

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393091 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22

(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(51) Int. Cl. *A61P 31/18* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РКС-ТЕТА

(31) 2106485.2

(32) 2021.05.06

(33) GB

(86) PCT/GB2022/051166

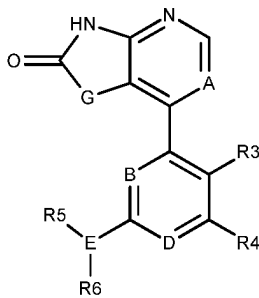
(87) WO 2022/234298 2022.11.10

(71) Заявитель:
ЭКСАЙЕНТИЯ ЭЙАЙ ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Рэй Питер, Брэдли Энтони, Ричардс
Саймон, Сантос Катарина, Беснард
Джерми (GB), Менейрол Жером (BG),
Сучод Вирджини (GB)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.
(RU)

(57) Раскрыты соединения, композиции и способы для лечения заболевания, синдромов, состояний и нарушений, которые зависят от модулирования РКС-тета. Такие соединения представлены формулой I, значения переменных в которой определены в настоящем документе.



A1

202393091

202393091

A1

МОДУЛЯТОРЫ РКС-ТЕТА

ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к новым соединениям, способным модулировать фосфорилирующую активность РКС-тета. Указанная фосфорилирующая активность может ингибироваться соединениями, описанными в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к синтезу соединений и их применениям в качестве лекарственных средств для заболеваний или нарушений, при которых модулирование РКС-тета может оказывать благотворный эффект.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно родственных ферментов, ответственных за регуляцию целого ряда процессов передачи сигналов внутри клетки (см. документ Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995).

Хорошо известна связь между аномальным фосфорилированием белков и заболеванием. Соответственно, протеинкиназы являются важной группой мишеней для лекарственных средств (например, см. документы Cohen, Nature, vol. 1 (2002), pp 309-315, Gaestel et al. Curr. Med. Chem, 2007, pp 2214-223; Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. vol. 9(12), 2010, pp 956-970).

Протеинкиназа С (далее РКС) представляет собой семейство серин- и треонин-специфических протеинкиназ. Представители семейства РКС фосфорилируют широкий ряд белков-мишеней и, как известно, вовлечены в разнообразные клеточные пути передачи сигналов. Каждый представитель семейства РКС характеризуется специфическим профилем экспрессии и, как считается, играет отличительную роль.

Представители РКС могут быть подразделены на три группы: группа I (Ca^{2+} и диацилглицерин (DAG) зависимые): РКС-альфа, РКС- β I, РКС- β II и РКС- γ ; группа II (Ca^{2+} независимые): РКС- δ (далее РКС-дельта), РКС-е, РКС- η (или РКС-эта) и РКС- θ (далее РКС-тета); группа III (Ca^{2+} и DAG независимые): РКС- ι , РКС- ζ и РКС- μ (Brezar et al., 2015, Frontiers Immunol., 6: 530).

Экспрессия РКС-изоформы РКС-тета повышена в Т-лимфоцитах и играет важную роль в индуцированной Т-клеточным рецептором (TCR) активации Т-клеток. РКС-тета передает сигналы посредством факторов транскрипции, включая NF- κ B, NFAT и AP-1,

приводя к высвобождению цитокинов, таких как IL-2 и IFN-гамма, с последующей пролиферацией, дифференцировкой и поддержанием жизнеспособности Т-клеток (Brezar et al., 2015, *Frontiers Immunol.*, 6: 530). В отличие от обширных механизмов биоиммуносупрессии, включая механизмы, проявляемые ингибиторами кальциневрина, ингибирование РКС-тета демонстрирует селективный эффект на иммунную систему (Brezar et al., 2015, *Frontiers Immunol.*, 6: 530). У мышей с отсутствием активности РКС-тета антивирусные ответы остаются в неизменном виде (Zhang et al., *Adv Pharm.* 2013; 66: 267–31). В регуляторных Т-клетках (Tregs) передача сигналов РКС-тета не является безусловно необходимой для активации и функционирования (Zhang et al. *Adv Pharmacol.* 2013; 66: 267–31). Мыши *Prkcq*^{-/-} характеризуются сниженной, но значительной долей циркулирующих Tregs, а выделенные из мышей *Prkcq*^{-/-} Tregs сохраняют супрессирующую активность (Gupta, et al., *Mol Immunol.*, 2008, 46(2): 213–24). Фармакологическое ингибирование РКС-тета защищало Tregs от инактивации TNF α и усиливало защиту мышей от воспалительного колита (Zanin-Zhorov, et al., *Science*, 2010, 328 (5976): 372–6). Более того, появились доказательства, что РКС-тета является негативным регулятором функции Tregs (Zhang et al., *Adv Pharm.* 2013; 66: 267–31).

При заболеваниях человека в полногеномных поисках ассоциаций были обнаружены ассоциации специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусе *Prkcq* с сахарным диабетом 1 типа (T1D), ревматоидным артритом (RA) и целиакией (GWAS; Brezar et al., 2015, *Frontiers Immunol.*, 6: 530). Кроме того, фармакологическое ингибирование РКС-тета избавляло пациентов с ревматоидным артритом от аномальной активности Tregs (Zanin-Zhorov, et al., *Science*, 2010, 328 (5976): 372–6).

Активность РКС-тета критически важна для Th2-опосредованных (аллергическое заболевание) и Th17-опосредованных (аутоиммунное заболевание) иммунных ответов и дифференцировки (Zhang et al., *Adv Pharm.*, 2013; 66: 267–31). Мыши *Prkcq*^{-/-} защищены в Th2-моделях аллергического воспаления легких и паразитарной инфекции. По аналогии, отсутствие активности РКС-тета является протективным в Th17-зависимых моделях на мышцах, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE), индуцированный адьювантом артрит и колит.

РКС-тета также вовлечена в разнообразные типы злокачественных опухолей и опосредованные РКС-тета процессы передачи сигналов, регулируя возникновение и прогрессирование злокачественной опухоли. В таких типах злокачественных опухолей высокая экспрессия РКС-тета приводит к aberrантной пролиферации, миграции и инвазии клеток, выражающихся в злокачественном фенотипе (Nicolle, A et al., *Biomolecules*, 2021,

11, 221). Ингибирование PKC-тета также может благоприятно влиять на лечение злокачественных опухолей, в которые вовлечена PKC-тета.

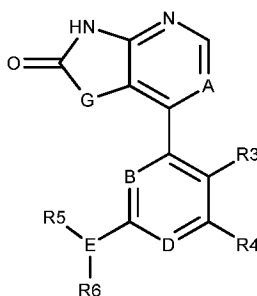
Известны низкомолекулярные ингибиторы PKC-тета; например, ингибиторы на основе пиразолопиримидинового остова описаны в документе WO 2011/139273, а в документе WO 2015/095679 описаны ингибиторы PKC-тета на основе диаминопиримидинового остова.

На настоящий момент не существует эффективного и одобренного медикаментозного лечения, основанного на ингибировании PKC-тета, главным образом по причине сложностей с обеспечением надежного и мощного ингибирования наряду с подходящей селективностью в отношении изоформы PKC-тета относительно других изоформ, в частности PKC-дельта семейства PKC (группа 2), и других киназ.

Настоящее изобретение было разработано с учетом приведенных выше наблюдений.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинация, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила (например, Me, Et) и CN;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H, C-F и C-(C1-3 алкил) (например, C-Me, C-Et);

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^b где R^b выбран из галогена (например, F, Cl, Br); C1-3 алкила (например, Me, Et); и C1-3 галогеналкила (например, CHF₂, CF₃);

G выбран из группы, состоящей из: CR₁R₂; NR₁; и O;

R1 и R2 независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена (например, F, Cl, Br); C1-3 алкила (например, Me, Et); C3-7 циклоалкила (например, ^cPr, ^cHex); C1-3 алкоксила (например, OMe, OEt); C2-6 циклоалкоксила (например, оксетан, фуран); C2-6 алкилалкоксила (например, CH₂OMe, (CH₂)₂OMe); гидроксила; C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH, (CH₂)₂OH); amino; C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂, (CH₂)₂NH₂); C1-4 aminoалкила (например, NMe₂, NMeEt); C2-7 алкиламиноалкила (например, CH₂NMe₂, (CH₂)₂NEt₂); C1-3 галогеналкила (например, CHF₂, CF₃, CH₂CHF₂); арила (например, фенил); гетероарила (например, пиридин, тиазол); алкиларила (например, бензил) и алкилгетероарила (например, CH₂-пиридин, CH₂-тиазол); или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо (например, циклопропан, циклобутен, циклопентан, оксетан, фуран, пирролидин, пиперидин);

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-2 алкила (например, Me, Et), OMe и галогена (например, F, Cl, Br);

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-5 алкила (например, Me, Et); C3-7 циклоалкила (например, ^cPr, ^cHex); C1-5 галогеналкила (например, CHF₂, CF₃, CF₂Me, CH₂CHF₂); C1-5 алкоксила (например, OMe, OEt); C1-5 галогеналкоксила (например, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CHF₂); алкилалкокси (например, CH₂OMe, (CH₂)₂OMe); C2-6 гетероциклоалкила (например, пиперидин, пиперазин); CN и галогена (например, F, Cl, Br);

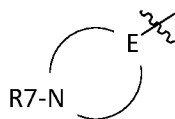
E выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^c, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена (например, F, Cl, Br); гидроксила; C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH, (CH₂)₂OH); C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂, (CH₂)₂NH₂); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CHF₂); C2-6 алкилалкоксила (например, CH₂OMe, (CH₂)₂OMe); и CN;

каждый из R5 и R6 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; C2-5 алкила (например, Me, Et); C1-C5 aminoалкила (например, NMe₂, NMeEt); 4-8-членного aminoалкильного кольца (например, пиперидин, пиперазин); C1-9 алкилалкокси (например, (CH₂)₂OEt; CH₂OMe); C1-9 алкиламиноалкила (например, (CH₂)₂NMe₂; CH₂NHMe); или

R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью кольца Z, где кольцо Z представляет собой C3-10 гетероциклоалкильное моно- или бициклическое кольцо (например, ^cPr, оксетан, ^cHex, пиперидин, пиперазин, 1,4-диазабициклогептан); или

E, R5 и R6 вместе представляют собой J, где J выбран из группы, состоящей из: N-R^d; C(=O)R^d; SO₂R^d; O-R^d, где R^d представляет собой 4-8-членное аминоалкильное кольцо (например, пиперидин, пиперазин).

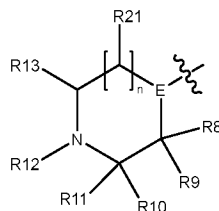
Согласно вариантам осуществления кольцо Z представляет собой необязательно замещенное, необязательно связанное мостиковой связью 4-8-членное аминоалкильное кольцо общей формулы Ia



Ia

где R7 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me, Et); и C1-3 галогеналкила (например, CH₂CHF, CH₂CHF₂).

Согласно вариантам осуществления кольцо Z представляет собой:



где каждый из R8, R9, R10, R11, R13 и R21 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-3 алкила (например, Me, Et), C1-3 алкилалкокси (например, CH₂OMe); C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH); амина; C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂); C1-6 алкиламиноалкила (например, CH₂NMe₂); C1-3 галогеналкила (например, CHF₂, CF₃, CH₂CHF₂); алкилгетероарила (например, CH₂-пиридин, CH₂-тиазол);

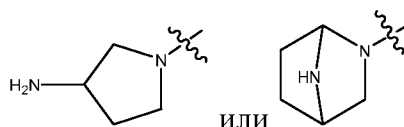
R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me, Et); и C1-3 галогеналкила (например, CH₂CHF, CH₂CHF₂); или

любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R12, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры.

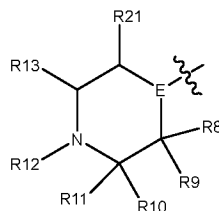
n выбран из группы, состоящей из: 0; 1; и 2; подходяще n равен 1 или 2.

Согласно вариантам осуществления, если n = 0, то E выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^c, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена (например, F, Cl, Br); гидрокси; C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH); C1-3 галогеналкила (например, CHF₂, CF₃, CH₂CHF₂); C2-5 алкилалкокси (например, CH₂OMe); C2-5 алкилнитрила (например, CH₂CN).

Согласно вариантам осуществления кольцо Z представляет собой:



Согласно вариантам осуществления G представляет собой CR₁R₂, и кольцо Z представляет собой:



где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и C-H;

E выбран из группы, состоящей из: N, C-F и C-H;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me; Et; OMe; OEt; OH; NH₂ и NHMe;

и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R3 представляет собой водород или галоген;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me, Et, CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe; OEt; OCF₂H; OCF₃; CN; Cl и F; и

где:

каждый из R8 и R9 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; Et; CH₂OH; CHMeOH; CMe₂OH; CH₂OMe; CH₂F и галогена;

каждый из R10 и R11 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; Me, Et, CH₂OH, CHMeOH, CMe₂OH, CH₂OMe, CH₂F CHF₂; CH₂CF₃ и CH₂-гетероарила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

R21 выбран из группы, состоящей из: водорода; и Me; или

где:

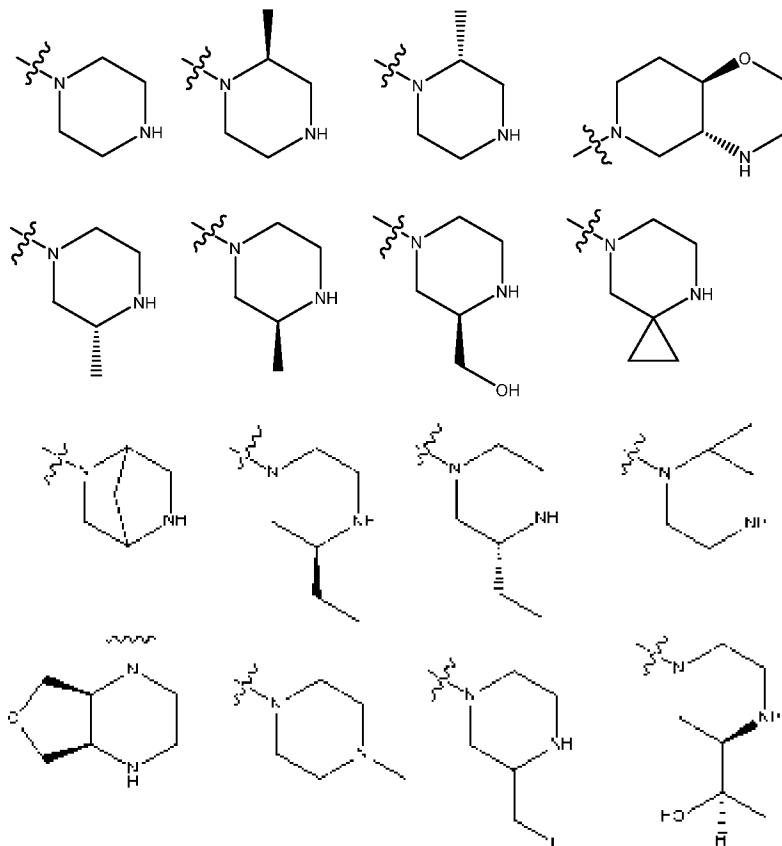
любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R21, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической

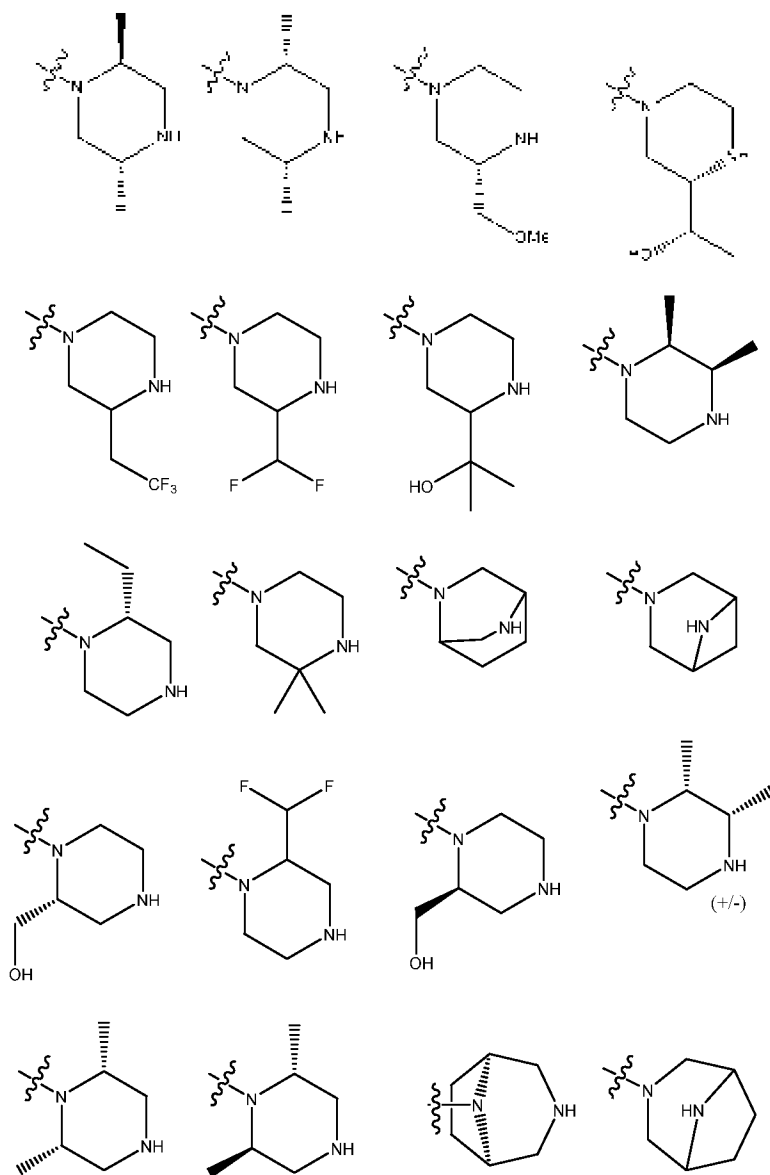
кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры.

