85 (dt, $J=9,3, 6,7$ Гц, 3H)	8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-N-{2-[4-( $^2\text{H}_3$ )метоксиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
264		547	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,56 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=49,7$ Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 2H), 4,49 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=8,6, 6,2$ Гц, 2H), 3,69 – 3,43 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,92 – 1,64 (m, 2H), 1,35 (dd, $J=6,8, 4,2$ Гц, 6H).	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
265		547	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,13 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=5,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=49,3$ Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,51 (t, $J=7,8$ Гц, 3H), 4,10 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,78 – 3,47 (m, 4H), 3,04 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,82 (d, $J=23,3$ Гц, 2H), 1,34 (d, $J=7,1$ Гц, 6H)	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

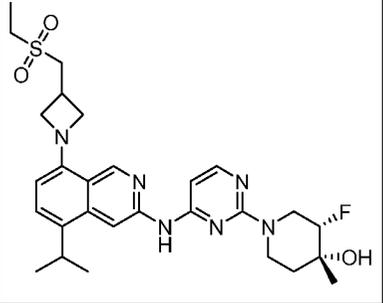
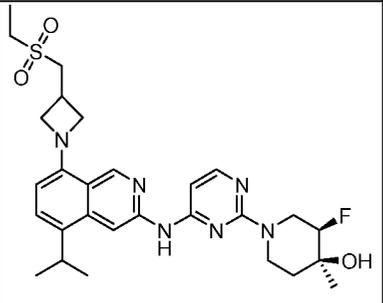
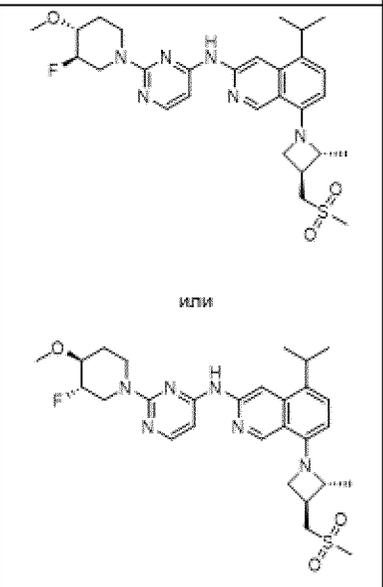
266		538	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, J=10,0 Гц), 6,56 (s, 1H), 4,85 (t, 1H, J=8,0 Гц), 4,54 (p, 1H, J=6,1 Гц), 4,32 – 4,15 (m, 3H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,84 (t, 1H, J=6,8 Гц), 3,75 (td, 1H, J=10,5, 6,0 Гц), 3,60 – 3,47 (m, 3H), 3,44 (t, 1H, J=8,5 Гц), 2,99 (s, 3H), 2,88 (p, 1H, J=7,2 Гц), 2,73 – 2,53 (m, 1H), 2,09 (dd, 1H, J=11,2, 5,8 Гц), 1,91 (p, 1H, J=10,5 Гц), 1,49 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 3,3 Гц)	V; Пик 2	N-{2-[(3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин или N-{2-[(3aS,6aR)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
267		538	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,74 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,41 – 4,13 (m, 4H), 3,90 – 3,66 (m, 4H), 3,62 – 3,42 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,77 – 2,59 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 3,4 Гц)	V; Пик 2	N-(2-((3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин или N-(2-((3aS,6aR)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-нафтиридин-3-амин

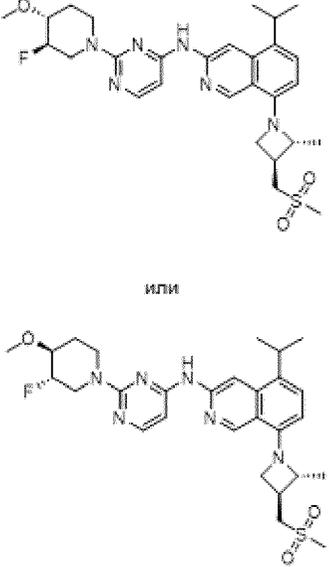
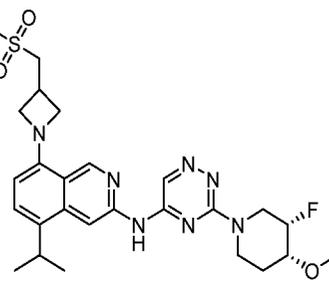
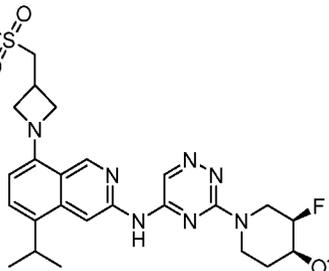
268	 <p style="text-align: center;">или</p>	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,54 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,21 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,83 (d, 1H, J=50,3 Гц), 4,64 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,77 – 3,39 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (q, 1H, J=7,3 Гц), 2,09 – 1,66 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,28 (d, 6H, J=6,6 Гц)	W; Пик 1	(3R,4S)-4-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол или (3S,4R)-4-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол
269	 <p style="text-align: center;">или</p>	543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,54 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,20 (d, 1H, J=5,4 Гц), 4,83 (d, 1H, J=51,0 Гц), 4,64 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,26 – 4,12 (m, 3H), 3,74 – 3,40 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 2,02 – 1,62 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,28 (dd, 6H, J=6,8, 3,6 Гц)	W; Пик 1	(3S,4R)-4-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол или (3R,4S)-4-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ол

270		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,32 (s, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,88 – 3,44 (m, 10H), 3,00 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,36 – 2,14 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 2,5 Гц)	F; Пик 1	[(3R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]метанол или [(3S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]метанол
271		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,44 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,35 – 5,29 (m, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,93 – 3,41 (m, 10H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=8,2, 7,6 Гц), 2,33 – 2,15 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,34 – 1,21 (m, 6H)	F; Пик 2	[(3S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]метанол или [(3R)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]метанол

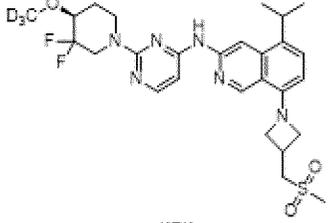
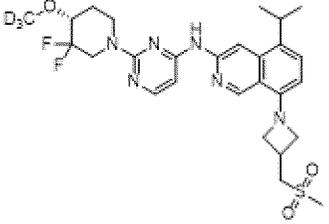
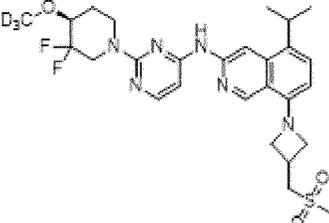
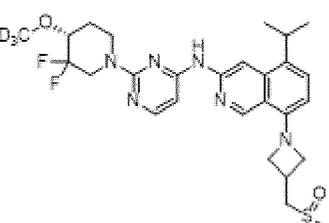
272	 <p>или</p>	556	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,38 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,93 (d, 1H, $J=49,8$ Гц), 4,74 (d, 1H, $J=13,5$ Гц), 4,47 (d, 1H, $J=13,3$ Гц), 4,35 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,95 (dt, 2H, $J=13,2, 6,9$ Гц), 3,70 – 3,33 (m, 10H), 2,99 (q, 2H, $J=7,3$ Гц), 1,86 – 1,63 (m, 2H), 1,33 – 1,16 (m, 9H)	U; Пик 1	(R)-этил({1-[3-({2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил]азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон или (S)-этил({1-[3-({2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил]азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон
273	 <p>или</p>	556	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,88 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,38 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,92 (d, 1H, $J=50,3$ Гц), 4,81 – 4,59 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, $J=13,3$ Гц), 4,35 (q, 2H, $J=7,3$ Гц), 3,95 (dt, 2H, $J=13,2, 6,8$ Гц), 3,74 – 3,55 (m, 10H), 2,98 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,89 – 1,59 (m, 2H), 1,34 – 1,09 (m, 9H)	U; Пик 2	(S)-этил({1-[3-({2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил]азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон или (R)-этил({1-[3-({2-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил]азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон

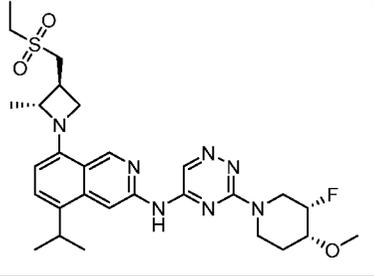
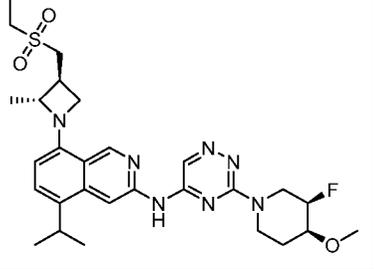
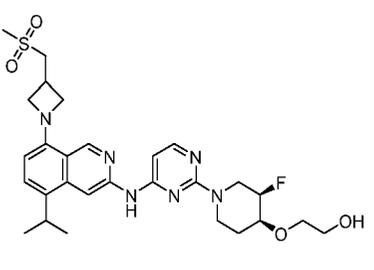
274	 <p>или</p>	556	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,38 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,92 (d, 1H, $J=49,3$ Гц), 4,72 (s, 1H), 4,47 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4,35 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,95 (dt, 2H, $J=12,8, 6,7$ Гц), 3,74 – 3,38 (m, 10H), 3,00 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,83 – 1,67 (m, 2H), 1,33 – 1,16 (m, 9H)	U; Пик 1	(R)-метил({1-[3-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил}азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон или (S)-метил({1-[3-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил}азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон
275	 <p>или</p>	556	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,39 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,38 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,06 – 4,79 (m, 1H), 4,72 (dt, 1H, $J=13,6, 7,6$ Гц), 4,47 (d, 1H, $J=13,5$ Гц), 4,35 (td, 2H, $J=7,6, 4,6$ Гц), 3,95 (dt, 2H, $J=11,7, 6,8$ Гц), 3,66 – 3,41 (m, 7H), 3,30 – 3,16 (m, 3H), 3,00 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,87 – 1,67 (m, 2H), 1,34 – 1,16 (m, 9H)	U; Пик 2	(S)-этил({1-[3-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил}азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон или (R)-этил({1-[3-({2-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-(пропан-2-ил)изохинолин-8-ил}азетидин-3-ил}метил)имино- $\lambda^6$ -сульфанон

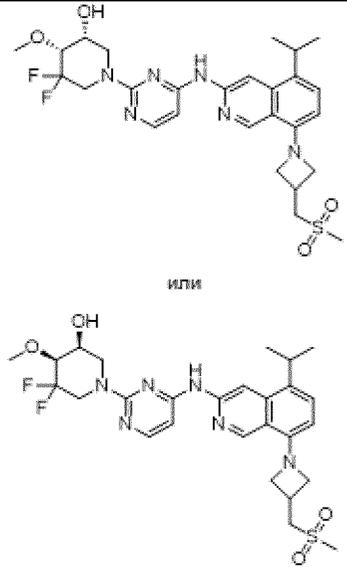
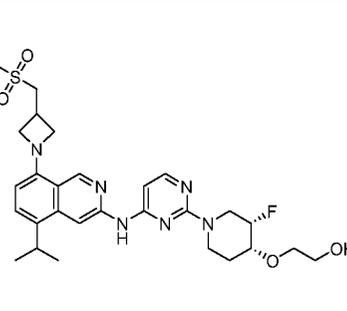
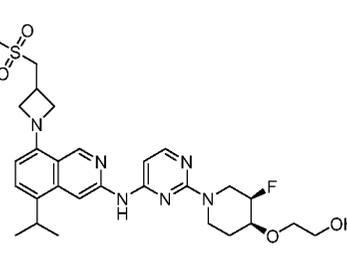
276		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 3H, J=8,1 Гц), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,62 – 3,42 (m, 5H), 3,10 (q, 2H, J=7,5 Гц), 1,75 – 1,48 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 12H)		(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол
277		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,39 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 3H, J=8,1 Гц), 4,27 – 4,09 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,68 – 3,40 (m, 5H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,71 – 1,42 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 12H)	ОО; Пик 2	(3R,4S)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}-3-фтор-4-метилпиперидин-4-ол
278		557	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,98 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,72 – 4,37 (m, 3H), 4,20 (t, 2H, J=6,3 Гц), 3,69 – 3,45 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (t, 6H, J=6,2 Гц)	Х; Пик 1	N-{2-[(3R,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(3S,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

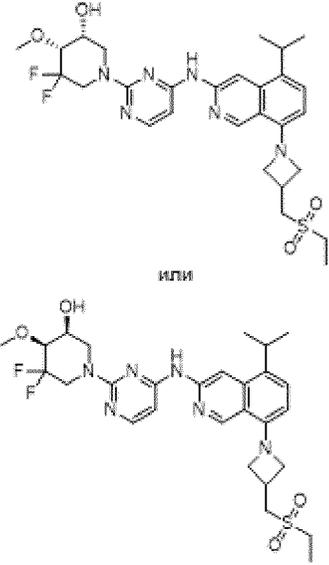
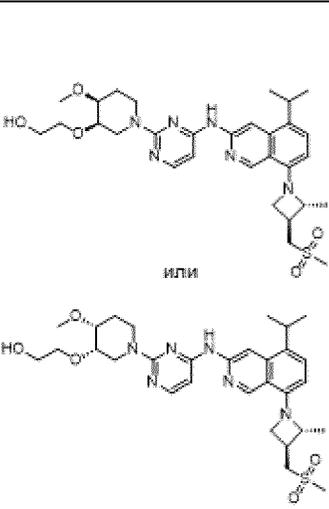
279	 <p style="text-align: center;">или</p>	557	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,98 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,72 – 4,38 (m, 3H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,70 – 3,43 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,0 Гц), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,8, 3,0 Гц)	X; Пик 2	N-{2-[(3S,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(3R,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
280		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,54 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,99 (d, 1H, J=49,0 Гц), 4,75 (s, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,41 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,98 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,71 – 3,43 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,12 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,92 – 1,62 (m, 2H), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 3,7 Гц), 1,24 (t, 3H, J=7,4 Гц)	X; Пик 2	8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-N-{3-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
281		558	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,47 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,99 (d, 1H, J=50,3 Гц), 4,79 – 4,73 (m, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,40 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,98 (t, 2H, J=6,9 Гц), 3,70 – 3,43 (m, 8H), 3,37 – 3,20 (m, 2H), 3,12 (q, 2H, J=7,4 Гц), 1,88 – 1,66 (m, 2H), 1,35 – 1,18 (m, 9H)	X; Пик 2	8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-N-{3-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

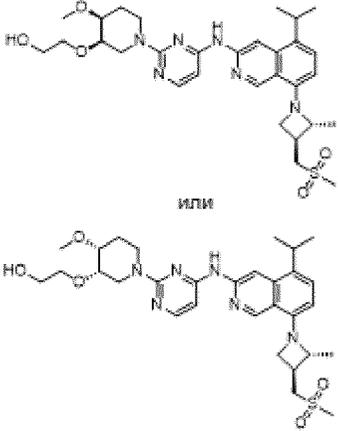
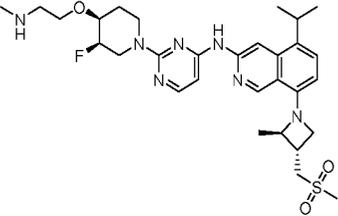
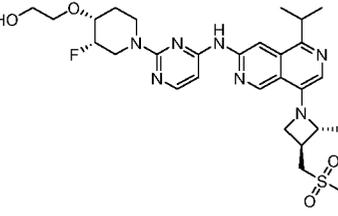
282		560	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,95 (d, 1H, J=49,9 Гц), 4,77 – 4,61 (m, 2H), 4,49 (d, 1H, J=13,6 Гц), 4,20 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,74 – 3,38 (m, 6H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,84 – 1,70 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,9, 1,7 Гц)	Z; Пик 1	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
283		560	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,95 (d, 1H, J=49,4 Гц), 4,78 – 4,61 (m, 2H), 4,49 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,20 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,70 – 3,38 (m, 6H), 3,33 – 3,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,85 – 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,8, 4,8 Гц)	Z; Пик 2	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
284		561	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,08 – 4,81 (m, 2H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,61 – 4,40 (m, 2H), 3,99 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,69 – 3,42 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,33 (t, 6H, J=6,7 Гц)	Z; Пик 1	N-{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин
285		561	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,01 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,09 – 4,81 (m, 2H), 4,76 – 4,36 (m, 3H), 3,98 (t, 1H, J=7,3 Гц), 3,67 – 3,36 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,1 Гц), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J=6,1 Гц), 1,33 (d, 6H, J=6,8 Гц)	Z; Пик 2	N-{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,7-нафтиридин-3-амин

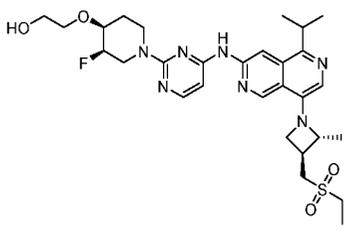
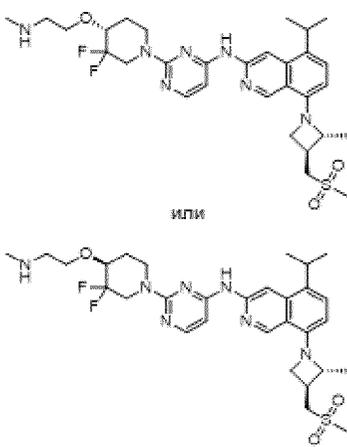
286	 <p style="text-align: center;">или</p> 	564	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,99 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,55 (d, 1H, J=5,9 Гц), 6,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,45 – 4,28 (m, 3H), 4,16 – 3,90 (m, 4H), 3,88 – 3,69 (m, 2H), 3,64 – 3,42 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,00 – 1,63 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)	Z; Пик 1	N-{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
287	 <p style="text-align: center;">или</p> 	564	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,99 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,55 (d, 1H, J=5,8 Гц), 6,43 (d, 1H, J=8,1 Гц), 4,51 – 4,19 (m, 3H), 4,17 – 3,89 (m, 4H), 3,79 (d, 2H, J=16,4 Гц), 3,64 – 3,31 (m, 4H), 2,11 – 1,58 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)	Z; Пик 2	N-{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

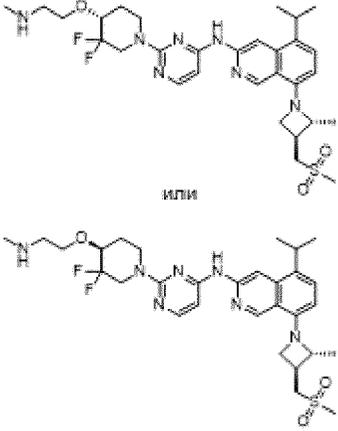
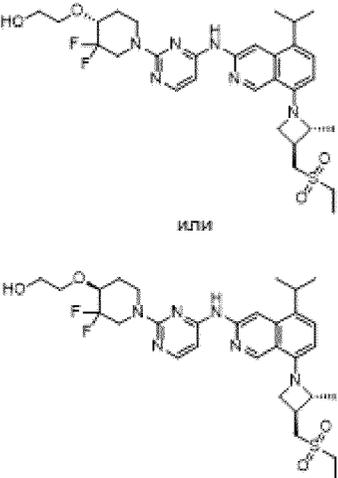
288		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,57 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,62 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,99 (d, 1H, $J=49,6$ Гц), 4,79 – 4,62 (m, 2H), 4,51 (d, 1H, $J=13,4$ Гц), 4,21 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 3,70 – 3,43 (m, 9H), 3,37 – 3,22 (m, 1H), 3,09 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,88 – 1,65 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,35 – 1,17 (m, 9H)		8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-N-{3-[(3S,4R)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
289		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,57 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,63 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,00 (d, 1H, $J=49,3$ Гц), 4,79 – 4,63 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, $J=13,7$ Гц), 4,21 (t, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,71 – 3,46 (m, 7H), 3,40 – 3,30 (m, 3H), 3,09 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,89 – 1,64 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,36 – 1,17 (m, 9H)		8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-N-{3-[(3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил]-1,2,4-триазин-5-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
290		573	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,48 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,42 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 5,08 – 4,62 (m, 3H), 4,54 (d, 1H, $J=13,1$ Гц), 4,39 (t, 2H, $J=7,7$ Гц), 3,97 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,74 (d, 1H, $J=24,5$ Гц), 3,65 – 3,45 (m, 8H), 3,22 – 3,17 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,91 – 1,68 (m, 2H), 1,31 (dd, 6H, $J=6,8, 3,2$ Гц)		2-{[(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол

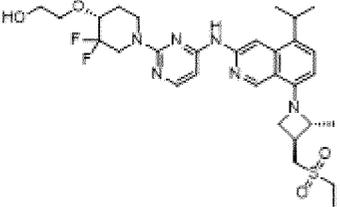
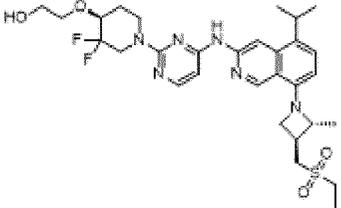
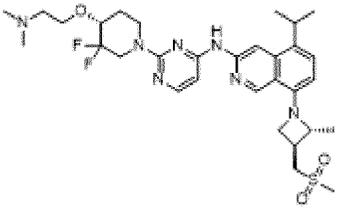
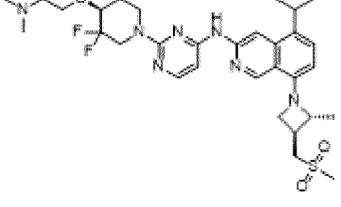
291	 <p style="text-align: center;">или</p>	577	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,96 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,41 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,57 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,42 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,31 (d, 1H, $J=5,9$ Гц), 4,82 – 4,77 (m, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,38 (td, 2H, $J=7,5, 2,6$ Гц), 3,96 (td, 2H, $J=7,1, 2,8$ Гц), 3,71 (dd, 2H, $J=13,1, 8,4$ Гц), 3,64 – 3,55 (m, 5H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (dd, 6H, $J=9,8, 6,7$ Гц)	ВВ, Пик 1	(3R,4R)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-5,5-дифтор-1-[4-({8-[3-(метансульфонилметил)азетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-метоксипиперидин-3-ол
292		587	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,46 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,39 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,05 – 4,70 (m, 2H), 4,63 (t, 1H, $J=5,2$ Гц), 4,52 (d, 1H, $J=13,5$ Гц), 4,37 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,94 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,83 – 3,66 (m, 1H), 3,62 – 3,37 (m, 9H), 3,25 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 3,10 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,86 – 1,63 (m, 2H), 1,37 – 1,12 (m, 9H)		2-{{(3S,4R)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол
293		587	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д. 9,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,45 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,39 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 5,08 – 4,69 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,52 (d, 1H, $J=13,4$ Гц), 4,37 (t, 2H, $J=7,6$ Гц), 3,94 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,79 – 3,63 (m, 1H), 3,63 – 3,37 (m, 8H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,10 (q, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,92 – 1,60 (m, 2H), 1,35 – 1,08 (m, 9H)		2-{{(3R,4S)-1-{4-[(8-{3-[(этансульфонил)метил]азетидин-1-ил}-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол

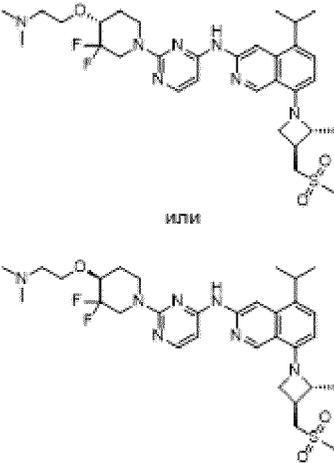
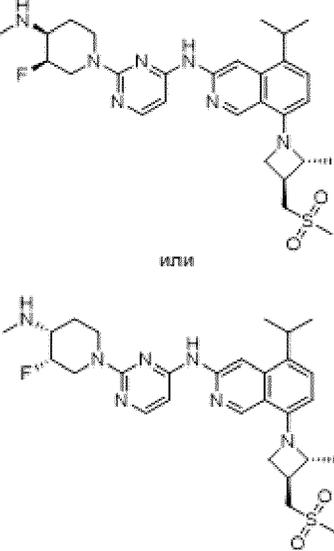
294		591	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,97 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=5,5 Гц), 6,41 (d, 1H, J=8,1 Гц), 5,31 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,80 (s, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 3,96 (td, 2H, J=7,0, 2,7 Гц), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,64 – 3,51 (m, 6H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 3H), 1,33 – 1,20 (m, 9H)	ВВ, Пик 1	(3R,4R)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- $\{$ (этансульфонил)метил $\}$ азетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил $\}$ амино $\}$ пиримидин-2-ил $\}$ -5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол или (3S,4S)-1- $\{$ 4- $\{$ (8- $\{$ 3- $\{$ (этансульфонил)метил $\}$ азетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил $\}$ амино $\}$ пиримидин-2-ил $\}$ -5,5-дифтор-4-метоксипиперидин-3-ол
295		599	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,67 (t, 1H, J=7,6 Гц), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,12 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,83 – 3,39 (m, 12H), 3,36 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,0 Гц), 1,89 – 1,58 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,7 Гц)	У; Пик 1	2- $\{$ [(3R,4S)-1-[4- $\{$ (8- $\{$ (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил $\}$ амино $\}$ пиримидин-2-ил $\}$ -4-метоксипиперидин-3-ил $\}$ окси $\}$ этан-1-ол или 2- $\{$ [(3S,4R)-1-[4- $\{$ (8- $\{$ (2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил $\}$ -5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил $\}$ амино $\}$ пиримидин-2-ил $\}$ -4-метоксипиперидин-3-ил $\}$ окси $\}$ этан-1-ол

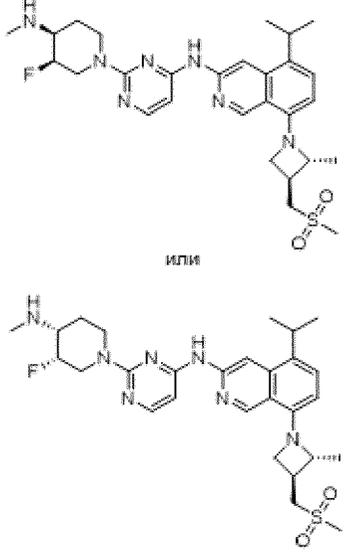
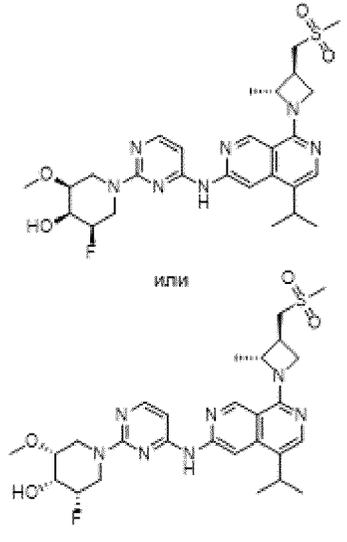
296	 <p style="text-align: center;">ИЛИ</p>	599	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,90 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (d, 1H, J=5,6 Гц), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,73 – 3,38 (m, 12H), 3,36 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,1 Гц), 1,88 – 1,58 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,6 Гц)	У; Пик 2	2-{{[(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пириимидин-2-ил]-4-метокси]пиперидин-3-ил}окси}этан-1-ол или 2-{{[(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пириимидин-2-ил]-4-метокси]пиперидин-3-ил}окси}этан-1-ол
297		600	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,47 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,93 (d, 1H, J=49,9 Гц), 4,77 – 4,61 (m, 2H), 4,49 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,20 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,82 – 3,43 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (d, 1H, J=7,5 Гц), 2,70 (t, 2H, J=5,7 Гц), 2,34 (s, 3H), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,39 – 1,21 (m, 6H)		N-{{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пириимидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
298		602	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,95 (d, 1H, J=49,8 Гц), 4,81 – 4,62 (m, 3H), 4,55 (d, 1H, J=13,4 Гц), 4,32 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,83 – 3,67 (m, 3H), 3,64 – 3,49 (m, 7H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,92 (q, 1H, J=7,4 Гц), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,32 (dd, 6H, J=8,3, 6,7 Гц), 1,24 (t, 3H, J=7,4 Гц)		2-{{[(3S,4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пириимидин-2-ил]-3-фтор]пиперидин-4-ил}окси}этан-1-ол

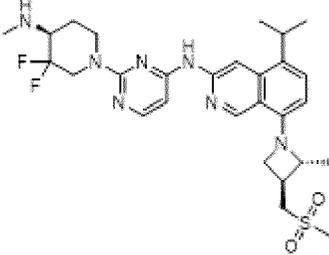
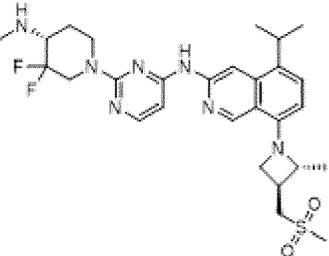
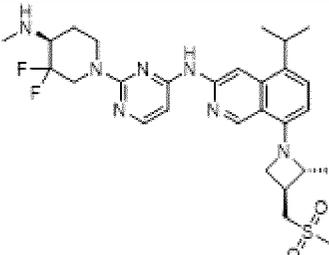
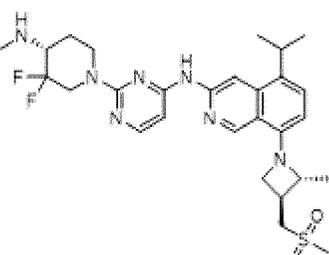
299		602	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,73 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,95 (d, 1H, J=50,6 Гц), 4,81 – 4,62 (m, 3H), 4,55 (d, 1H, J=13,5 Гц), 4,32 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,83 – 3,67 (m, 3H), 3,64 – 3,51 (m, 7H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,09 (q, 2H), 2,92 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,86 – 1,80 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,38 – 1,18 (m, 9H)	2-{[(3R,4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)-2,6-нафтиридин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3-фторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
300		618	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,42 – 3,83 (m, 5H), 3,83 – 3,36 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,1 Гц), 2,66 (td, 2H, J=5,6, 1,5 Гц), 2,31 (s, 3H), 1,99 – 1,68 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 3,6 Гц)	G; Пик 1 N-{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