Согласно вариантам осуществления:

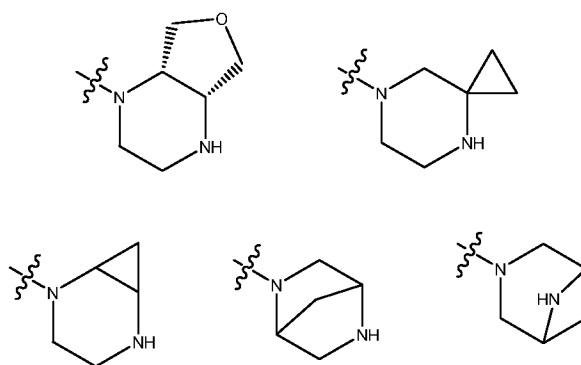
- a) один из R8 и R9 соединен с одним из R10 и R11 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,7]- или [6,8]-бициклической структуры;
- b) один из R8 и R9 соединен с R13 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]- или [6,8,8]-мостиковой структуры;
- c) один из R10 и R11 соединен с R13 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]- или [6,8,6]-мостиковой структуры;
- d) один из R10 и R11 может быть соединен с R21 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]-, [6,8,8]-мостиковой структуры;
- e) один из R8 и R9 может быть соединен с R21 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]-, [6,8,6]-мостиковой структуры;
- f) R8 соединен с R9 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,6]- или [6,7]-спироструктуры; или
- g) R10 соединен с R11 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,6]- или [6,7]-спироструктуры.

Согласно вариантам осуществления кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:

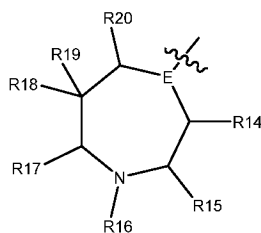




Согласно вариантам осуществления кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:



Согласно альтернативным вариантам осуществления формулы I, G представляет собой CR1R2, и кольцо Z представляет собой:



где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и C-H;

E выбран из группы, состоящей из: N; C-H и CF;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; Et, OMe; OEt; OH; NH₂ и NHMe;

и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо;

R3 представляет собой водород или F;

R4 выбран из группы, состоящей из: Me; Et; CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe; OEt; OCF₂H; CN; Cl и F;

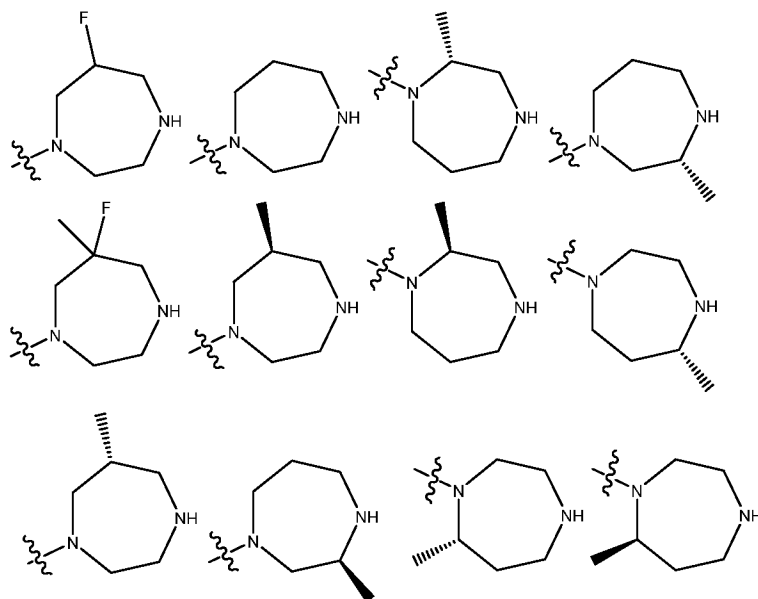
каждый из R14, R15, R17, R18, R19 и R20 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и F.

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me.

Согласно вариантам осуществления:

- a) каждый из R14, R15, R16, R17, R18, R19 и R20 представляет собой водород;
- b) если один из R14, R15, R17, R18 и R20 представляет собой Me, то R16 и R19 представляют собой водород;
- c) если R18 представляет собой F, то R14, R15, R16, R17, R19 и R20 представляют собой водород;
- d) если R18 представляет собой F, и R19 представляет собой Me, то R14, R15, R16, R17 и R19 представляют собой водород;
- e) где R18 и R19 оба представляют собой F, и R14, R15, R17 и R20 представляют собой водород; или
- f) где E представляет собой C-H, и R14 или R20 представляет собой F.

Согласно вариантам осуществления кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:



Согласно вариантам осуществления если G представляет собой N-H, то В представляет собой N.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с представленной ниже Таблицей 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, стереоизомеру или смеси стереоизомеров, таутомеру или изотопной форме, или фармацевтически активному метаболиту, или их комбинации.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопную форму, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинацию, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с первым или вторым аспектами или к фармацевтической композиции согласно третьему аспекту для применения при лечении нарушения или заболевания, выбранного из аутоиммунного нарушения и/или воспалительного заболевания и/или онкологического заболевания и/или злокачественной опухоли и/или инфекции и репликации ВИЧ.

Согласно вариантам осуществления нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и атопического дерматита.

Согласно вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор РКС-тета.

Согласно вариантам осуществления применение включает в себя введение соединения перорально; местно; путем ингаляции; путем интраназального введения; или

системно путем внутривенной, интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной инъекции.

Согласно вариантам осуществления применение включает в себя введение одного или нескольких соединений в соответствии с первым или вторым аспектами необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Подходяще, введение включает в себя введение одного или нескольких соединений в соответствии любым из первого или второго варианта осуществления одновременно, последовательно или по отдельности с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Согласно вариантам осуществления применение включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с первым или вторым аспектами, где эффективное количество в крови субъекта или ее в компоненте составляет приблизительно от 5 нМ приблизительно до 10 мкМ.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения или заболевания, выбранного из аутоиммунного нарушения и/или воспалительного заболевания и/или онкологического заболевания и/или злокачественной опухоли и/или инфекции и репликации ВИЧ, с применением соединения в соответствии с первым или вторым аспектами или фармацевтической композиции в соответствии с третьим аспектом.

Согласно вариантам осуществления нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и атопического дерматита.

Согласно вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор РКС-тета.

В рамках настоящей заявки однозначно подразумевается, что различные аспекты, варианты осуществления, примеры и альтернативы, изложенные в предыдущих абзацах, формуле изобретения и/или в последующем описании и чертежах, и, в частности, их индивидуальные отличительные признаки, могут истолковываться по отдельности или в любой комбинации. То есть все варианты реализации и/или отличительные признаки любого варианта осуществления могут комбинироваться любым образом и/или в любой комбинации, если только такие отличительные признаки не являются несовместимыми. Более конкретно, недвусмысленно предполагается, что любой вариант осуществления любого аспекта может формировать вариант осуществления любого другого аспекта, и все такие комбинации включены в объем настоящего изобретения. Заявитель оставляет за собой право изменить любой первоначально поданный пункт формулы изобретения или подать любой новый пункт формулы изобретения, соответственно, включая право вносить

изменения в любой первоначально поданный пункт формулы изобретения с тем, чтобы он зависел от любого другого пункта формулы изобретения и/или включал в себя любой отличительный признак любого другого пункта формулы изобретения, изначально не включенного в формулу изобретения таким образом.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе описаны соединения и композиции (например, органические молекулы, средства исследования, фармацевтические составы и терапевтические средства); применения соединений и композиций согласно настоящему изобретению (*in vitro* и *in vivo*); а также соответствующие методы, будь то диагностические, терапевтические или исследовательские. Также описаны химический синтез и биологическое тестирование соединений согласно настоящему изобретению. Соединения, композиции, способы применения и способы согласно настоящему выигрышно полезны при исследованиях и/или лечении заболеваний или нарушений у животных, таких как люди. Заболевания или расстройства, при которых может быть полезна модуляция РКС-тета, включают в себя, например, аутоиммунное нарушение, воспалительное заболевание, злокачественную опухоль и/или онкологическое заболевание и/или инфекцию и репликацию ВИЧ, такое как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, астма, атопический дерматит и Болезнь Крона.

При желании, соединения могут быть дополнительно или альтернативно применимы в качестве ведущих молекул для отбора, скрининга и разработки дополнительных производных, которые могут обладать одним или несколькими улучшенными полезными лекарственными свойствами. Такой дополнительный отбор и скрининг могут проводиться с использованием имеющего правовую охрану вычислительного эволюционного алгоритма, например, описанного заявителем в ранее опубликованной заявке на патент WO 2011/061548, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее раскрытие также охватывает соли, сольваты и функциональные производные соединений, описанных в настоящем документе. Указанные соединения могут быть применимы при лечении заболеваний или нарушений, при которых может быть полезна модуляция РКС-тета, таких как определенные в настоящем документе аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, злокачественные опухоли и/или онкологические заболевания, и/или инфекция и репликация ВИЧ.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое средним

специалистом в данной области техники (например, в органической, физической или теоретической химии; биохимии и молекулярной биологии).

Если не указано иное, то в практике применения настоящего изобретения используются традиционные химические методики и способы в химии, биохимии, молекулярной биологии, технологии приготовления лекарственных средств, а также схемы доставки и лечения пациентов, которые находятся в рамках возможностей среднего специалиста в данной области техники. Такие методики также описаны в литературе, процитированной в настоящем документе. Все документы, процитированные в настоящем раскрытии, включены в настоящий документ во всей их полноте посредством ссылки.

Перед представленным ниже подробным раскрытием настоящего изобретения приведен ряд определений, которые помогут в понимании настоящего раскрытия.

В соответствии с настоящим раскрытием термины «молекула» или «молекулы» используются взаимозаменяемо с терминами «соединение» или «соединения», и в некоторых случаях с термином «химическая структура». Термин «лекарственное средство» обычно используется в контексте фармацевтического средства, фармацевтической композиции, лекарственного средства, и т. п., которые обладают известной или прогнозируемой физиологической активностью или активностью *in vitro*, имеющей медицинское значение; но такие характеристики и качества не исключены у молекулы или соединения согласно настоящему изобретению. Поэтому, термин «лекарственное средство» используется взаимозаменяемо с альтернативными терминами и выражениями «терапевтическое (средство)», «фармацевтическое (средство)» и «действующее (вещество)». Терапевтические средства согласно настоящему изобретению также включают в себя композиции и фармацевтические составы, содержащие соединения согласно настоящему изобретению.

Пролекарства и сольваты соединений согласно настоящему изобретению также охватываются объемом настоящего изобретения. Термин «пролекарство» означает соединение (например, предшественник лекарственного средства), которое преобразуется *in vivo* с получением соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или сложного эфира указанного соединения. Преобразование может происходить по различным механизмам (например, посредством метаболических или химических процессов), например, путем гидролиза гидролизуемой связи, например в крови (см. Higuchi & Stella (1987), "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; (1987), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press). Поэтому композиции и лекарственные средства согласно настоящему изобретению могут содержать пролекарства соединений

согласно настоящему изобретению. В некоторых аспектах и вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению сами по себе являются пролекарствами, которые могут метаболизироваться *in vivo* с получением терапевтически эффективного соединения.

Изобретение также включает в себя различные дейтерированные формы соединений любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы I, II или III (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) согласно настоящему изобретению. Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия. Средний специалист в данной области техники будет знать, как синтезировать дейтерированные формы соединений любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы (I), (II) или (III) (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) согласно настоящему изобретению. Например, такие дейтерированные вещества, как алкильные группы, могут быть получены традиционными методиками (см. например: метил-d₃-амин, доступный у Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, кат. № 489,689-2).

Заявленное изобретение также включает в себя меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы (I), (II) или (III) (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) по настоящему изобретению, но с учетом того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, наиболее часто обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I или ¹²⁵I. Соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, подпадают под объем настоящего изобретения. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, например соединения, в состав которых включены радиоактивные изотопы, такие как ³H или ¹⁴C, применимы для анализа

распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно применимы при проведении ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии).

В контексте настоящего раскрытия термины «индивидуум», «субъект» или «пациент» используются взаимозаменяемо для обозначения животного, которое может страдать от медицинского (патологического) состояния и может отвечать на молекулу, фармацевтический препарат, медицинское лечение или схему терапевтического лечения согласно настоящему изобретению. Животное подходяще представляет собой млекопитающее, такое как человек, корова, овца, свинья, собака, кошка, летучая мышь, мышь или крыса. В частности, субъектом может являться человек.

Термин «алкил» относится к одновалентному, необязательно замещенному, насыщенному алифатическому углеводородному радикалу. Может присутствовать любое количество атомов углерода, но обычно количество атомов углерода в алкильной группе может составлять от 1 приблизительно до 20, от 1 приблизительно до 12, от 1 приблизительно до 6 или от 1 приблизительно до 4. Как используется в настоящем документе, количество атомов углерода указано, например, C1-12 алкил (или C₁₋₁₂ алкил) относится к любой алкильной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Алкильная группа может быть неразветвленной (т. е. линейной), разветвленной или циклической. «Низший алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода в цепи, и может содержать от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Таким образом, типовые примеры низших алкильных радикалов включают в себя метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, изопропил, изобутил, изопентил, амил (C₅H₁₁), *втор*-бутил, *трет*-бутил, *втор*-амил, *трет*-пентил, 2-этилбутил, 2,3-диметилбутил, и т. п. «Высший алкил» относится к алкилам с 7 или более атомами углерода, включая *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-додецил, *n*-тетрадецил, *n*-гексадецил, *n*-октадецил, *n*-эйкозил, и т. п., а также к их разветвленным вариантам. Линейная углеродная цепь, состоящая, скажем, из 4–6 атомов углерода, будет относиться к длине цепи, не включающей углероды, находящиеся на ответвлениях, тогда как в разветвленной цепи это будет относиться к общему количеству. Необязательные заместители алкила и других групп описаны ниже.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода (присоединенных к атому углерода или гетероатому) заменены вариантом, выбранным из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена. Группа может быть необязательно замещена конкретными заместителями в положениях, которые существенно не мешают

получению соединений, попадающих в объем данного изобретения, и с пониманием того, что замена(ы) не оказывает(ют) существенного вредного воздействия на биологическую активность или структурную стабильность соединения. Комбинации заместителей допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» подразумевается соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и/или состава с получением эффективного терапевтического средства. Под «необязательно замещенным» подразумевается, что соответствующая группа либо является незамещенной, либо по меньшей мере один атом водорода заменен одной из указанных замещающих групп, радикалов или фрагментов.

Любой радикал/группа/фрагмент, описанные в настоящем документе, которые могут быть замещены (или необязательно замещены), могут быть замещены одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью) заместителями, которые независимо выбраны из указанной группы заместителей. Таким образом, если не указано иное, то заместители могут быть выбраны из группы: галоген (или «галогено», например, F, Cl и Br), гидроксил (-OH), amino или аминил (-NH₂), тиол (-SH), циано (-CN), (низший) алкил, (низший) алкокси, (низший) алкенил, (низший) алкинил, арил, гетероарил, (низший) алкилтио, оксо, галогеналкил, гидроксиалкил, нитро (-NO₂), фосфато, азидо (-N₃), алкоксикарбонил, карбокси, алкилкарбокси, алкиламино, диалкиламино, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, тиоалкил, алкилсульфонил, арилсульфинил, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, карбамоил, алкилкарбамоил, диадкидкарбамоил, арилкарбамоил, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, циклоалкил, гетероциклоалкил. В качестве альтернативы, если заместители присутствуют на арильной или другой циклической кольцевой системе, то два смежных атома могут быть замещены метилendiокси- или этилендиокси- группой. Более подходяще, заместители выбраны из: галогена, гидрокси, amino, тиола, циано, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкенила, (C₁-C₆)алкинила, арила, арил(C₁-C₆)алкила, арил(C₁-C₆)алкокси, гетероарила, (C₁-C₆)алкилтио, оксо, галоген(C₁-C₆)алкила, гидрокси(C₁-C₆)алкила, нитро, фосфато, азидо, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси, (C₁-C₆)алкилкарбокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, amino(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкила, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкила, тио(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, арилсульфинила, (C₁-C₆)алкиламиносульфонила, ариламиносульфонила, (C₁-C₆)алкилсульфониламино, арилсульфониламино, карбамоила, (C₁-C₆)алкилкарбамоила, ди(C₁-C₆)алкилкарбамоила,

арилкарбамоила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, (C₁-C₆)циклоалкила и гетероциклоалкила. Еще более подходяще, заместители выбраны из одного или нескольких из: фтора, хлора, брома, гидроксид, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₅-C₆)арила, 5- или 6-членного гетероарила, (C₄-C₆)циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, циано, (C₁-C₆)алкилтио, амино, -NH(алкил), -NH((C₁-C₆)циклоалкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -OC(O)-(C₁-C₆)алкила, -OC(O)-(C₅-C₆)арила, -OC(O)-(C₁-C₆)циклоалкила, карбокси и -C(O)O-(C₁-C₆)алкила. Наиболее подходяще, заместители выбраны из одного или нескольких из: фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси, где алкил и алкокси необязательно замещены одним или несколькими хлорами. Особенно предпочтительными заместителями являются хлор, метил, этил, метокси и этокси.