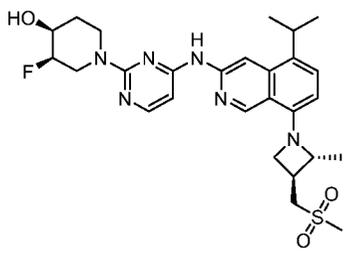
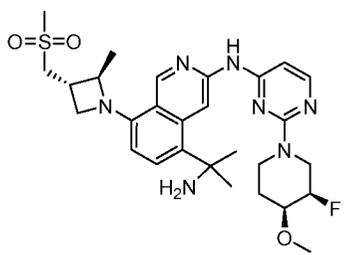
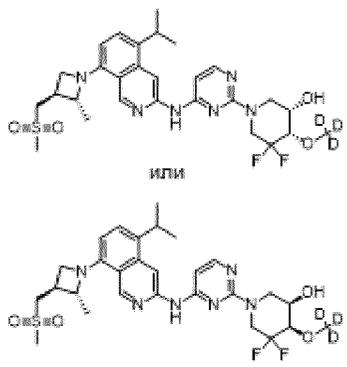
301	 <p>или</p>	618	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,20 (t, 1H, J=6,2 Гц), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,81 – 3,42 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,72 (t, 2H, J=5,7 Гц), 2,34 (s, 3H), 2,00 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (d, 6H, J=6,7 Гц)	G; Пик 2	$N$ -{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $N$ -{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-[2-(метиламино)этокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
302	 <p>или</p>	619	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,44 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,68 (dt, 2H, J=12,0, 6,4 Гц), 4,40 (d, 1H, J=13,6 Гц), 4,25 – 3,85 (m, 4H), 3,77 – 3,39 (m, 9H), 3,08 (t, 2H, J=7,4 Гц), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,01 – 1,66 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,34 – 1,18 (m, 9H)	G; Пик 1	$2$ -{[(4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол или $2$ -{[(4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол

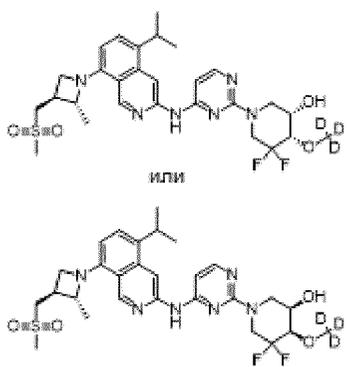
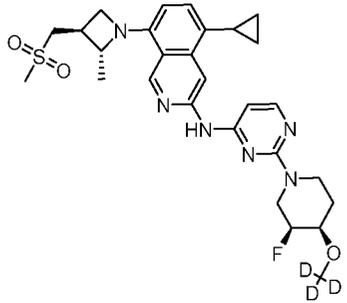
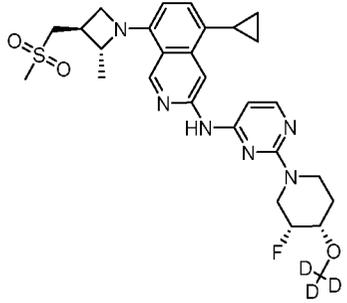
303	 <p>или</p> 	619	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,75 – 4,61 (m, 2H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,26 – 3,83 (m, 4H), 3,81 – 3,41 (m, 9H), 3,10 (q, 2H, J=7,4 Гц), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,01 – 1,67 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=5,9 Гц), 1,38 – 1,18 (m, 9H)	G; Пик 2	2-{[(4S)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол или 2-{[(4R)-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-[(этансульфонил)метил]-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-4-ил]окси}этан-1-ол
304	 <p>или</p> 	632	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,43 – 3,86 (m, 6H), 3,81 – 3,44 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,00 – 1,75 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 3,4 Гц)	G; Пик 1	N-{2-[(4R)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или N-{2-[(4S)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

305		632	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,62 – 6,50 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 4,46 – 4,27 (m, 1H), 4,20 (t, 1H, $J=6,3$ Гц), 4,12 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,81 – 3,46 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, $J=7,2$ Гц), 2,57 (t, 2H, $J=5,8$ Гц), 2,26 (s, 6H), 2,01 – 1,68 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J=6,0$ Гц), 1,30 (d, 6H, $J=6,7$ Гц)	G; Пик 2	$\text{N}$ -{2-[(4S)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $\text{N}$ -{2-[(4R)-4-[2-(диметиламино)этокси]-3,3-дифторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
306		556	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,08 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 6,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,22-5,08 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,41-3,19 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,39-1,34 (m, 6H).	E; Пик 2	$\text{N}$ -{2-[(3R,4S)-3-фтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $\text{N}$ -{2-[(3S,4R)-3-фтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

307	 <p>или</p>	556	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,08 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 5,03-4,81 (m, 2H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 3H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,51 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,38-1,34 (m, 6H).	E; Пик 1	$\text{N-}\{2-[(3\text{S},4\text{R})\text{-}3\text{-фтор-}4\text{-}(\text{метиламино})\text{пиперидин-}1\text{-ил}]\text{пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{-}8\text{-}[(2\text{R},3\text{S})\text{-}3\text{-}(\text{метансульфонилметил})\text{-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(\text{пропан-}2\text{-ил})\text{изохинолин-}3\text{-амин}$ или $\text{N-}\{2-[(3\text{R},4\text{S})\text{-}3\text{-фтор-}4\text{-}(\text{метиламино})\text{пиперидин-}1\text{-ил}]\text{пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{-}8\text{-}[(2\text{R},3\text{S})\text{-}3\text{-}(\text{метансульфонилметил})\text{-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(\text{пропан-}2\text{-ил})\text{изохинолин-}3\text{-амин}$
308	 <p>или</p>	574	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,07 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,50 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,77 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,54-4,38 (m, 5H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,89 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,32-3,15 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,85-2,76 (m, 1H), 1,41 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,22 (t, $J=6,8$ Гц, 6H).	S; Пик 1	$(3\text{R},4\text{S},5\text{S})\text{-}3\text{-фтор-}1\text{-}[4\text{-}(\{8\text{-}[(2\text{R},3\text{S})\text{-}3\text{-}(\text{метансульфонилметил})\text{-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(\text{пропан-}2\text{-ил})\text{-}2,7\text{-нафтиридин-}3\text{-ил}\}\text{амино})\text{пиримидин-}2\text{-ил}]\text{-}5\text{-метокси-}4\text{-ол}$ или $(3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}3\text{-фтор-}1\text{-}[4\text{-}(\{8\text{-}[(2\text{R},3\text{S})\text{-}3\text{-}(\text{метансульфонилметил})\text{-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(\text{пропан-}2\text{-ил})\text{-}2,7\text{-нафтиридин-}3\text{-ил}\}\text{амино})\text{пиримидин-}2\text{-ил}]\text{-}5\text{-метокси-}4\text{-ол}$

309	 <p style="text-align: center;">или</p> 	574	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,08 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,79 (dt, $J=9,2, 12,9$ Гц, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 3H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,51 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,40-1,32 (m, 6H).	AA; Пик 1	$\text{N}$ -{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $\text{N}$ -{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин
310	 <p style="text-align: center;">или</p> 	574	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,51 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,39-1,34 (m, 6H).	AA; Пик 1	$\text{N}$ -{2-[(4R)-3,3-дифтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин или $\text{N}$ -{2-[(4S)-3,3-дифтор-4-(метиламино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-амин