Термин «галогено» или «галоген» относится к одновалентному радикалу галогена, выбранному из хлора, брома, йода и фтора. «Галогенированное» соединение представляет собой соединение, замещенное одним или несколькими галогеновыми заместителями. Предпочтительными галогеновыми группами являются F, Cl и Br, и наиболее предпочтительной является F.

Термин «независимо», используемый в настоящем документе применительно к замещению родительского фрагмента одним или несколькими заместителями, означает, что родительский фрагмент может быть замещен любым из перечисленных заместителей, по отдельности или в комбинации, и может быть использовано любое количество химически возможных заместителей. В любом из вариантов осуществления, если группа является замещенной, то она может содержать до 5, до 4, до 3 заместителей или 1 и 2 заместителя. В качестве неограничивающего примера применимые заместители включают в себя: фенил или пиридин, независимо замещенные одним или несколькими низшими алкильными, низшими алкокси- или галогеновыми заместителями, такие как: хлорфенил, дихлорфенил, трихлорфенил, толил, ксилл, 2-хлор-3-метилфенил, 2,3-дихлор-4-метилфенил, и т. д.

Используемый в настоящем документе термин «алкилен» или «алкиленил» означает бифункциональную группу, полученную путем удаления атома водорода из алкильной группы, определенной выше. Неограничивающие примеры алкилена включают в себя метилен, этилен и пропилен. «Низший алкилен» означает алкилен, содержащий в цепи от 1 до 6 атомов углерода, который может быть неразветвленным или разветвленным. Алкиленовые группы необязательно замещены.

Термин «алкенил» относится к одновалентному, необязательно замещенному, ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу. Следовательно, алкенил содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь (C=C). Может быть

указано количество атомов углерода в алкенильной группе, например, от 2 приблизительно до 20. Например, C₂-12 алкенил (или C₂₋₁₂ алкенил) относится к алкенильной группе, содержащей в структуре от 2 до 12 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть неразветвленными (т. е. линейными), разветвленными или циклическими. «Низший алкенил» относится к алкенилу, состоящему от 1 до 6 атомов углерода, и может содержать от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Типовые примеры низших алкенильных радикалов включают в себя этенил, 1-пропенил, 1-бутенил, 1-пентенил, 1-гексенил, изопропенил, изобутенил и т. п. Высший алкенил относится к алкенилам с семью и более атомами углерода, таким как 1-гептенил, 1-октенил, 1-ноненил, 1-деценил, 1-додценил, 1-тетрадеценил, 1-гексадеценил, 1-октадеценил, 1-эйкозенил, и т. п., а также к их разветвленным вариантам. Необязательные заместители описаны в другом месте.

«Алкенилен» означает бифункциональную группу, полученную путем удаления водорода из алкенильной группы, которая определена выше. Неограничивающие примеры алкенилена включают в себя -CH=CH-, -C(CH₃)=CH- и -CH=CHCH₂-

«Алкинил» и «низший алкинил» определяются аналогично термину «алкенил», за исключением того, что он содержит по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь.

Термин «алкокси» относится к одновалентному радикалу формулы RO-, где R представляет собой любой алкил, алкенил или алкинил, определенный в настоящем документе. Алкоксигруппы могут быть необязательно замещены любым из необязательных заместителей, описанных в настоящем документе. «Низший алкокси» характеризуется формулой RO-, где группа R представляет собой низший алкил, алкенил или алкинил. Типовые алкокси-радикалы включают метокси, этокси, *n*-пропокси, *n*-бутокси, *n*-пентилокси, *n*-гексилокси, изопропокси, изобутокси, изопентилокси, амилокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *трет*-пентилокси, и т. п. Предпочтительные алкоксигруппы представляют собой метокси и этокси.

Термин «арил», используемый в настоящем документе, относится к замещенному или незамещенному ароматическому карбоциклическому радикалу, содержащему от 5 приблизительно до 15 атомов углерода, и предпочтительно 5 или 6 атомов углерода. Арильная группа может содержать лишь одно единственное углеродное кольцо или может содержать одно или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим по природе. «Фенил» представляет собой радикал, образованный при удалении атома водорода из бензольного кольца, и может быть замещенным или незамещенным. Таким образом, «феноксигруппа» представляет собой радикал формулы RO-, где R представляет собой фенильный радикал. «Бензил»

представляет собой радикал формулы $R-CH_2-$, где R представляет собой фенил, а «бензилокси» представляет собой радикал формулы $RO-$, где R представляет собой бензил. Неограничивающие примеры арильных радикалов включают в себя фенил, нафтил, бензил, бифенил, фуранил, пиридинил, инданил, антрахинолил, тетрагидронафтил, радикал бензойной кислоты, радикал фуран-2-карбоновой кислоты и т. п.

«Гетероарильная» группа определяется в настоящем документе как замещенная или незамещенная «арильная» группа, в которой один или несколько атомов углерода в кольцевой структуре заменены гетероатомом, таким как атом азота, кислорода или серы. Как правило, гетероарильная группа содержит один или два гетероатома. Предпочтительный гетероатом представляет собой N. Примеры гетероарильных групп включают в себя: фуран, бензофуран, изобензофуран, пиррол, индол, изоиндол, тиофен, бензотиофен, бензо[с]тиофен, имидазол, бензимидазол, пурин, пиразол, индазол, оксазол, бензоксазол, изоксазол, бензизоксазол, тиазол, бензотиазол, пиридин, хинолин, изохинолин, пиразин, хиноксалин, акридин, пиримидин, хиназолин, пиридазин и циннолин.

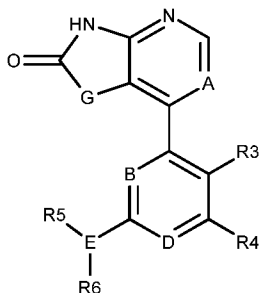
Термины «гетероцикл» или «гетероциклическая» группа, используемые в настоящем документе, относятся к одновалентному радикалу, содержащему приблизительно от 4 приблизительно до 15 кольцевых атомов и предпочтительно 4-, 5- или 6,7- кольцевых атомов. Как правило, гетероциклическая группа содержит один, два или три гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Предпочтительный гетероатом представляет собой N. Гетероциклическая группа может содержать лишь одно единственное кольцо или может содержать одно или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Она может быть полностью насыщенной или частично насыщенной и может быть замещенной или незамещенной, как в случае арильных и гетероарильных групп. Типовые примеры ненасыщенных 5-членных гетероциклов лишь с одним гетероатомом включают в себя 2- или 3-пирролил, 2- или 3-фуранил и 2- или 3-тиофенил. Соответствующие частично насыщенные или полностью насыщенные радикалы включают в себя 3-пирролин-2-ил, 2- или 3-пирролиндинил, 2- или 3-тетрагидрофуранил и 2- или 3-тетрагидротиофенил. Типовые ненасыщенные 5-членные гетероциклические радикалы, содержащие два гетероатома, включают в себя имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, и т. п. Также включены соответствующие полностью насыщенные и частично насыщенные радикалы. Типовые примеры ненасыщенных 6-членных гетероциклов лишь с одним гетероатомом включают в себя 2-, 3- или 4-пиридинил, 2Н-пиранил и 4Н-пиранил. Соответствующие частично насыщенные или полностью насыщенные радикалы включают в себя 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-тетрагидропиранил, и т. п. Типовые ненасыщенные 6-членные гетероциклические

радикалы, содержащие два гетероатома, включают в себя 3- или 4-пиридазинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, морфолино, и т. п. Также включены соответствующие полностью насыщенные и частично насыщенные радикалы, например 2-пиперазин. Гетероциклический радикал связан через доступный атом углерода или гетероатом в гетероциклическом кольце непосредственно с молекулой или через линкер, такой как алкилен, такой как метилен или этилен.

Если не указано иное, то термин «комнатная температура» подразумевает температуру приблизительно от 18 до 28°C, обычно приблизительно от 18 до 25°C и более типично приблизительно от 18 до 22°C. Используемое в настоящем документе выражение «комнатная температура» может быть сокращено до «к. т.» или «К. Т.».

Молекулы и соединения

В настоящем документе раскрыто соединение, характеризующееся структурной формулой I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинация, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила и CN;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H, C-F и C-(C1-3 алкил);

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^b, где R^b выбран из галогена; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила;

G выбран из группы, состоящей из: CR¹R²; NR¹; и O;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, C1-3 алкила, C3-7 циклоалкила (например, CH₂^cPr); C1-3 алкоксила (например, OMe); C2-6 циклоалкоксила (например, O^cPr); C2-6 алкилалкокси (например, CH₂OMe), гидроксила, C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH), amino, C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂); C1-4 aminoалкила (например, NHMe или N(Me)₂), C2-7 алкиламиноалкила (например,

CH_2NHMe или $\text{CH}_2\text{NH}(\text{Me})_2$; C1-3 галогеналкила; арила (например, фенил); гетероарила (например, пиридин); алкиларила (например, бензил) и алкилгетероарила; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо; где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидроксид; и C1-2 алкокси;

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-2 алкила, -OMe и галогена;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-5 алкила (например, Me, Et); C3-7 циклоалкила (например, cPr, cHex); C1-5 галогеналкила (например, CHF_2 , CF_3 , CF_2Me , CH_2CHF_2); C1-5 алкоксила (например, OMe, OEt); C1-5 галогеналкоксила (например, OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CHF_2); алкилалкокси (например, CH_2OMe , $(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$); C2-6 гетероциклоалкила (например, пиперидин, пиперазин); CN и галогена (например, F, Cl, Br);

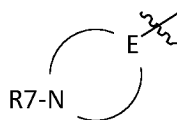
E выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C- R^c , где R^c выбран из группы, состоящей из галогена (например, F, Cl, Br); гидроксид; C1-3 алкилгидроксид (например, CH_2OH , $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$); C1-3 алкиламино (например, CH_2NH_2 , $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$); C1-3 галогеналкила (например, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CHF_2); C2-6 алкилалкоксила (например, CH_2OMe , $(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$); и CN;

каждый из R5 и R6 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; C2-5 алкила; C1-C5 аминоалкила (например, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$); 4-8-членного аминоалкильного кольца (например, пиперидин, подходяще 4-пиперидин); C1-9 алкилалкокси; (например, $-\text{CH}_2\text{OMe}$); C1-9 алкиламиноалкила (например, $-(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$); или

R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью C3-10 гетероциклоалкильного моно- или бициклического кольца (определенного выше в настоящем документе как кольцо Z); или

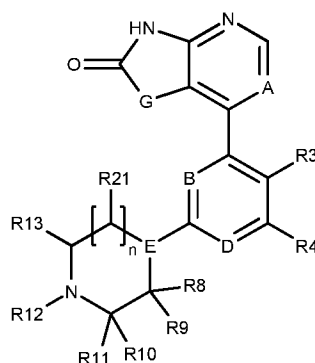
E, R5 и R6 вместе представляют собой J, где J выбран из группы, состоящей из: N- R^d ; C(=O) R^d ; SO_2R^d ; O- R^d , где R^d представляет собой 4-8-членное аминоалкильное кольцо.

Согласно определенным вариантам осуществления R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью 4-8-членного, подходяще 5-7-членного, аминоалкильного кольца (определенного выше в настоящем документе как кольцо Z) общей формулы Ia

**Ia**

где R7 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); и C1-3 галогеналкила (например, CH₂CHF, CH₂CHF₂).

Согласно определенным вариантам осуществления формулы I, формула Ia представляет собой необязательно замещенное, необязательно связанное мостиковой связью аминоалкильное кольцо общей формулы II:

**II**

где значения A, B, D, E, G и R3 и R4 определены для формулы I; и где

каждый из R8, R9, R10, R11, R13 и R21 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-3 алкила, C1-3 алкилалкокси (например, CH₂OMe), C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH, CHMeOH, CMe₂OH), amino, C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂, CHMeNH₂, CMe₂NH₂), C1-6 алкиламиноалкила (например, CH₂NHMe или CH₂NH(Me)₂); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); алкилгетероарила (например, CH₂-пиридил, подходяще CH₂-3-пиридил; или CH₂-тиазол)

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила; или

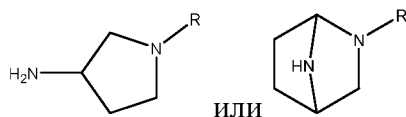
любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R12, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры;

n выбран из группы, состоящей из: 0; 1; и 2; подходяще n равен 1 или 2.

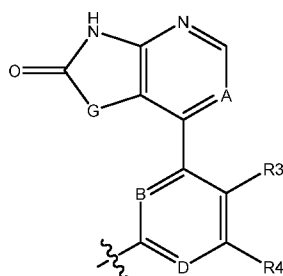
Согласно вариантам осуществления, если n = 0, то E подходяще выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^d, где R^d выбран из группы, состоящей из галогена; алкокси; C1-

3 алкилгидрокси (например, CH_2OH); C1-3 галогеналкила (например, CH_2F); C2-5 алкилалкокси (например, CH_2OMe); C2-5 алкилнитрила (например, CH_2CN).

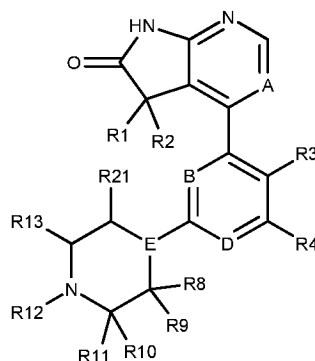
Согласно конкретным вариантам осуществления формулы I или II, кольцо, определенное в настоящем документе как кольцо Z, может представлять собой:



где в данном контексте R относится к следующей оставшейся части структуры формулы I или II:



Согласно определенным вариантам осуществления формулы II, G представляет собой CR_1R_2 , и n равен 1, т. е. соединение формулы IIIa:



IIIa

где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl; и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и CH;

E выбран из группы, состоящей из: N, C-F и C-H;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH_2 , NHMe

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et; подходе Me; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо;

R3 представляет собой водород или галоген;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me, Et, CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe, OEt, OCF₂H; OCF₃, CN, Cl; и F; и

где:

каждый из R8 и R9 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, CH₂OH, CHMeOH, CMe₂OH, CH₂OMe, и CH₂F; и галогена (например, F, если E представляет собой CH);

каждый из R10 и R11 независимо выбран из группы, состоящей из: H, Me, Et, CH₂OH, CHMeOH, CMe₂OH, CH₂OMe, CH₂F; CHF₂, CH₂-гетероарил (например, пиридил и тиазол) и CH₂CF₃;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

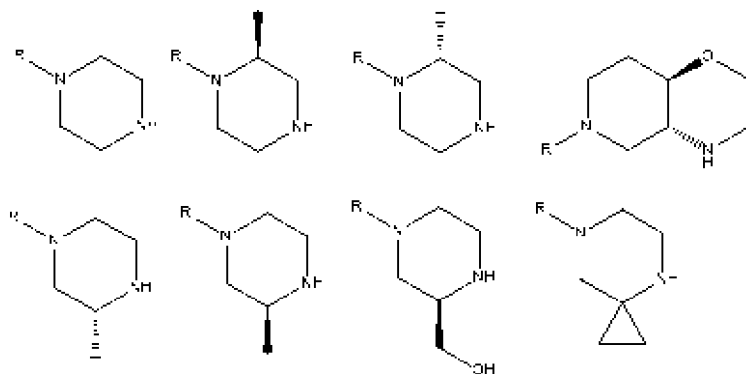
R13 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