311		543	$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,57 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J=5,7 Гц), 5,15 (d, 1H, J=5,0 Гц), 4,81 – 4,59 (m, 3H), 4,39 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,19 (q, 1H, J=6,2 Гц), 3,97 – 3,79 (m, 1H), 3,57 (ddt, 5H, J=27,5, 13,9, 7,3 Гц), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,31 (dd, 6H, J=6,7, 4,9 Гц).	(3R,4S)-3-фтор-1-[4-({8-[(2R,3S)-3-(метансульфонилметил)-2-метилазетидин-1-ил]-5-(пропан-2-ил)изохинолин-3-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ол
312		572	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 9,70 (s, 1H), 9,04 (d, 2H, J=8,9 Гц), 7,99 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,60 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,70 (d, 1H, J=5,7 Гц), 6,51 (d, 1H, J=8,2 Гц), 5,11 – 4,84 (m, 3H), 4,64 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, J=6,3 Гц), 3,73 – 3,41 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,89 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,01 – 1,95 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,42 (d, 3H, J=6,0 Гц).	Без хирального разделения 5-(2-аминопропан-2-ил)-N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин
313		594	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 10,00 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,53 (m, 2H), 5,31 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,66 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,53 (dd, 1H, J=12,2, 4,4 Гц), 4,20 (p, 1H, J=6,0 Гц), 3,85 – 3,44 (m, 7H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (h, 1H, J=7,3 Гц), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=10,5, 6,7 Гц).	QQ; Пик 2 (3S,4S)-5,5-дифтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-5,5-дифтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-( $^2\text{H}_3$ )метоксипиперидин-3-ол

314	 <p style="text-align: center;">ИЛИ</p>	594	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,99 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 – 6,53 (m, 2H), 5,30 (d, 1H, J=5,8 Гц), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,67 (t, 1H, J=7,5 Гц), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,20 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,79 – 3,44 (m, 7H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (q, 1H, J=7,3 Гц), 1,43 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,30 (dd, 6H, J=6,7, 4,1 Гц).	QQ; Пик 1	(3S,4S)-5,5-дифтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )метоксипиперидин-3-ол или (3R,4R)-5,5-дифтор-1-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )метоксипиперидин-3-ол
315		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,7 Гц), 7,22 (d, 1H, J=7,9 Гц), 6,45 (dd, 2H, J=8,5, 6,8 Гц), 4,86 (d, 1H, J=50,9 Гц), 4,64 (t, 2H, J=7,3 Гц), 4,41 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4,17 (p, 1H, J=6,1 Гц), 3,67 – 3,46 (m, 5H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,85 (p, 1H, J=7,3 Гц), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 1,79 – 1,56 (m, 2H), 1,39 (d, 3H, J=6,0 Гц), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,67 – 0,58 (m, 2H).	Без хирального разделения	5-циклопропил-N-(2-((3S,4R)-3-фтор-4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин
316		558	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 9,91 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=5,6 Гц), 7,22 (d, 1H, J=7,8 Гц), 6,50 – 6,39 (m, 2H), 4,85 (d, 1H, J=49,2 Гц), 4,64 (t, 2H, J=7,4 Гц), 4,41 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4,17 (t, 1H, J=6,2 Гц), 3,69 – 3,46 (m, 5H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (q, 1H, J=7,1 Гц), 2,22 – 1,99 (m, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,39 (d, 3H, J=5,9 Гц), 0,95 (d, 2H, J=8,4 Гц), 0,61 (t, 2H, J=5,2 Гц).	Без хирального разделения	5-циклопропил-N-(2-((3R,4S)-3-фтор-4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

### Биологический пример 1. Биохимические методы анализа ингибирования EGFR

Ингибирующие эффекты соединений согласно настоящему раскрытию измеряли посредством биохимических методов анализа, в которых измеряется активность фосфорилирования ферментом EGFR 2,5 мкМ пептидного субстрата 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH<sub>2</sub> (FL-Peptide 22, PerkinElmer, 760366) в присутствии аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и варьирующих концентраций тестируемого соединения в 100 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоте (HEPES), pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,015% Brij-35, 1 мМ дитиотреитола (DTT), 1,0% диметилсульфоксида (DMSO). Анализ проводили при 1,0 мМ АТФ или при концентрации АТФ, соответствующей K<sub>m</sub> ферментов EGFR. Реакции проводили до тех пор, пока при комнатной температуре (25°C) не были фосфорилированы 10% - 20% от суммарного количества пептидов, и останавливали добавлением 35 мМ 2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусной кислоты (EDTA). Продукт определяли с использованием метода обнаружения по сдвигу пятна Caliper, где фосфорилированный пептид (продукт) и субстрат разделяли посредством электрофореза и измеряли. Выраженную в процентах активность откладывали на графике относительно логарифма концентрации соединения, и отмечали точки для получения значения кажущейся IC<sub>50</sub>. Следующие формы фермента EGFR представляют собой примеры, которые использовали в таких методах анализа:

EGFR дикого типа (SignalChem, E10-112G)

EGFR (L858R T790M C797S) (SignalChem, E10-122VG)

EGFR (d746-750) T790M C797S (SignalChem, E10-122UG)

EGFR L858R (SignalChem, E10-122BG)

EGFR (d746-750) (SignalChem, E10-122JG)

### Биологический пример 2. AlphaLISA-анализ pEGFR в клетках NCI-H1975

Ингибирующие эффекты соединений согласно настоящему раскрытию в клеточных методах анализа, в которых уровень внутриклеточного фосфорилирования EGFR в линии клеток NCI-H1975, несущей мутации EGFR L858R T790M (ATCC, CRL-5908), измеряется с использованием аналитического набора AlphaLISA sureFire ultra p-EGFR (Tyr1068) (PerkinElmer, ALSU-PEGFR-A50K). Клетки NCI-H1975 высевали в количестве 12500 клеток на лунку в 22 мкл в 384-луночный планшет OptiPlate (PerkinElmer, 6007299) и оставляли их для прикрепления на ночь при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. На следующий день в планшет с клетками H1975 добавляли тестируемые соединения и контроль с DMSO, а затем инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 4-5 часов. Затем клетки осаждали центрифугированием в 384-луночном планшете и лизировали с помощью 10 мкл 1× литического буфера AlphaLISA, а затем перемешивали встряхиванием при 600 об/мин в течение 10 минут при комнатной

температуре. После этого в каждую лунку добавляли 5 мкл смеси акцепторных гранул, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5-2 ч в темноте. Затем в каждую лунку добавляли 5 мкл смеси донорных гранул, а затем инкубировали в течение ночи при комнатной температуре в темноте. На следующий день планшеты считывали на совместимом планшет-ридере для получения сигнала pEGFR. Выраженное в процентах ингибирование pEGFR откладывали на графике относительно логарифма концентрации соединений для получения значений IC<sub>50</sub>.

Данные биологических методов анализа тестируемых соединений представлены ниже в Таблице 2. Для ингибирующей активности в отношении мутантного EGFR LRTMCS использовали следующие обозначения:  $\leq 15$  нМ = А; 15, 1-20 нМ = В; 20, 1-30 нМ = С; и 30,1 – 100 нМ = D. Для ингибирования фосфорилирования мутантного EGFR в клетках:  $\leq 10$  нМ = А; 10,1-20 нМ = В; 20,1-30 нМ = С; и 30,1-50 нМ = D.

Таблица 2. Табулированные данные:

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
1	В	D
2	А	D
3	С	D
4	А	D
5	А	В
6	А	С
7	А	В
8	А	D
9	А	В
10	А	D
11	А	D
12	А	D
13	А	D
14	В	D
15	А	D
16	С	В
17	А	В
18	А	А
19	В	В

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
20	B	D
21	C	D
22	A	A
23	A	B
24	A	C
25	A	D
26	A	A
27	A	B
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	B
32	A	C
33	A	A
34	A	B
35	A	D
36	A	A
37	A	B
38	A	A
39	A	D
40	A	A
41	A	A
42	A	B
44	A	A
45	A	B
46	A	A
47	B	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	C
52	A	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
53	A	A
54	A	D
55	A	A
56	A	B
57	A	B
58	B	C
59	A	B
60	A	C
61	A	D
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	B	D
78	A	C
79	A	B
80	A	D
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	B
86	C	D

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
87	A	C
88	A	C
89	A	A
90	A	A
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	C
95	C	B
96	C	B
97	A	A
98	A	B
99	A	B
100	A	A
101	A	B
102	A	C
103	A	B
104	A	B
105	A	A
106	A	A
107	A	B
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	B
113	A	B
114	D	D
115	A	A
116	A	B
117	A	A
118	A	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
119	В	С
120	В	В
121	В	А
122	А	А
123	А	А
124	А	А
126	А	А
127	А	А
128	А	А
129	А	А
130	А	А
131	А	А
132	А	А
133	А	А
134	А	А
135	А	А
136	А	В
137	А	А
138	А	А
139	А	А
140	А	А
141	А	В
142	А	С
143	А	А
144	А	А
145	В	С
146	В	В
147	А	В
148	А	А
149	В	В
150	А	С
151	А	А

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
152	A	A
153	A	B
154	A	C
155	A	A
156	A	A
157	A	A
158	B	B
159	B	C
160	B	D
161	A	A
162	A	A
163	A	D
164	B	A
165	A	C
166	D	D
167	A	B
168	A	B
169	B	D
170	A	A
171	A	A
172	A	C
173	B	C
174	A	B
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	B
181	A	B
182	A	A
183	B	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
184	A	A
185	C	A
186	A	A
187	D	B
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	B
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	B
197	A	D
198	B	A
199	A	B
200	B	A
201	C	A
202	C	B
203	B	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	B
208	A	B
209	A	D
210	C	B
211	C	A
212	A	A
213	A	A
214	A	A
215	A	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
216	A	B
217	A	C
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	D
222	A	A
223	C	D
224	B	A
225	A	A
226	D	D
227	C	D
228	A	A
229	A	A
230	B	A
231	A	A
232	D	A
233	A	A
234	C	C
235	A	A
236	A	B
237	D	C
238	A	A
239	A	A
240	A	A
241	A	B
242	A	A
243	A	A
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	B	A
252	C	A
253	A	A
254	A	A
255	C	A
256	C	A
257	B	B
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	B	B
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	D	C
269	A	A
270	A	B
271	A	A
272	A	A
273	A	C
274	B	B
275	B	D
276	A	A
277	A	B
278	C	C
279	D	C

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
280	A	A
281	A	A
282	A	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	B	B
287	C	B
288	A	A
289	A	A
290	A	A
291	A	A
292	A	A
293	A	A
294	C	A
295	A	A
296	D	B
297	A	A
298	A	A
299	A	A
300	A	A
301	A	A
302	B	A
303	B	A
304	A	A
305	A	A
306	C	C
307	C	B
308	A	B
309	B	A
310	A	A
311	A	A

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
	в отношении LRTMCS	в отношении pEGFR H1975
312	A	N/A
313	C	A
314	D	A
315	A	A
316	A	A

### Биологический пример 3. Биохимические методы анализа ингибирования EGFR

Ингибирующие эффекты соединений согласно настоящему раскрытию измеряли посредством биохимических методов анализа, в которых измеряется активность фосфорилирования ферментом EGFR 2,5 мкМ пептидного субстрата 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH<sub>2</sub> (FL-Peptide 22, PerkinElmer, 760366) в присутствии аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и варьирующих концентраций тестируемого соединения. Киназную реакцию инициировали путем смешивания фермента EGFR, флуоресцентно меченого субстрата-пептида, АТФ и тестируемого соединения в 100 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоте (HEPES), рН 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,015% Brij-35, 1 мМ дитиотреитола (DTT), 1,0% диметилсульфоксида (DMSO). Анализ проводили при 1,0 мМ АТФ или при концентрации АТФ, соответствующей K<sub>m</sub> ферментов EGFR. Реакции проводили до тех пор, пока при комнатной температуре (25°C) не были фосфорилированы 10% - 20% от суммарного количества пептидов, и останавливали добавлением 35 мМ 2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусной кислоты (EDTA). Ферментативную активность EGFR отслеживали с использованием технологической платформы для оценки электрофоретической подвижности производства Perkin Elmer (метод обнаружения по сдвигу пятна Caliper), где фосфорилированный пептид (продукт) и субстрат разделяли посредством электрофореза и измеряли. Выраженную в процентах активность откладывали на графике относительно логарифма концентрации соединения, и отмечали точки для получения значения кажущейся IC<sub>50</sub>. Следующие формы фермента EGFR представляют собой примеры, которые использовали в таких методах анализа:

EGFR дикого типа (SignalChem, E10-112G)

EGFR (L858R T790M C797S) (SignalChem, E10-122VG)

EGFR (d746-750) T790M C797S (SignalChem, E10-122UG)

EGFR L858R (SignalChem, E10-122BG)

EGFR (d746-750) (SignalChem, E10-122JG)

EGFR (D770\_N771insNPG T790M) (SignalChem, E10-132TG)

## EGFR (D770\_N771insNPG) (SignalChem, E10-132GG)

Данные биологического метода анализа тестируемых соединений представлены ниже в таблице. Для ингибирующей активности в отношении мутантного EGFR\_D770\_N771insNPG/T790M использовали следующие обозначения:  $\leq 20$  нМ = А; 20,1 – 100 нМ = В; 100,1 нМ – 250 нМ = С; и 250,1 – 750 нМ = D.

Таблица 3.

Соединение №	EGFR_D770_N771insNPG/T790M
2	D
7	D
128	B
265	C

## Биологический пример 4. AlphaLISA-анализ pEGFR\_LR/TM/G796S

Клетки Ва/Ф3, экспрессирующие мутантный EGFR, ресуспендировали в свежей 10% FBS RPMI и высевали на планшет в количестве  $1,0 \times 10^6$  клеток на мл. На следующие сутки клетки собирали и разбавляли в свежей среде в количестве  $1,25 \times 10^6$  клеток на мл. В каждую лунку 384-луночного микропланшета (Corning 3764) добавляли 40 мкл клеток. В прозрачный 384-луночный полипропиленовый микропланшет добавляли тестируемые соединения и DMSO. DMSO представлял собой отрицательный контроль, и стауроспорин представлял собой положительный контроль. Клеточный планшет помещали в инкубатор с контролем влажности при 37°C на 4 часа. Клеточный планшет центрифугировали для осаждения клеток, и удаляли среду. К клеткам добавляли 10 мкл 1× литического буфера AlphaLISA с 1× ингибиторами протеазы и фосфатазы, и перемешивали планшет при 600 об/мин в течение 30 мин. Клеточный лизат перемещали из клеточного планшета в белый непрозрачный 384-луночный микропланшет (OptiPlate-384). К клеточному лизату добавляли 5 мкл акцепторной смеси, планшет перемешивали при 600 об/мин, аккуратно встряхивали и запечатывали фольгой. Затем его инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5-2 ч. Непосредственно перед использованием в условиях низкого освещения приготавливали 1× донорную смесь. В условиях приглушенного освещения или с зелеными фильтрами в планшет добавляли 5 мкл донорной смеси. Планшет перемешивали при 600 об/мин в течение 10 мин, аккуратно встряхивали и запечатывали фольгой. Затем его инкубировали в течение ночи при комнатной температуре в темноте. После инкубирования в течение ночи планшет считывали на ридере EnVision Multilabel. Все типовые кривые IC<sub>50</sub> наносили на график с использованием GraphPad Prism (версия 8,00 для Windows, GraphPad

Software, San Diego California USA). Процент ингибирования фосфорилирования EGFR рассчитывали с помощью следующего уравнения, представленного ниже:

$$\text{Ингибирование (\%)} = 100 \times \frac{pEGFR_{HC} - pEGFR_{cpds}}{pEGFR_{HC} - pEGFR_{LC}}$$

Значение  $IC_{50}$  рассчитывали посредством аппроксимирования кривой с использованием нелинейной модели (по четырем параметрам) зависимости логарифма концентрации ингибитора от ответа с переменным наклоном.