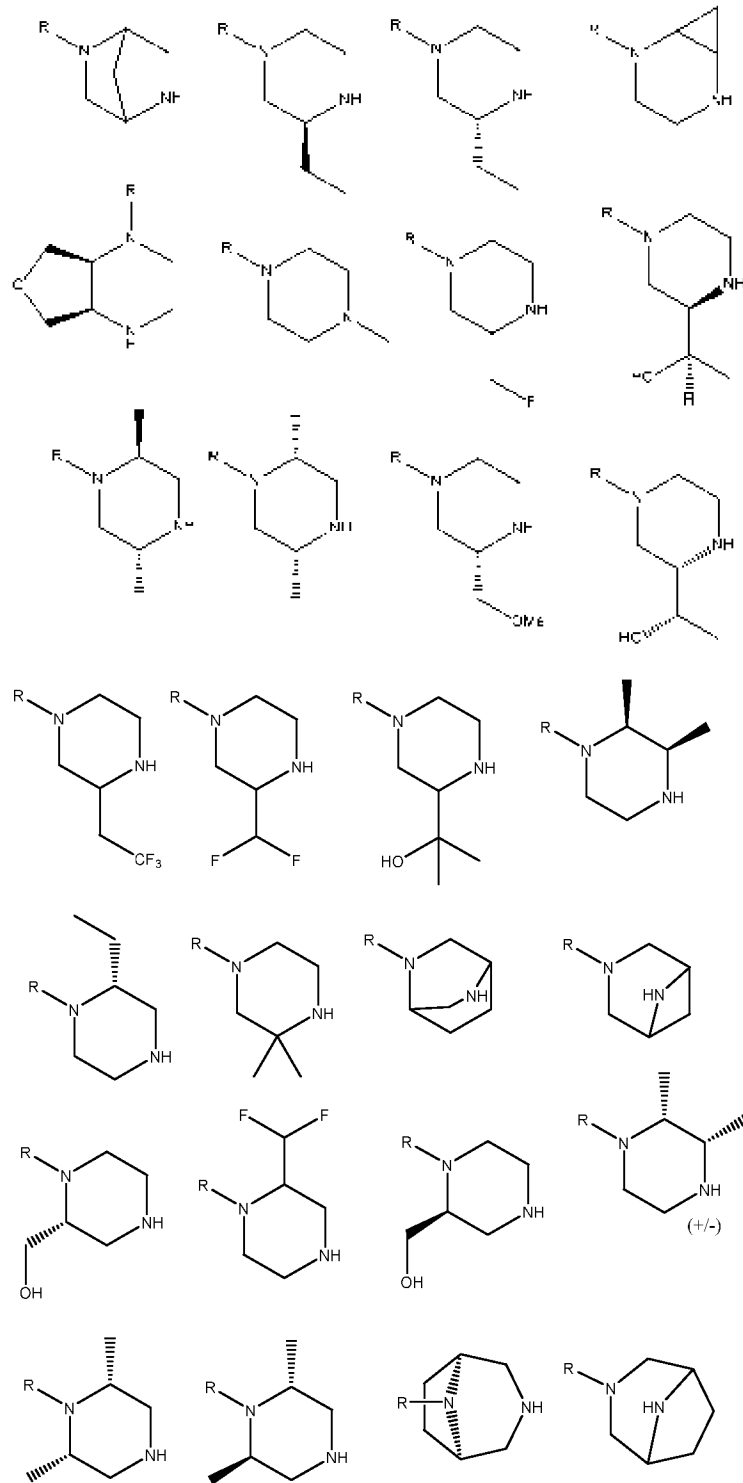
R21 выбран из группы, состоящей из: водорода; и метила; или

где:

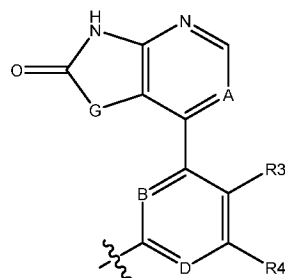
любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R21, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы I или II, кольцо, определенное в настоящем документе как кольцо Z, может быть выбрано из группы, состоящей из:



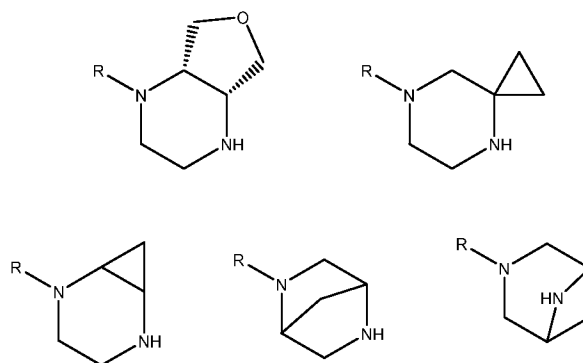


где в данном контексте R относится к следующей оставшейся части формулы II (или формулы Ia, если G представляет собой CR₁R₂):

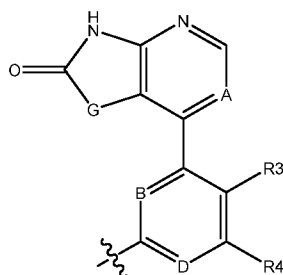


Согласно дополнительным конкретным вариантам осуществления формулы II или IIa, любой из R8 – R13 или R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8 – R13 или R21 с формированием 3-7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры. Согласно вариантам осуществления один из R8 и R9 может быть соединен с одним из R10 и R11 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,7]-, [6,8]-бициклической структуры. Согласно другим вариантам осуществления один из R8 и R9 может быть соединен с R13 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]-, [6,8,8]-мостиковой структуры. Согласно другим вариантам осуществления один из R10 и R11 может быть соединен с R13 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]-, [6,8,6]-мостиковой структуры. Согласно другим вариантам осуществления один из R10 и R11 может быть соединен с R21 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]-, [6,8,8]-мостиковой структуры. Согласно другим вариантам осуществления один из R8 и R9 может быть соединен с R21 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]-, [6,8,6]-мостиковой структуры. Согласно другим вариантам осуществления R8 и R9 могут быть соединены, или R10 и R11 могут быть соединены, с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,6]-, [6,7]-спироструктуры.

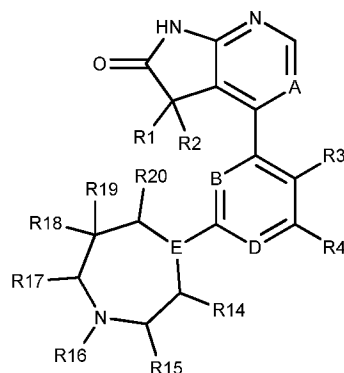
Подходящие бициклические, мостиковые или спироструктуры могут быть выбраны из группы, состоящей из:



где в данном контексте R представляет собой часть формулы II (или формулы IIa, если G представляет собой CR₁R₂), определенную следующим образом:



Согласно определенным вариантам осуществления формулы II, G представляет собой CR₁R₂, и n равен 2, т. е. соединение характеризуется структурой формулы IIb:



Иб

где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl; и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и CH;

E выбран из группы, состоящей из: N; CH; и C-F;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et; подходяще Me; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо;

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода или галогена (например, F);

R4 выбран из группы, состоящей из: Me, Et, CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe, OEt, CN, OCF₂H; OCF₃, Cl; F;

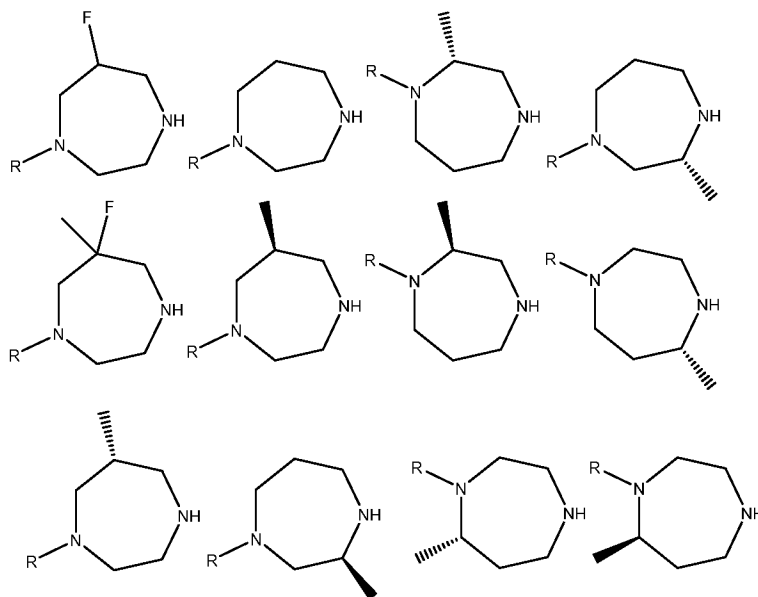
каждый из R14, R15, R17, R18, R19 и R20 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; метила и фтора.

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me.

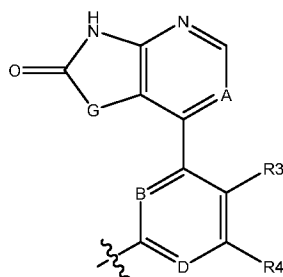
Согласно конкретному варианту осуществления формулы Иб каждый из R14, R15, R16, R17, R18, R19 и R20 представляет собой H. Согласно другому конкретному варианту осуществления формулы Иб каждый из R14, R15, R17, R18, R19 и R20 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и метила, где E представляет собой N. Согласно другому конкретному варианту осуществления формулы Иб, если один из R14, R15, R17, R18 и R20 представляет собой Me, то R16 и R19 представляют собой водород. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления формулы Иб, если R18 представляет собой F, то R14, R15, R16, R17, R19 и R20 представляют собой H. Согласно другому конкретному варианту осуществления формулы Иб, если R18 представляет собой F, и R19 представляет собой Me, то R14, R15, R16, R17 и R19 представляют собой водород. Согласно другому конкретному варианту осуществления формулы Иб, R18 и R19 оба

представляют собой фтор, и R14, R15, R17 и R20 представляют собой водород. Согласно другому конкретному варианту осуществления формулы IIb, если E представляет собой C-H, то R14 или R20 представляет собой фтор.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы IIb, кольцо, определенное выше в настоящем документе как кольцо Z, может быть выбрано из группы, состоящей из:

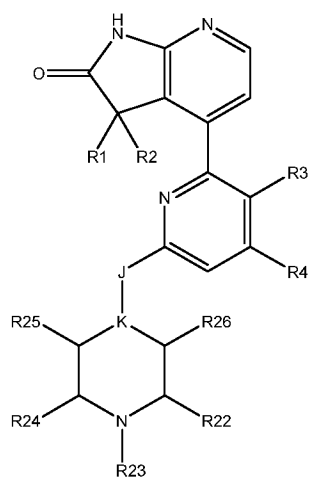


где в данном контексте R часть формулы II (или формулы IIb, если G представляет собой R1R2) определена следующим образом:



Согласно дополнительным конкретным вариантам осуществления формул I, II, и/или III, если G представляет собой N-H, то B представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы I, G представляет собой CR1R2, и E, R5 и R6 вместе представляют собой J, где J выбран из группы, состоящей из: N-R^d; C(=O)R^d; SO₂R^d; O-R^d, где R^d представляет собой 4-8-членное аминоалкильное кольцо, например, соединение, характеризующееся структурой формулы III:



III

где значения R1, R2, R3 и R4 определены для любой формулы I, II, IIIa или IIIb; и где:

K выбран из группы, состоящей из: N и C-H;

если K представляет собой N, то J выбран из группы, состоящей из: CH₂; CHMe; CMe₂; CO; и SO₂; или

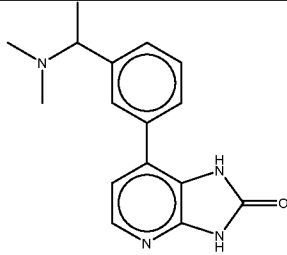
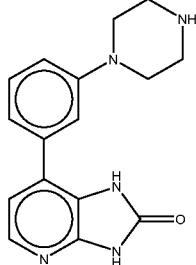
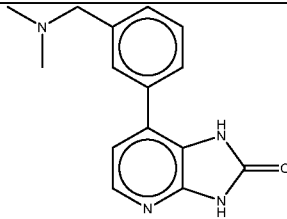
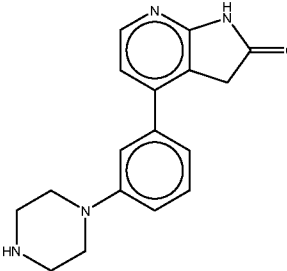
если K представляет собой C-H, то J выбран из группы, состоящей из: O и N-R^e; где R^e выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; Et; пропила; CH₂CF₃; CH₂CH₂F; CH₂CH₂OMe; CH₂-оксетана;

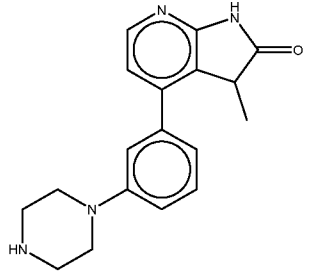
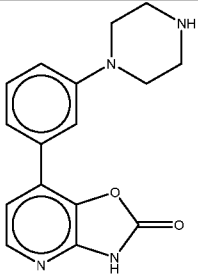
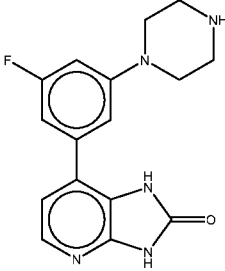
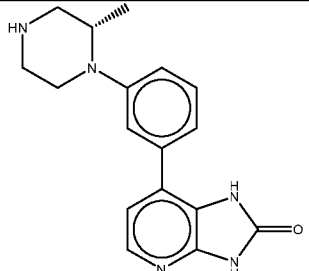
каждый из R22, R23, R24, R25, R26 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; фтора и Me.

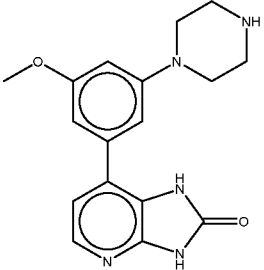
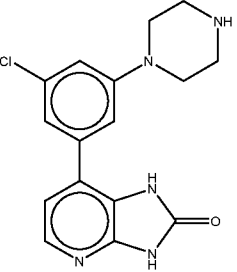
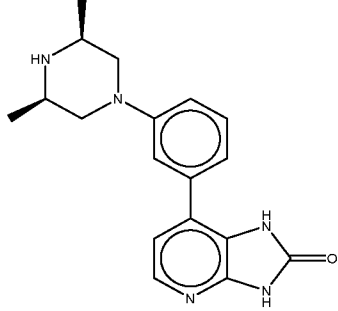
Согласно определенным вариантам осуществления каждый из R22, R23, R24, R25, R26 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; Me и фтора, только если J представляет собой C-H, и E представляет собой NR^e, в ином случае каждый из R22, R23, R24, R25, R26 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; и Me.

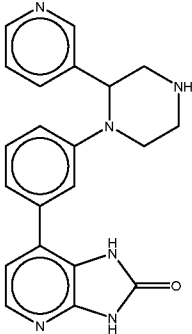
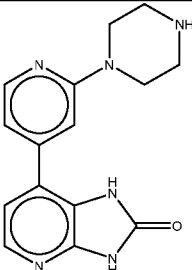
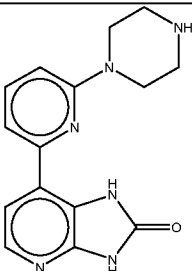
Соединения согласно настоящему изобретению могут характеризоваться структурой, изображенной ниже:

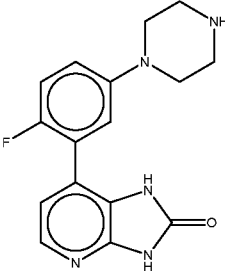
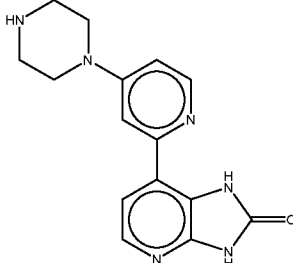
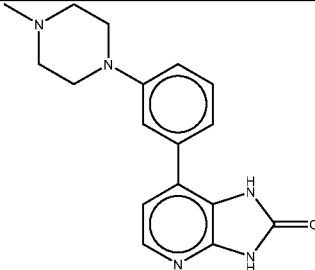
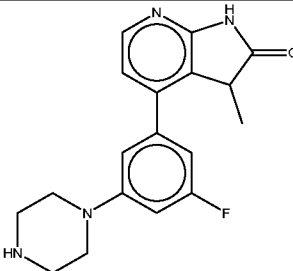
Таблица 1: Специфические соединения-ингибиторы РКС-тета согласно настоящему раскрытию

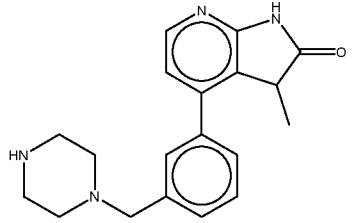
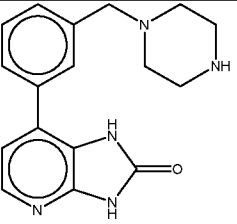
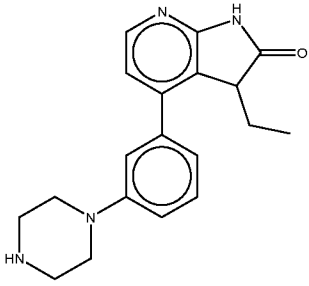
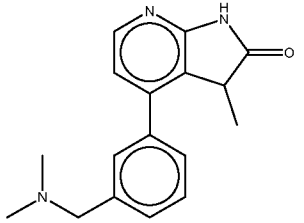
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
1		«Фенил 1»	283,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,46 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,47-7,66 (m, 4H), 7,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,91 (br s, 1H), 2,36 (br s, 6H), 1,49 (br s, 3H)
2		«Фенил 3»	296,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,50 (br s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,16 (br s, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05-7,13 (m, 4H), 3,44-3,52 (m, 4H), 3,23 (br s, 4H)
3		«Фенил 1»	269,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,42 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,37 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,17 (s, 6H)
4		«Фенил 3»	295,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (br s, 1H), 9,18 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,39-3,49 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H)