Данные биологического метода анализа для тестируемых соединений представлены ниже в Таблице 4. Для ингибирующей активности в отношении мутантного pEGFR\_LR/TM/G796S использовали следующие обозначения:

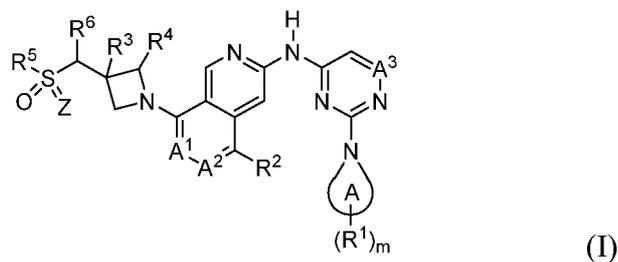
$\leq 20$  нМ = А; 20,1 – 100 нМ = В; 100,1 нМ – 250 нМ =С; и 250,1 – 750 нМ =D.

Таблица 4.

Соединение №	Средняя $IC_{50}$ (нМ) в отношении pEGFR_LR/TM/G796S
55	А
111	В
117	Д
118	Д
282	В
283	В

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой O или NH;

каждый  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  независимо представляет собой N или CR; где каждый R независимо представляет собой H, галоген или  $CH_3$ ;

кольцо A представляет собой 4-12-членный гетероцикл;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или  $-O-C_3-C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил, представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси; и/или

m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_1$ - $C_4$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, где алкил, алкокси или циклоалкил, представленный  $R^2$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и OH;

$R^3$  представляет собой H или метил;

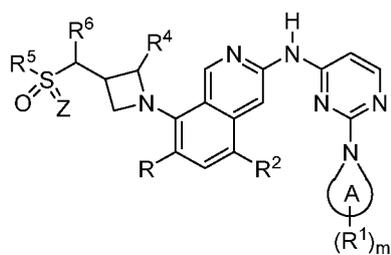
$R^4$  представляет собой H или метил;

$R^5$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где алкил, циклоалкил или гетероцикл, представленный  $R^5$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$ ,  $C_1$ - $C_2$  алкила и  $C_1$ - $C_2$  алкокси;

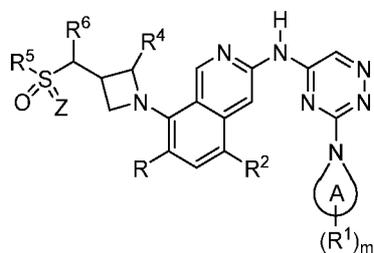
$R^6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, OH,  $NR_aR_b$ , и  $C_1$ - $C_2$  алкокси; и

каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

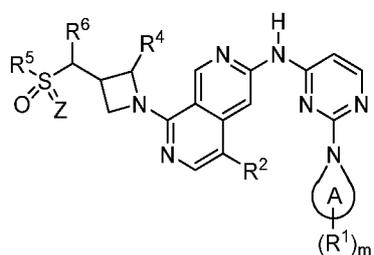
2. Соединение по п. 1, где соединение представлено структурной формулой (II-A), (II-B), (II-C), (II-D) или (II-E):



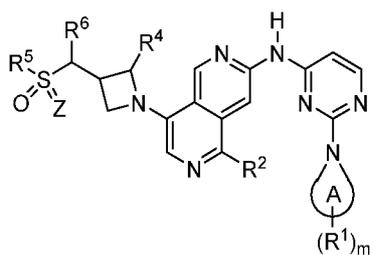
(II-A),



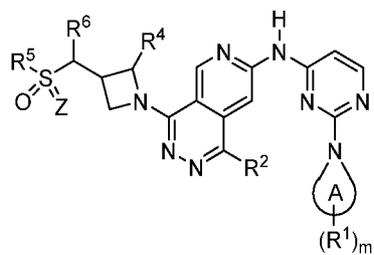
(II-B),



(II-C),



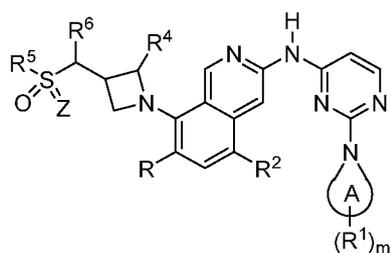
(II-D),



(II-E),

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где соединение представлено структурной формулой (II-A):



(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой O.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H, фтор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкил, алкокси, или циклоалкил, представленный R<sup>2</sup>, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и OH.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой H, метил, этил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> аминоалкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, CN и NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил; или 4-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом; и где каждый из R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо выбран из H, метила и этила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-6 R<sup>1</sup>.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 7-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-6 R<sup>1</sup>.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, CN, OH, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, где алкил, алкокси, или циклоалкил, представленный R<sup>1</sup>, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси.

**11.** Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H, F, метил, этил, изопропил,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  или циклопропил.

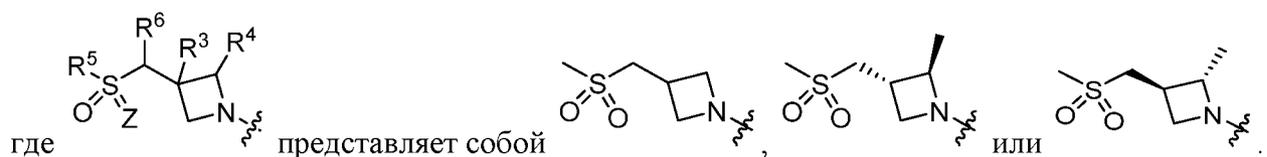
**12.** Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H,  $\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

**13.** Соединение по любому из пп. 1-7 и 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А необязательно замещено 1-6  $R^1$ , и кольцо А представляет собой пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азепанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октанил, 6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пирролил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-c]пирролил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил или 1,4-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил.

**14.** Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой OH,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкокси или  $-\text{O}-\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил, где алкокси или циклоалкил, представленный  $R^1$ , необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, OH,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкила и  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкокси.

**15.** Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, CN, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCD}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , -O-циклопропил,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

**16.** Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль,



**17.** Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H или изопропил.

**18.** Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1-6 R<sup>1</sup>.

**19.** Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль.

**20.** Способ лечения злокачественной опухоли, включающий в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции по п. 19.

**21.** Способ по п. 20, где злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

**22.** Способ по п. 20 или 21, где злокачественная опухоль у нуждающегося в лечении субъекта метастазировала.

**23.** Способ по любому из пп. 20-22, где злокачественная опухоль характеризуется: i) мутацией L858R рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или делецией экзона 19; и ii) мутацией T790M.

**24.** Способ по п. 23, где злокачественная опухоль дополнительно характеризуется мутацией C797S рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

**25.** Способ по любому из пп. 20-24, дополнительно включающий в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества афатиниба, осимертиниба, эрлотиниба или gefитиниба.

**26.** Способ ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включающий в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 19.