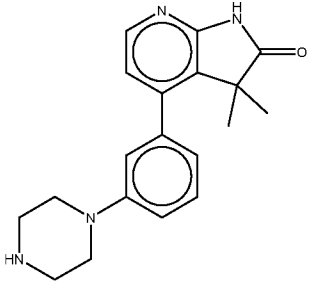
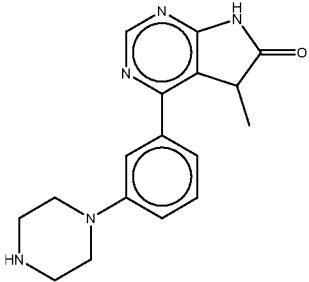
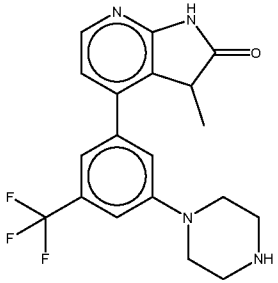
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
5		«Фенил 3»	309,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 9,11 (br s, 2H), 8,11 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,08 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,41-3,47 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 4H), 0,95 (d, J = 7,6 Гц, 3H)
6		«Фенил 3»	297,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 12,32 (br s, 1H), 9,19 (br s, 2H), 8,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,25 (br s, 4H)
7		«Фенил 3»	314,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,45 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,05 (br s, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,9, 1,3 Гц, 1H), 3,47-3,57 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H)
8		«Фенил 3»	310,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,53 (br s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,06 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 4,17-4,41 (m, 1H), 3,63 (br d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,18-3,37 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Гц, 3H)

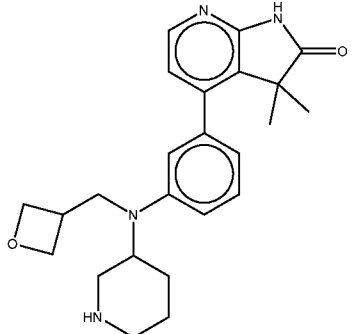
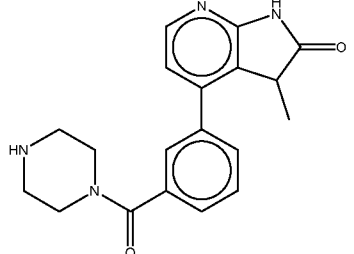
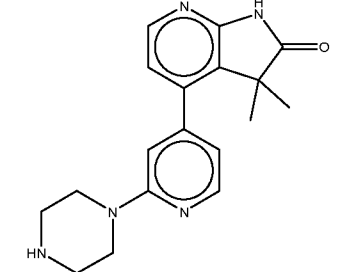
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
9		«Фенил 3»	326,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,48 (br s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,17 (br s, 2H), 7,91 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 5,64 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,05-3,25 (m, 4H)
10		«Фенил 3»	330,3; 332,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,45 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 9,04 (br s, 2H), 7,92 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 3,47-3,57 (m, 4H), 3,41 (br s, 1H), 3,21 (br s, 4H)
11		«Фенил 3»	324,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,48 (br s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 4,61 (br s, 1H), 3,97 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,28-3,44 (m, 2H), 2,76 (br t, J = 12,2 Гц, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 6H)

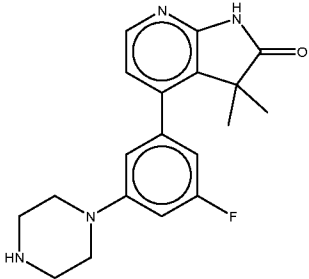
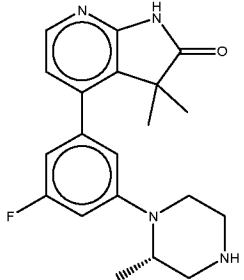
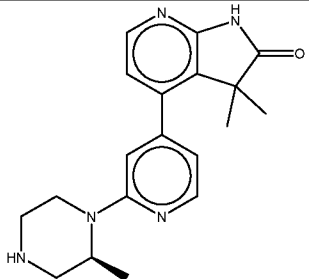
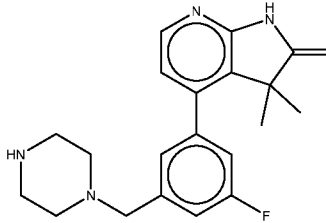
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
12		«Фенил 3»	373,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,47 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,61 (br s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,28 (br s, 1H), 5,09 (br s, 1H), 3,68 (br t, J = 4,5 Гц, 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,23-3,39 (m, 2H)
13		«Пиридин»	297,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,58 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,26 (br s, 2H), 8,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,88-3,92 (m, 4H), 3,80 (br s, 1H), 3,19-3,25 (m, 4H)
14		«Пиридин»	297,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,59 (br d, J = 1,0 Гц, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,36 (br s, 2H), 7,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 7,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,92 (br s, 1H), 3,71-3,93 (m, 4H), 3,20 (br s, 4H)

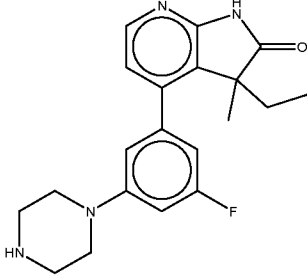
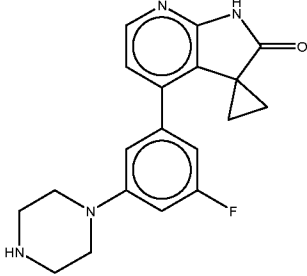
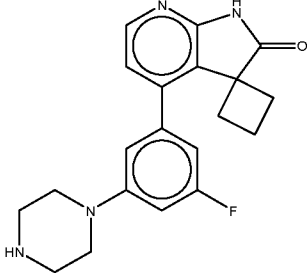
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
15		«Фенил 3»	314,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,50 (br s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,23 (br s, 2H), 7,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,13 (dt, J = 9,0, 3,7 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 6,1, 2,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,21 (br s, 1H), 3,34-3,48 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H)
16		«Пиридин»	297,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 13,73 (br s, 1H), 11,75 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H), 9,65 (br s, 2H), 8,40 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 7,3, 2,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,96-4,13 (m, 4H), 3,27 (br s, 4H)
17		«Фенил 3»	310,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,40 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,63 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,35-4,31 (m, 3H), 2,90-3,27 (m, 4H), 2,54-2,86 (m, 3H)
18		«Фенил 3»	327	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,16 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,93 (dt, J = 12,3, 2,2 Гц, 1H), 6,90 (dt, J = 9,3, 1,2 Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,11 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 3,46-3,55 (m, 4H), 3,20 (br s, 4H), 0,98 (d, J = 7,6 Гц, 3H)

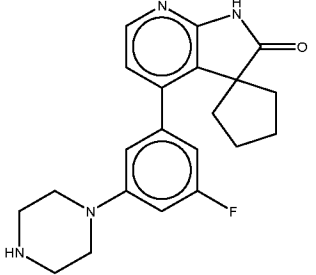
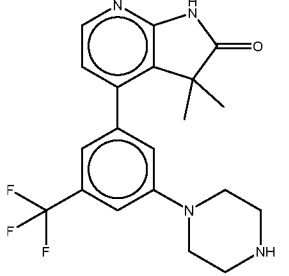
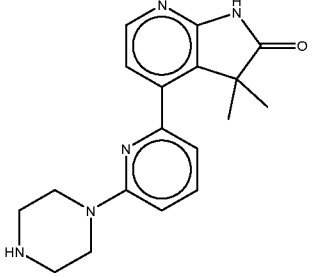
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
19		«Фенил 2»	323,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 12,25 (br s, 1H), 11,12 (s, 1H), 9,44 (br s, 2H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87-8,06 (m, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,11 (br d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,37-4,59 (m, 2H), 4,15-4,30 (m, 3H), 3,92 (br s, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,13-3,34 (m, 3H), 0,96 (d, J = 7,6 Гц, 3H)
20		«Фенил 2»	310,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 12,26 (br s, 1H), 11,54 (br d, J = 0,7 Гц, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,72 (br s, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,48 (br s, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,23-3,41 (m, 2H)
21		«Определенный фенил 1»	323,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,10 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,00 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,44 (br d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,18-3,26 (m, 4H), 1,68 (ddd, J = 13,8, 7,4, 4,0 Гц, 1H), 1,31-1,44 (m, 1H), 0,41 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
22		«Фенил 1»	282,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,05 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 5,38 Гц, 1 H) 7,51 (m, J = 1,50 Гц, 2 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 7,38 (m, J = 7,30 Гц, 1 H) 6,99 (d, J = 5,62 Гц, 1 H) 4,03 (d, J = 7,58 Гц, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 2,16 (s, 6 H) 0,93 (d, J = 7,58 Гц, 3 H)

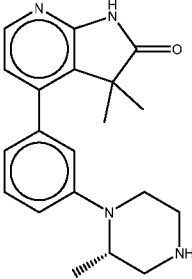
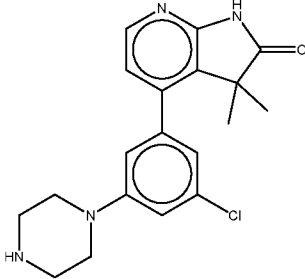
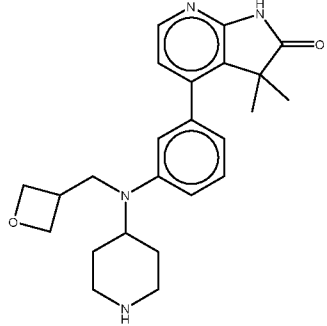
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
23		«Фенил 3»	323,3	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,03 (br s, 2H), 8,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,07 (br dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,90 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 6,79 (dt, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,36-3,43 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H), 1,09 (s, 6H)
24		«Определенный фенил 2»	310,3	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,69 (br s, 1H), 9,24 (br s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,17 (br dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,29 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 3,45 (br d, J = 2,2 Гц, 4H), 3,23 (br s, 4H), 1,11 (d, J = 7,6 Гц, 3H)
25		«Фенил 3»	377,1	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 9,04 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,56 (dd, J = 6,5, 4,0 Гц, 4H), 3,20-3,27 (m, 4H), 0,95 (d, J = 7,6 Гц, 3H)

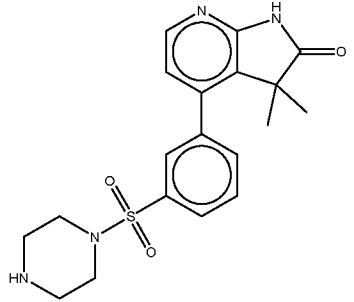
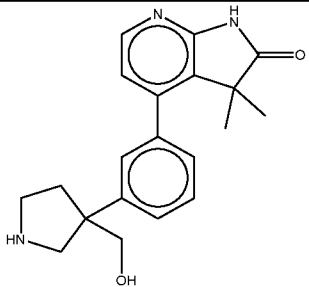
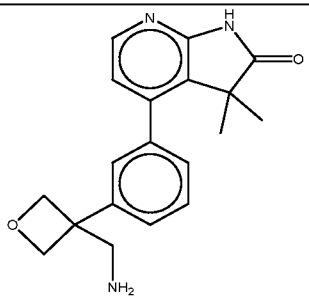
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
26		«Фенил 3» (с использованием «Определенный фенил 3» в качестве соединения II)	407,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 10,49 - 11,52 (m, 1 H) 8,00 (br d, J = 4,89 Гц, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 6,78 - 6,94 (m, 1 H) 6,58 (br d, J = 14,67 Гц, 3 H) 4,53 - 4,62 (m, 2 H) 4,32 (m, J = 6,10 Гц, 2 H) 3,93 - 4,20 (m, 2 H) 3,39 - 3,64 (m, 4 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 2,25 - 2,46 (m, 2 H) 1,44 - 1,83 (m, 4 H) 1,07 (s, 6 H)
27		«Фенил 2»	337,4	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,26 (br s, 2H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,74 (dt, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 3,61-3,93 (m, 4H), 3,33 (br s, 1H), 3,17 (br d, J = 2,2 Гц, 4H), 0,95 (d, J = 7,6 Гц, 3H)
28		«Пиридин»	324,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,21 (s, 1H), 9,31 (br s, 2H), 8,23 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,78-3,95 (m, 4H), 3,10-3,33 (m, 4H), 1,14 (s, 6H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
29		«Фенил 3»	341,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,18 (br s, 2H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,93 (dt, J = 13,0, 2,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,67 (br s, 1H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,17-3,23 (m, 4H), 1,11 (s, 6H)
30		«Фенил 3»	355,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 (dt, J = 12,7, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,56-6,61 (m, 1H), 4,28 (dtt, J = 6,8, 4,4, 3,3 Гц, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,11-3,34 (m, 4H), 2,98-3,10 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (s, 6H)
31		«Пиридин»	338,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,20 (s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,17-3,34 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,13 (s, 6H)
32		«Фенил 2»	355,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,81-12,85 (m, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,52 (br s, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,61-7,78 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,33 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,95-4,33 (m, 7H), 3,11-3,34 (m, 3H), 1,10 (s, 6H)

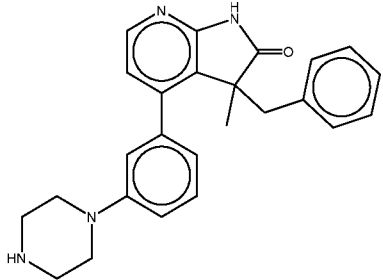
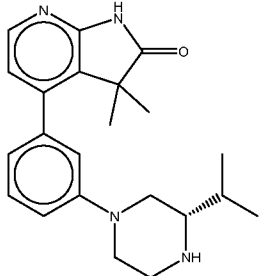
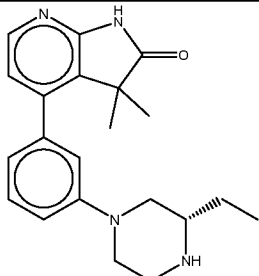
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
33		«Фенил 3»	355,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 8,10 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,94 (dt, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,19 (br s, 4H), 1,62 (dd, J = 13,6, 7,4 Гц, 1H), 1,21-1,33 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,48 (t, J = 7,4 Гц, 3H)
34		«Определенный фенил 4а»	339,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,72 (br s, 2H), 8,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (br dt, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,72 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 6,60 (dt, J = 8,6, 1,2 Гц, 1H), 3,42-3,46 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,22 (q, J = 4,0 Гц, 2H)
35		«Определенный фенил 4б»	353,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 10,48 - 11,39 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 5,38 Гц, 1 H) 6,81 - 6,87 (m, 2 H) 6,80 (d, J = 5,38 Гц, 1 H) 6,61 - 6,67 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,10 - 3,14 (m, 4 H) 2,76 - 2,81 (m, 4 H) 2,21 - 2,37 (m, 4 H) 1,73 - 1,90 (m, 1 H) 1,12 - 1,31 (m, 1 H)

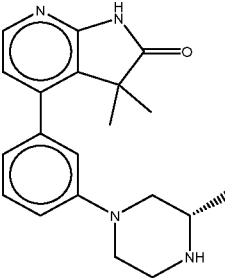
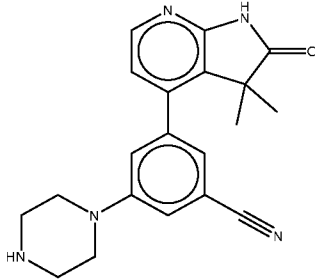
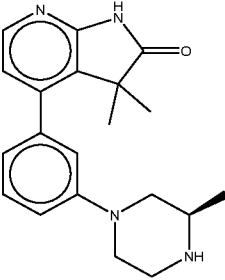
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
36		«Фенил 3»	367,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,00 (s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 8,06 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,92 (br dt, J = 12,5, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,65 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,42-3,48 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 1,87 (br t, J = 6,0 Гц, 4H), 1,64 (br d, J = 4,6 Гц, 2H), 1,15 (br d, J = 5,4 Гц, 2H)
37		«Фенил 3»	391,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,18 (s, 1H), 9,24 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,49 (br s, 1H), 3,51-3,56 (m, 4H), 3,17-3,24 (m, 4H), 1,08 (s, 6H)
38		«Пиридин»	324	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,74-3,79 (m, 4H), 3,15-3,20 (m, 4H), 1,19 (s, 6H)

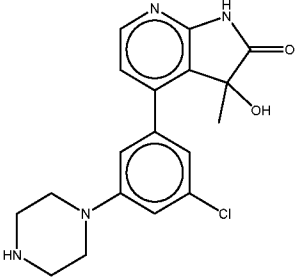
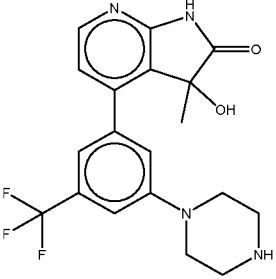
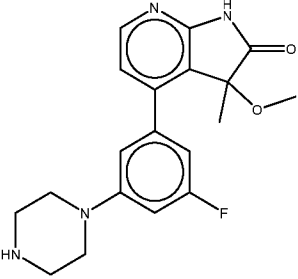
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
39		«Фенил 3»	337,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 3H), 1,09 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
40		«Фенил 3»	357; 359	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 2,1, 1,3 Гц, 1H), 6,81 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,82 (br s, 1H), 3,39-3,53 (m, 4H), 3,15-3,23 (m, 4H), 1,11 (s, 6H)
41		«Фенил 3» (с использованием «Определенный фенил 3» в качестве соединения II)	407,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,08 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,73 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,17 (br s, 2H), 4,56 (dd, J = 7,8, 5,9 Гц, 2H), 4,28 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,45 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,22 (br d, J = 12,5 Гц, 2H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,09 (s, 6H)

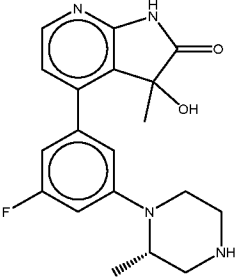
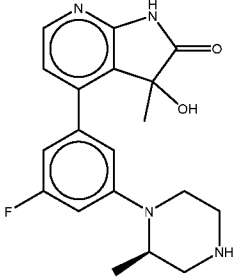
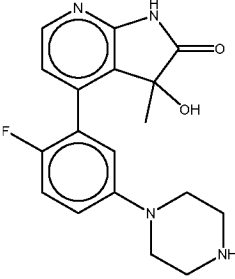
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
42		«Фенил 2»	387,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,22 (s, 1H), 8,75 (br s, 2H), 8,16 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (dt, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,78 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,18 (br s, 8H), 1,09 (s, 6H)
43		«Фенил 3» (с использованием «Определенный фенил 5» в качестве соединения II)	338,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,99-9,19 (m, 2H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 8,8, 6,1 Гц, 2H), 3,23-3,37 (m, 3H), 2,43 (ddd, J = 12,8, 7,8, 4,6 Гц, 1H), 2,16 (dt, J = 13,0, 9,0 Гц, 1H), 1,07 (d, J = 2,0 Гц, 6H)
44		«Фенил 3» (с использованием «Определенный фенил 6» в качестве соединения II)	324,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,08 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,02 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,67 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,42 (br s, 2H), 1,07 (s, 6H)

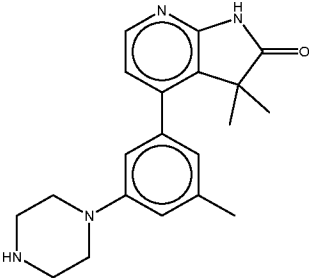
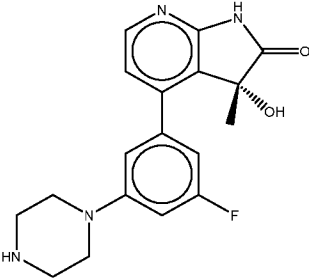
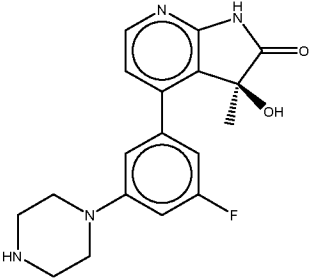
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
45		«Определенный фенил 7»	322,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 8,55-8,87 (m, 2H), 8,09 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (dt, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (dt, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,36 (br d, J = 12,6 Гц, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 2,92 (tt, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 1,96 (br d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,06 (s, 6H)
46		«Фенил 3»	343,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,05 (s, 1H), 9,10 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 1,9 Гц, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,95 (dt, J = 12,3, 2,2 Гц, 1H), 6,49 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,17-3,24 (m, 4H), 1,15 (s, 3H)
47		«Фенил 2»	338,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,62-8,88 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 2,3, 1,6 Гц, 1H), 6,90 (dt, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,69 (dt, J = 7,6, 4,0 Гц, 1H), 4,53 (br s, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 10,1, 6,9, 3,4 Гц, 2H), 1,83 (ddt, J = 13,2, 8,7, 4,2 Гц, 2H), 1,09 (s, 6H)
48		«Фенил 3»	357,0; 358,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,17 (s, 1H), 9,08 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,18-3,32 (m, 8H), 1,10 (s, 3H), 0,95 (s, 3H)

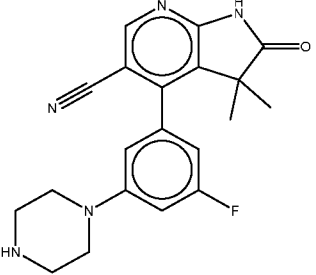
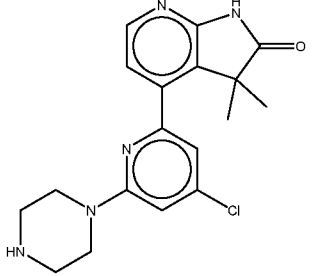
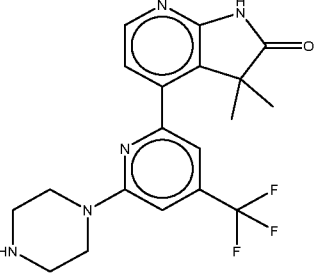
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
49		«Определенный фенил 8»	399,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,91 (s, 1H), 9,28 (br s, 2H), 8,00 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,07-7,11 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 6,6, 2,9 Гц, 2H), 5,25 (br s, 1H), 3,36-3,50 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H), 2,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H)
50		«Фенил 3»	365,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,97-9,27 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 4,32 (br s, 1H), 3,77-3,89 (m, J = 12,5 Гц, 2H), 3,26-3,37 (m, J = 12,2 Гц, 1H), 2,95-3,18 (m, 3H), 2,75-2,95 (m, 1H), 1,87-2,09 (m, 1H), 1,10 (d, J = 5,1 Гц, 6H), 1,03 (dd, J = 12,2, 6,8 Гц, 6H)
51		«Фенил 3»	351,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,02-9,28 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,77 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,07 (br s, 1H), 3,70-3,94 (m, 2H), 3,33 (br d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 13,2, 10,8 Гц, 1H), 1,57-1,76 (m, 2H), 1,09 (d, J = 1,7 Гц, 6H), 0,99 (t, J = 7,5 Гц, 3H)

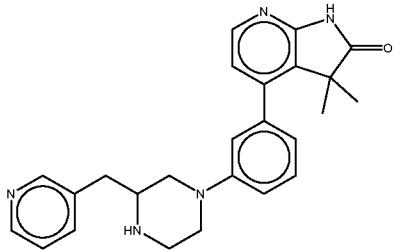
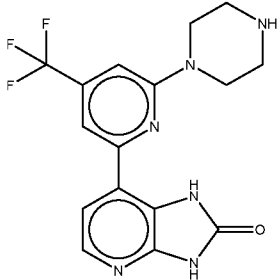
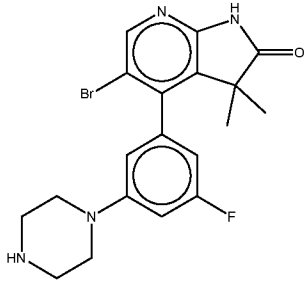
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
52		«Фенил 3»	337,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 4,89 (br s, 1H), 3,80 (dd, J = 18,3, 11,7 Гц, 2H), 3,28-3,40 (m, 2H), 2,95-3,14 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 12,0, 2,0 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,09 (s, 6H)
53		«Фенил 3»	348,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,17 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,11 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,17-3,22 (m, 4H), 1,09 (s, 6H)
54		«Фенил 3»	337,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,08-9,58 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 4,93 (br s, 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 2H), 2,95-3,17 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 13,0, 10,8 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,09 (s, 6H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
55		«Фенил 3»		¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,06 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,15 359; (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 1,3 Гц, 1H), 7,13-360,9 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,40-3,55 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H), 1,14 (s, 3H)
56		«Фенил 3»	393	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,08 (s, 1H), 9,08 (br s, 2H), 8,18 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,47 (br s, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,48-3,56 (m, 4H), 3,24 (br s, 4H), 1,12 (s, 3H)
57		«Фенил 3»	357,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,39 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,04-7,05 (m, 1H), 6,98 (dt, J = 12,3, 2,1 Гц, 1H), 6,88 (dt, J = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,43-3,54 (m, 4H), 3,19-3,26 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 1,19 (s, 3H)

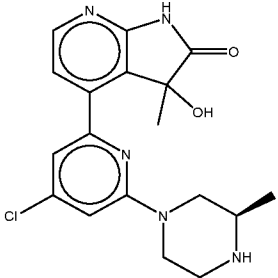
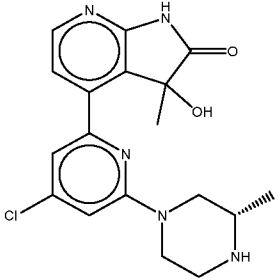
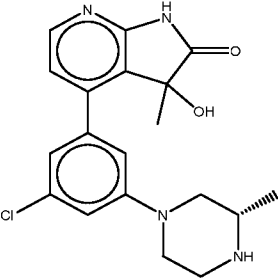
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
58		«Фенил 3»	357	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,06 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,94-9,67 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 7,24-7,38 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,90 (br dt, J = 12,2, 2,2 Гц, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,15-4,34 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,14-3,34 (m, 4H), 2,99-3,10 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J = 1,7 Гц, 3H)
59		«Фенил 3»	357	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,05 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,66-9,50 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 7,26-7,39 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 5,4, 1,2 Гц, 1H), 6,90 (dt, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,18-4,40 (m, 1H), 3,48-3,70 (m, 1H), 3,02-3,30 (m, 6H), 1,14 (br d, J = 1,7 Гц, 6H)
60		«Фенил 3»	343	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,05 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 6,4, 2,9 Гц, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,71 (br s, 1H), 3,27-3,40 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 4H), 1,10 (s, 3H)

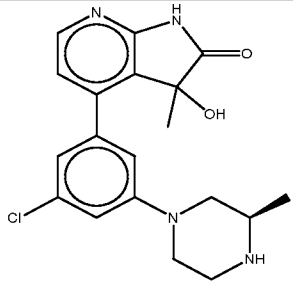
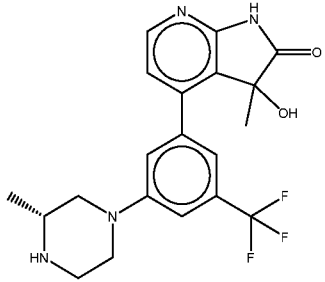
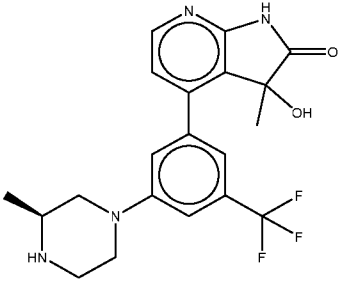
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
61		«Фенил 3»	337	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,13 (br s, 2H), 8,06 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 3,36-3,46 (m, 4H), 3,19 (br s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,10 (s, 6H)
62		«Фенил 3» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 2)	343	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,01 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,01 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 12,8, 2,2 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,09-3,16 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,25 (br s, 1H), 1,15 (s, 3H)
63		«Фенил 3» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	343	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,00 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,98 (br dt, J = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 6,80 (dt, J = 12,8, 1,9 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,09-3,16 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,32 (br s, 1H), 1,15 (s, 3H)

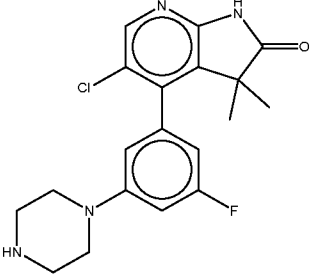
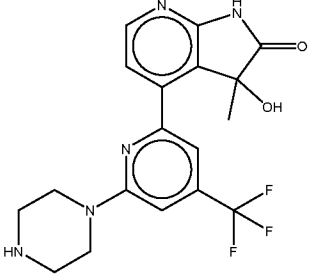
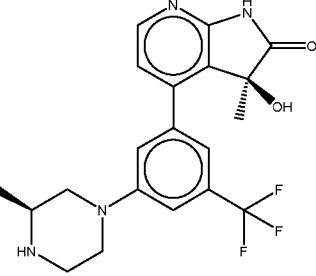
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
64		«Фенил 3»	366,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 6,87 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 4H), 2,80 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,54 (s, 1H), 1,17 – 0,94 (m, 6H),
65		«Пиридин»	358,0; 360,0	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 9,17 (br s, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,73-3,86 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 1,20 (s, 6H)
66		«Пиридин»	392	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 9,15 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,19 (br s, 4H), 1,19 (s, 6H)

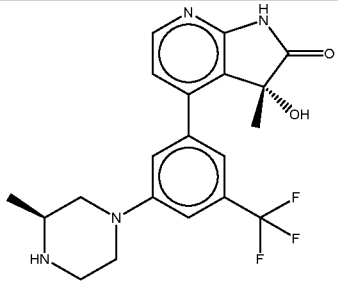
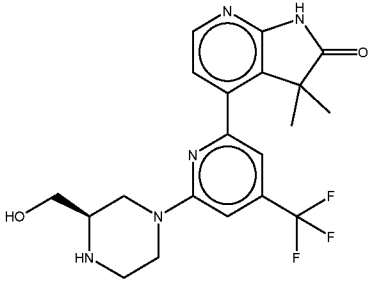
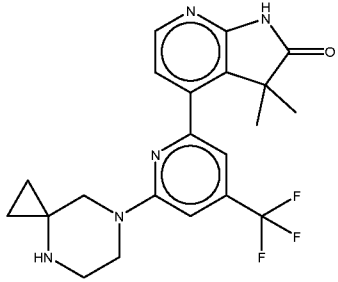
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
67		«Фенил 3» (с использованием «Определенный фенил 9» в качестве соединения II)	414,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,26-10,03 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,48 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 3,66 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,56 (br dd, J = 13,7, 9,8 Гц, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,33 (br d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,99-3,19 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H)
68		«Пиридин»	365	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,55 (br s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,22 (br s, 2H), 7,97 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,53 (br s, 2H), 3,90-3,94 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H)
69		«Фенил 3»	419	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,31 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 8,34 (s, 1H), 6,95 (dt, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 2,1, 1,2 Гц, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 4H), 3,36 (br s, 1H), 3,20 (br s, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
70		«Пиридин» (с использованием «Определенный пиридин 2» в качестве соединения II)	406,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,20 (s, 1 H), 8,78 - 9,63 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 4,70 - 5,91 (m, 1 H), 3,65 - 3,77 (m, 3 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,16 - 3,40 (m, 2 H), 2,30 - 2,44 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H)
71		«Пиридин»	422,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,15-9,43 (m, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 5,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,56 (br t, J = 12,7 Гц, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 2,99-3,25 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,03 (tt, J = 7,8 Гц, 3H)
72		«Пиридин»	422	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (br d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,19-4,37 (m, 2H), 3,31 (br s, 1H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,60-2,92 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,29 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 0,94 (tt, J = 7,6 Гц, 3H)

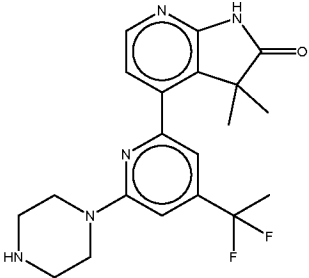
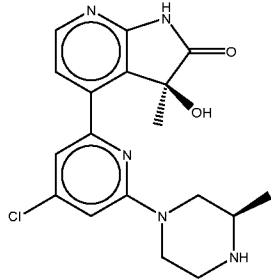
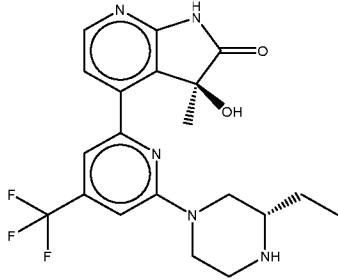
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
73		«Пиридин»		¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,95-9,41 (m, 2H), 374; 8,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,40 (br s, 1H), 4,35-4,58 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 2,97-3,13 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 6H)
74		«Пиридин»		¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,00-9,65 (m, 2H), 373,9; 8,19 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,2, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,36-4,52 (m, 2H), 2,93-3,42 (m, 5H), 1,28-1,32 (m, 6H)
75		«Фенил 3»		¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,07 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (q, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 7,17 (dt, J = 4,0, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 6,35 (br s, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,80-3,99 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 2H), 2,89 (ddd, J = 13,3, 10,7, 2,7 Гц, 1H), 1,29 (dd, J = 6,6, 3,7 Гц, 3H), 1,14 (s, 3H)

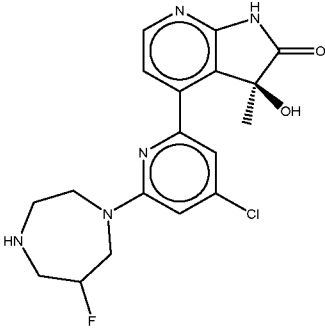
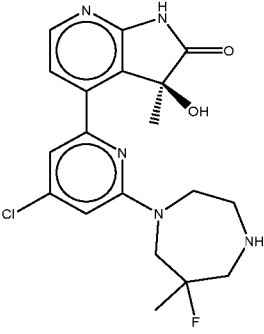
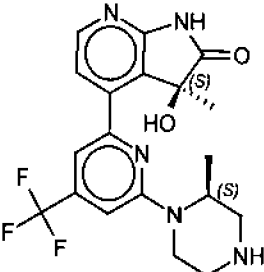
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
76		«Фенил 3»	373; 375	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,06 (s, 1H), 9,27 (br s, 2H), 9,03 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (dt, J = 3,7, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 5,5, 1,1 Гц, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,81-3,97 (m, 2H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 2,87 (ddd, J = 13,3, 10,9, 2,2 Гц, 1H), 1,28 (dd, J = 6,5, 3,5 Гц, 3H), 1,14 (s, 3H)
77		«Фенил 3»	407	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,08 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (br dt, J = 6,0, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 5,4, 1,2 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,87-4,04 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 3H), 3,08-3,17 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 1H), 1,29 (dd, J = 6,5, 5,1 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H)
78		«Фенил 3»	407	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,87-4,04 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 6,4, 4,4 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H)

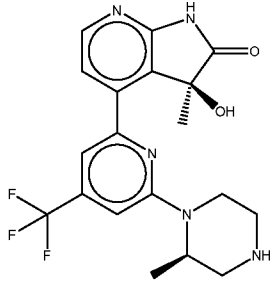
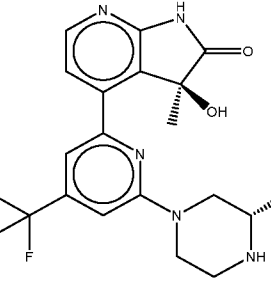
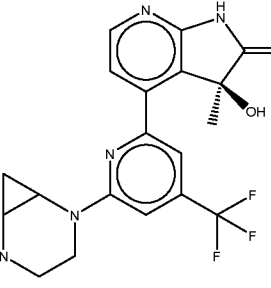
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
79		«Фенил 3»		¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,30 (s, 1H), 9,04 (br s, 2H), 8,24 (s, 1H), 6,95 (dt, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 6,75-6,76 (m, 1H), 6,59-6,62 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H)
80		«Пиридин»	393,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,57 (br s, 1H), 3,85-4,01 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 4H), 1,28 (s, 4H)
81		«Фенил 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	406,9	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,08 (s, 1 H), 8,81 - 9,68 (m, 2 H), 8,18 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 1,00 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 1,00 Гц, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 5,75 - 6,94 (m, 1 H), 3,94 (m, J = 10,90 Гц, 2 H), 3,30 - 3,45 (m, 2 H), 3,05 - 3,21 (m, 2 H), 2,83 - 2,97 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 6,60 Гц, 3 H), 1,11 (s, 3 H)

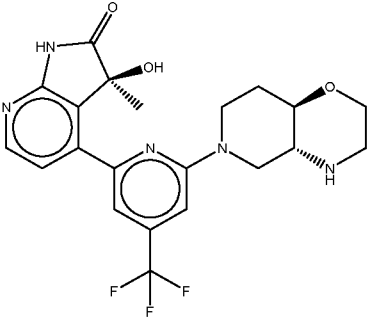
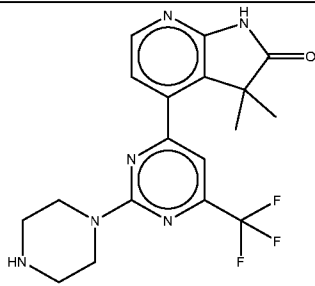
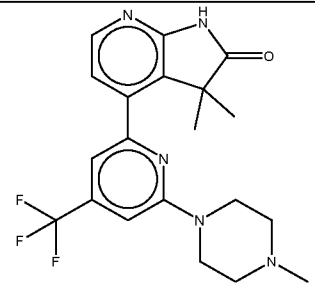
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
82		<p>«Фенил 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)</p>	406,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 8,94-9,57 (m, 2H), 8,18 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,09-4,45 (m, 1H), 4,02 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,85-3,96 (m, 1H), 3,29-3,47 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H)
83		<p>«Пиридин»</p>	421,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,98-9,54 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,42-4,54 (m, 3H), 3,59-3,74 (m, 2H), 3,23-3,37 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 13,9, 10,9 Гц, 1H), 2,98-3,13 (m, 1H), 1,18 (d, J = 19,1 Гц, 6H)
84		<p>«Пиридин»</p>	418,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) δ м. д. 11,16 (s, 1 H), 9,68 (br s, 2 H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,28 (br s, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 1,04 - 1,14 (m, 2 H), 0,84 - 0,94 (m, 2 H)

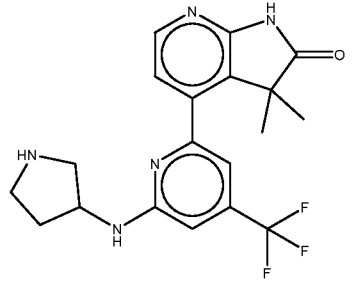
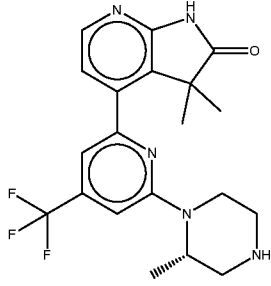
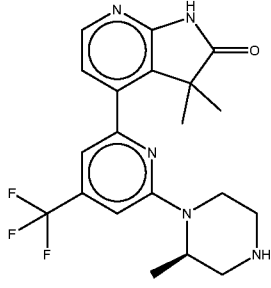
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
85		«Пиридин»	404,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,41-5,05 (m, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,15-3,34 (m, 2H), 1,93-2,22 (m, 2H), 1,16-1,37 (m, 6H)
86		«Пиридин»	390	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 8,71 - 9,26 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,25 - 7,74 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 6,76 (d, J = 1,96 Гц, 1 H), 6,65 (d, J = 1,71 Гц, 1 H), 3,68 - 3,92 (m, 4 H), 3,10 - 3,24 (m, 4 H), 1,21 (s, 6 H)
87		«Пиридин»	374	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,19 (br s, 2H), 8,14 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,89-7,15 (m, 3H), 3,80-3,87 (m, 4H), 3,18 (br d, J = 8,80 Гц, 4H), 1,18-1,24 (m, 6H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
88		«Пиридин» (с использованием соединения I, синтезированного по пути «Определенный пиридин 1»)	388	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 8,48-9,15 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,72-3,88 (m, 4H), 3,16 (br t, J = 4,4 Гц, 4H), 1,92-2,07 (m, 3H), 1,19 (s, 6H)
89		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	374; 376	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,09 (s, 1 H), 8,98 - 9,52 (m, 2 H), 8,19 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 5,16 - 6,97 (m, 1 H), 4,40 - 4,51 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 3,28 - 3,33 (m, 1 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 2,97 - 3,14 (m, 2 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)
90		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	421,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,91-9,57 (m, 2H), 8,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,80-6,90 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,6 Гц, 3H)

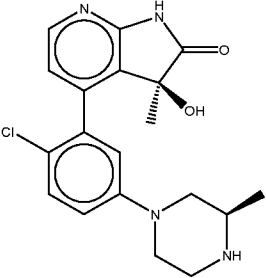
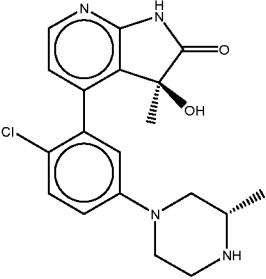
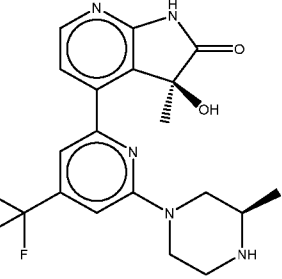
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
91		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	391,9; 393,7	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,76-10,01 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 5,4, 1,2 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 17,0, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 18,7, 5,5 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,98-6,81 (m, 1H), 5,23-5,39 (m, 1H), 4,26-4,48 (m, 1H), 3,81-4,15 (m, 3H), 3,19-3,64 (m, 4H), 1,31 (d, J = 9,0 Гц, 3H)
92		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	406,2; 408,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц (2 диастереоизомера 45/55 при 300К): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,43-10,22 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 5,6, 3,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,2 Гц, 0,45H), 7,88 (d, J = 1,2 Гц, 0,55H), 7,41 (d, J = 5,6 Гц, 0,45H), 7,35 (d, J = 5,6 Гц, 0,55H), 7,06-7,13 (m, 1H), 5,43-6,91 (m, 1H), 4,47-4,65 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 3,21-3,74 (m, 6H), 1,44-1,57 (m, 3H), 1,33 (s, 1,35H), 1,30 (s, 1,65H)
93		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	408,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 9,45 (br d, J = 10,5 Гц, 1 H), 8,88 - 9,15 (m, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,95 - 7,02 (m, 1 H), 4,82 - 5,07 (m, 1 H), 4,32 - 4,58 (m, 1 H), 3,26 - 3,40 (m, 3 H), 3,17 (s, 1 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,28 (s, 3 H)

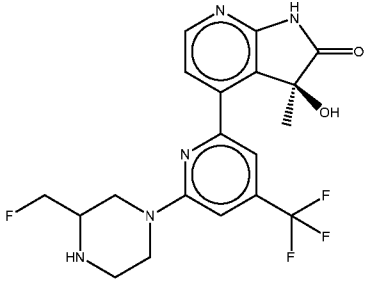
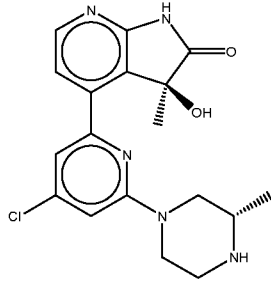
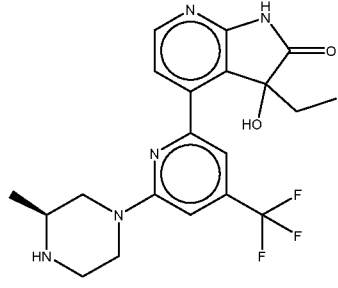
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
94		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	407,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,29 (br s, 2H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,50 (br d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,01 (br s, 1H), 1,26-1,31 (m, 6H)
95		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	408,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,02-9,55 (m, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,51-4,61 (m, 2H), 3,25-3,43 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 13,8, 10,9 Гц, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,28 (s, 3H)
96		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	405,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,41-10,19 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 5,4, 3,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 33,3 Гц, 1H), 7,39-7,53 (m, 1H), 7,17 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,35-4,53 (m, 1H), 3,69-4,24 (m, 1H), 3,07-3,37 (m, 5H), 1,32-1,39 (m, 1H), 1,30 (d, J = 9,3 Гц, 3H), 1,09-1,19 (m, 1H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
97		«Пиридин» (с использованием соединения П', полученного из ОНМе изомера 1 и «Определенного пиридина 3» в качестве соединения П)	450	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,12 (s, 1H), 8,71-9,86 (m, 2H), 8,22 (d, J = 5,51 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 4,36 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 5,75 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,34 Гц, 1H), 4,51 (br d, J = 11,25 Гц, 1H), 3,65-4,13 (m, 5H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,08 (br dd, J = 2,69, 12,96 Гц, 1H), 1,94 (dt, J = 3,55, 14,24 Гц, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,96 Гц, 3H)
98		«Пиримидин»	393	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,19 (s, 1 H), 8,85 - 9,93 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 3,95 - 4,16 (m, 4 H), 3,16 - 3,30 (m, 4 H), 1,45 (s, 6 H)
99		«Пиридин»	406	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 10,17 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,33-4,08 (m, 4H), 2,53-3,10 (m, 4H), 2,26 (br s, 3H), 1,19 (s, 6H)

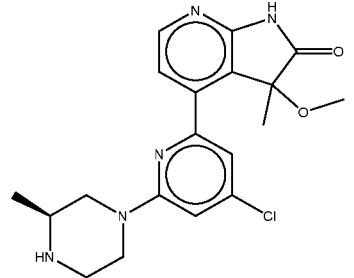
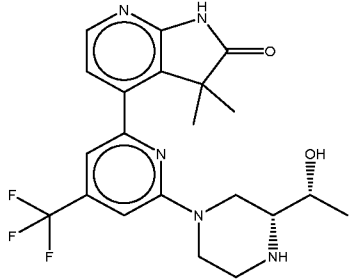
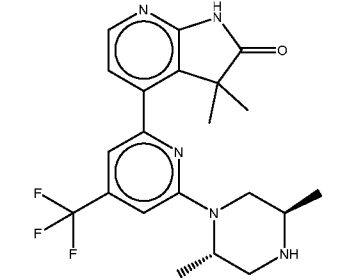
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
100		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 4» в качестве соединения II)	391,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 8,78-9,30 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,77 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,45-4,58 (m, 1H), 3,28-3,47 (m, 2H), 2,99-3,28 (m, 2H), 1,83-2,28 (m, 2H), 1,11-1,30 (m, 6H)
101		«Пиридин»	405,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,16 (s, 1H), 8,64-9,51 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 1,23-1,30 (m, 3H), 1,18 (d, J = 5,14 Гц, 6H)
102		«Пиридин»	405,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,86-9,54 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71-5,04 (m, 1H), 4,27-4,46 (m, 1H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,12-3,21 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Гц, 6H)

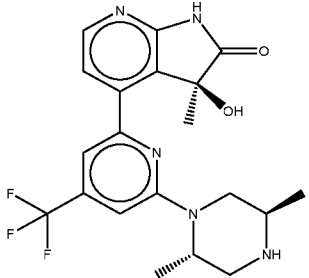
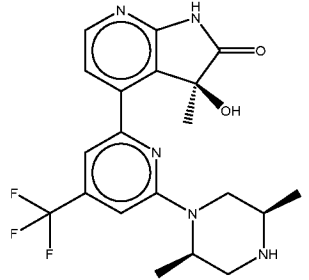
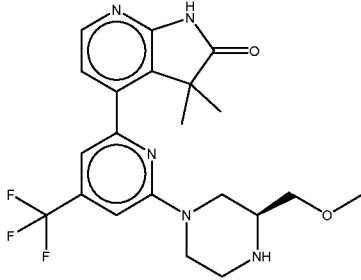
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
103		«Пиридин»	418,1	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,03 (s, 1H), 9,22 (br s, 2H), 8,13 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H), 1,83-2,07 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 2H)
104		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	373,9; 375,8	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 11,11 (s, 1 H), 8,52 - 9,76 (m, 2 H), 8,19 (d, $J = 5,58$ Гц, 1 H), 7,93 (d, $J = 1,32$ Гц, 1 H), 7,36 (d, $J = 5,43$ Гц, 1 H), 7,09 (d, $J = 1,32$ Гц, 1 H), 6,40 - 6,69 (m, 1 H), 4,71 - 4,96 (m, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,29 - 3,35 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 2,92 - 3,06 (m, 1 H), 1,30 - 1,33 (m, 3 H), 1,28 - 1,30 (m, 3 H)
105		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	373,9; 375,8	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) Shift 11,09 (s, 1H), 9,41 (br d, $J = 9,83$ Гц, 1H), 8,96 (br d, $J = 9,83$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 5,57$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 1,32$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 5,43$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 1,32$ Гц, 1H), 5,95-6,90 (m, 1H), 4,72-4,90 (m, 1H), 4,41 (br d, $J = 13,35$ Гц, 1H), 3,16-3,33 (m, 5H), 2,94-3,02 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 7,04$ Гц, 3H)

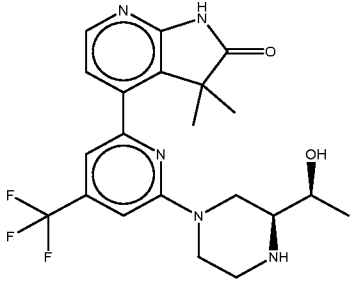
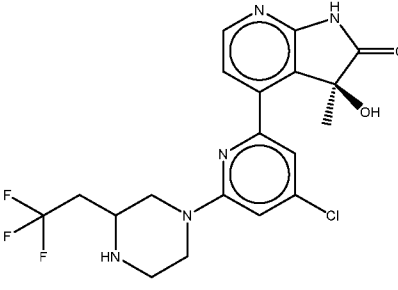
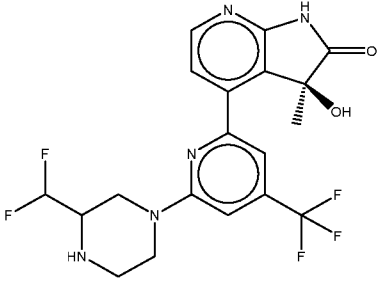
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
106		«Фенил 3»	372,9; 374,8	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,04 (s, 1H), 8,80-9,48 (m, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,81 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,24 (br s, 1H), 3,81 (br d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,70 (br d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,25-3,41 (m, 2H), 2,96-3,14 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 13,0, 10,8 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,08 (br s, 3H)
107		«Фенил 3»	373; 374,9	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,04 (s, 1H), 8,72 - 9,58 (m, 2H), 8,12 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,72 - 6,83 (m, 1H), 5,31 - 6,35 (m, 1H), 3,76 (m, J = 14,10 Гц, 2H), 3,26 - 3,40 (m, 2H), 2,97 - 3,13 (m, 2H), 2,82 (m, J = 12,80, 10,90 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 6,46 Гц, 3H), 1,07 (br s, 3H)
108		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	407,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,09-9,51 (m, 2H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,47 (br s, 1H), 4,41-4,66 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,24-3,44 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,28 (s, 3H)

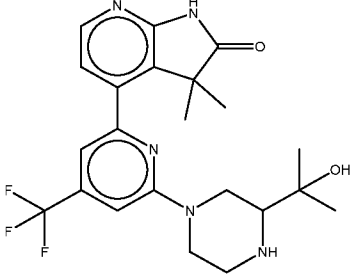
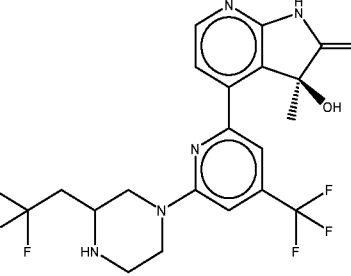
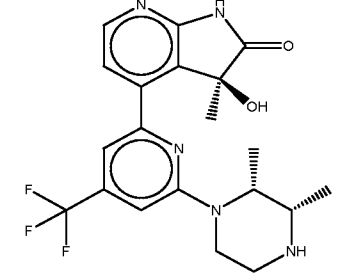
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
109		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	426	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 8,98 - 10,21 (m, 2 H), 8,21 - 8,24 (m, 1 H), 8,20 (d, J = 3,42 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 5,38, 2,69 Гц, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,28 - 6,93 (m, 1 H), 4,68 - 4,90 (m, 2 H), 4,48 - 4,67 (m, 2 H), 3,64 - 3,68 (m, 1 H), 3,16 - 3,48 (m, 4 H), 1,28 (s, 3 H)
110		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	373,9; 375,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,11 (s, 1 H), 8,96 - 10,00 (m, 2 H), 8,19 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,88 (d, J = 1,22 Гц, 1 H), 7,37 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 1,22 Гц, 1 H), 5,56 - 5,77 (m, 1 H), 4,40 - 4,47 (m, 2 H), 3,21 - 3,41 (m, 3 H), 2,95 - 3,10 (m, 2 H), 1,31 (d, J = 6,60 Гц, 3 H), 1,29 (s, 3 H)
111		«Пиридин»	422	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 8,72 - 9,83 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 8,09 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 5,38, 2,69 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 5,90 - 6,90 (m, 1 H), 4,46 - 4,64 (m, 2 H), 3,24 - 3,41 (m, 3 H), 2,99 - 3,15 (m, 2 H), 1,63 - 1,92 (m, 2 H), 1,31 (d, J = 6,36 Гц, 3 H), 0,29 - 0,43 (m, 3 H)

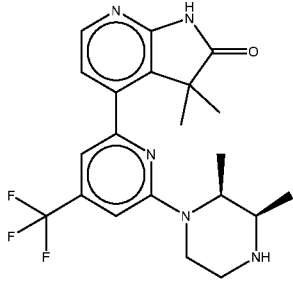
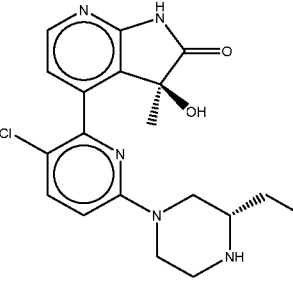
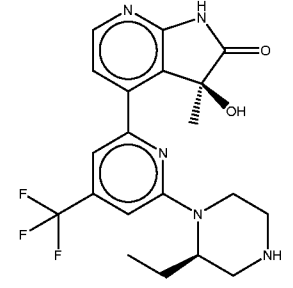
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
112		«Пиридин»	422	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,49 (s, 1 H), 8,78 - 9,71 (m, 2 H), 8,29 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,63 - 7,66 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 4,36 - 4,72 (m, 2 H), 3,38 (m, J = 2,90 Гц, 1 H), 3,31 - 3,36 (m, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 2 H), 3,03 - 3,06 (m, 3 H), 1,32 - 1,39 (m, 3 H), 1,26 - 1,32 (m, 3 H)
113		«Пиридин»	388; 389,9	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 8,69 - 9,65 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,81 (dd, J = 5,87, 1,22 Гц, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 6,06 - 6,90 (m, 1 H), 4,33 - 4,56 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 2 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,95 (m, 2 H), 1,29 (d, J = 6,36 Гц, 3 H), 0,38 (t, J = 7,46 Гц, 3 H)
114		«Пиридин»	420	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,83 - 9,44 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 4,29 - 4,52 (m, 2 H), 3,36 - 3,41 (m, 1 H), 3,30 - 3,35 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 2 H), 1,46 - 1,73 (m, 2 H), 1,27 (dd, J = 6,60, 1,47 Гц, 3 H), 1,16 (d, J = 4,65 Гц, 3 H), 0,50 (td, J = 7,34, 1,47 Гц, 3 H)

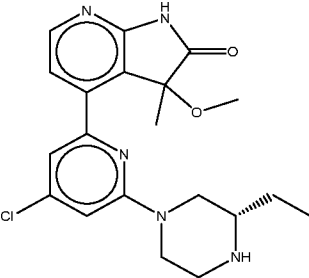
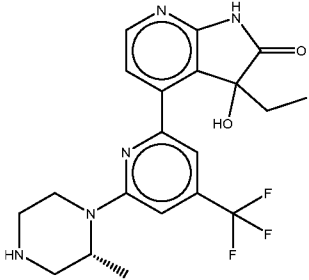
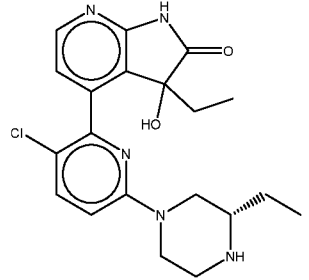
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
115		«Пиридин»	388,0; 389,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,40 (s, 1 H), 8,90 - 9,62 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,40 - 7,42 (m, 1 H), 7,38 - 7,40 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 4,38 - 4,57 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 3,30 (m, J = 10,10, 7,00, 3,20 Гц, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 5 H), 1,35 (s, 3 H), 1,23 - 1,31 (m, 3 H)
116		«Пиридин»	436	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,17 (s, 1H), 8,86-9,21 (m, 2H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,80-6,04 (m, 1H), 4,45 (br t, J = 13,6 Гц, 2H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,82 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,04-3,21 (m, 3H), 1,16-1,22 (m, 9H)
117		«Пиридин»	420	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,20 (s, 1 H), 8,88 - 9,72 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 4,72 - 4,87 (m, 1 H), 4,22 - 4,26 (m, 1 H), 3,65 - 3,72 (m, 1 H), 3,42 - 3,47 (m, 1 H), 3,34 - 3,39 (m, 1 H), 3,06 - 3,13 (m, 1 H), 1,25 - 1,31 (m, 6 H), 1,14 - 1,21 (m, 6 H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
118		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	422	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 9,01-9,45 (m, 2H), 8,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,07-6,85 (m, 1H), 4,78-4,89 (m, 1H), 4,28 (br d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,11 (br dd, J = 13,1, 2,3 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 1,28 (s, 3H)
119		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	422	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 9,41 - 9,69 (m, 1 H), 8,63 - 8,91 (m, 1 H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,28 - 6,89 (m, 1 H), 5,00 (br d, J = 2,0 Гц, 1 H), 4,41 - 4,60 (m, 1 H), 3,18 - 3,35 (m, 3 H), 3,01 (dd, J = 14,4, 11,5 Гц, 1 H), 1,35 (d, J = 6,6 Гц, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 6 H)
120		«Пиридин»	436	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 9,03-9,44 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,42-4,54 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 14,1, 10,7 Гц, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)

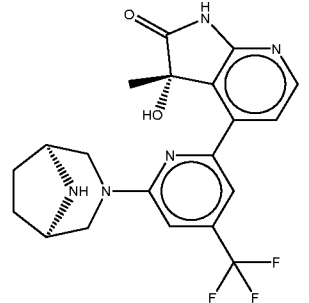
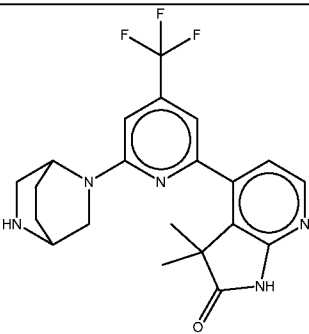
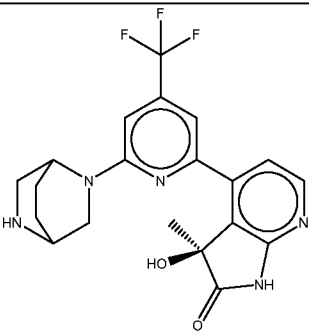
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
121		«Пиридин»	436	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 7,94-8,39 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,20-6,08 (m, 1H), 4,45 (br t, J = 14,9 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J = 12,8, 6,5 Гц, 1H), 3,25-3,36 (m, 2H), 2,96-3,22 (m, 3H), 1,05-1,31 (m, 9H)
122		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	442,0; 443,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,30-9,96 (m, 2H), 8,12-8,24 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 13,8, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 18,0, 5,4 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 1,3 Гц, 1H), 6,47 (br s, 1H), 4,49-4,71 (m, 1H), 4,32 (br t, J = 13,8 Гц, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,28-3,48 (m, 3H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,77-2,94 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,5 Гц, 3H)
123		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	444	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 9,52 - 10,51 (m, 2 H), 8,14 - 8,36 (m, 2 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,38 - 7,41 (m, 1 H), 5,95 - 7,08 (m, 2 H), 4,76 (m, J = 13,90 Гц, 1 H), 4,50 - 4,61 (m, 1 H), 3,97 - 4,01 (m, 1 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 3,27 - 3,37 (m, 1 H), 3,18 - 3,25 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H)

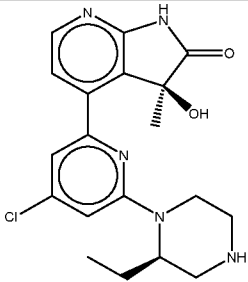
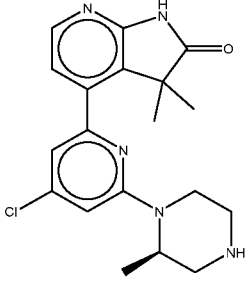
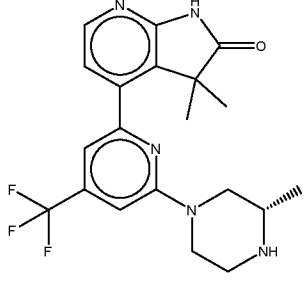
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
124		«Пиридин»	450,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 11,17 (s, 1 H), 8,57 - 8,95 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 5,03 - 5,75 (m, 1 H), 4,38 - 4,71 (m, 2 H), 2,94 - 3,35 (m, 5 H), 1,09 - 1,33 (m, 12 H)
125		«Пиридин»	476	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 5,4, 2,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 6,8, 5,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 4,42-4,60 (m, 1H), 4,28 (br t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,86-3,29 (m, 6H), 2,52-2,69 (m, 2H), 1,29 (d, J = 5,4 Гц, 3H)
126		«Пиридин»	422	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,21 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,72-4,89 (m, 1H), 4,46-4,62 (m, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,34 (br t, J = 11,0 Гц, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 1H), 1,18-1,30 (m, 9H)

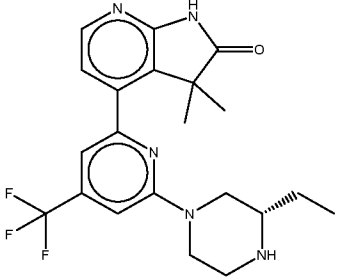
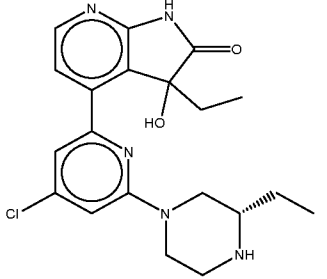
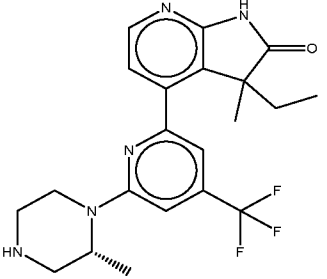
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
127		«Пиридин»	420	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,43-9,70 (m, 1H), 8,95-9,08 (m, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,44 (br d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,32 (br d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,17-1,21 (m, 6H), 1,16 (s, 3H)
128		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	388,0; 389,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,01 (s, 1H), 9,20 (br s, 2H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,90-6,21 (m, 1H), 4,33 (br d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,24 (br d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,31 (br d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 13,9, 10,6 Гц, 1H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,6 Гц, 3H)
129		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	422	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,42 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 8,93-9,13 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,56 (br d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,24-3,39 (m, 3H), 3,16 (br d, J = 11,7 Гц, 1H), 2,98 (br d, J = 10,7 Гц, 1H), 1,75-1,91 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,84 (t, J = 7,3 Гц, 3H)

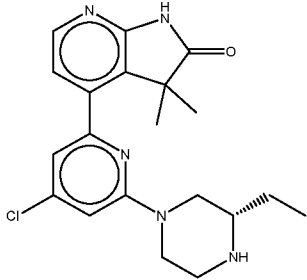
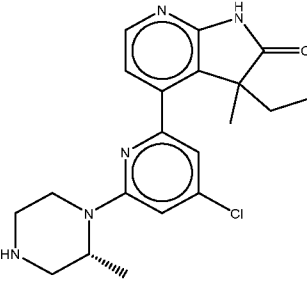
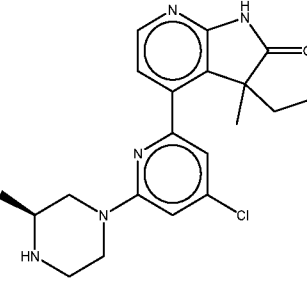
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
130		«Пиридин»	402	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 300К) δ м. д. 11,41 (s, 1H), 9,04 - 9,39 (m, 2H), 8,26 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,55 (m, 2H), 2,98 - 3,43 (m, 8H), 1,54 - 1,79 (m, 2H), 1,36 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 1,01 (td, J = 7,7, 6,1 Гц, 3H)
131		«Пиридин»	422	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) Shift 11,15 (d, J = 3,18 Гц, 1H), 9,34 (br d, J = 10,27 Гц, 1H), 8,90 (br d, J = 8,07 Гц, 1H), 8,22 (t, J = 5,45 Гц, 1H), 8,04-8,16 (m, 1H), 7,40 (t, J = 5,01 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,21-6,91 (br s, 1H), 4,95 (br d, J = 5,38 Гц, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 3,17-3,36 (m, 5H), 2,97-3,10 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,21-1,38 (m, 3H), 0,36 (dt, J = 2,32, 7,52 Гц, 3H)
132		«Пиридин»	402,0; 403,9	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) Shift 11,05 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,05 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,05 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 5,62 Гц, 1H), 5,75-5,78 (m, 1H), 4,19-4,44 (m, 2H), 2,85-3,24 (m, 5H), 1,46-1,80 (m, 4H), 0,96 (q, J = 7,58 Гц, 3H), 0,53 (t, J = 7,46 Гц, 3H)

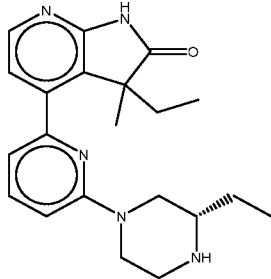
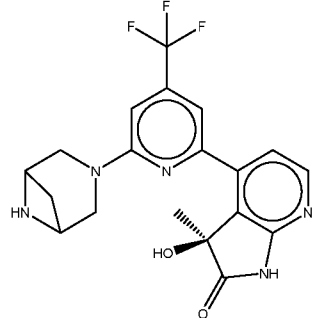
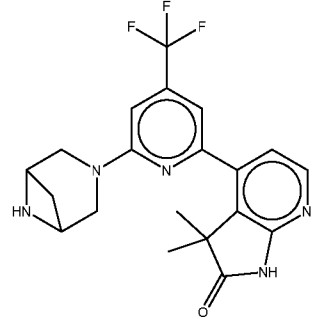
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
133		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	388,0; 389,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,10 (s, 1H), 8,80 - 9,73 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 1,22 Гц, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,20 (d, J = 1,22 Гц, 1H), 5,86 - 6,93 (m, 1H), 3,85 - 3,89 (m, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 2H), 3,18 - 3,31 (m, 2H), 1,32 - 1,38 (m, 6H), 1,28 - 1,31 (m, 3H)
134		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	422	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,98-6,90 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,94 (br t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,28 (s, 3H)
135		«Пиридин»	418	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,16 (s, 1H), 9,16-9,43 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 4,24 (br d, J = 12,96 Гц, 2H), 4,16 (br s, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,34 (d, J = 12,47 Гц, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 6H)

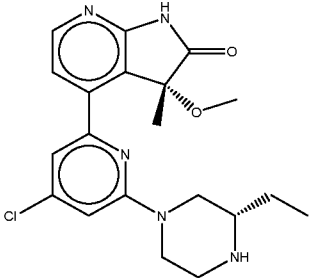
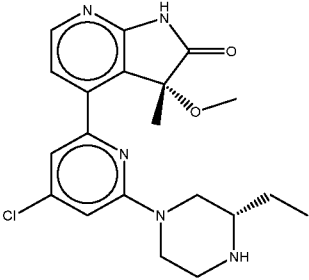
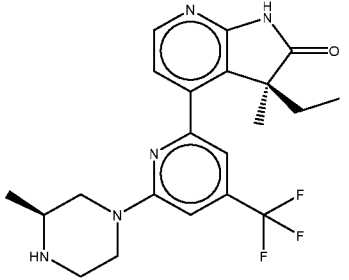
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
136		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	420	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,93-11,29 (m, 1H), 9,03-9,57 (m, 2H), 8,12-8,31 (m, 2H), 7,44 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,18-6,94 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,18 (br s, 2H), 3,24-3,40 (m, 2H), 1,74-2,16 (m, 4H), 1,29 (s, 3H)
137		«Пиридин»	418	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,06-9,24 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,96 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,68-4,99 (m, 1H), 3,57-3,92 (m, 4H), 3,30-3,38 (m, 2H), 1,79-2,18 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
138		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	420	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,11 (s, 1 H), 8,92 - 9,58 (m, 2 H), 8,15 - 8,27 (m, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 7,37 - 7,54 (m, 1 H), 6,86 - 7,15 (m, 1 H), 5,99 - 6,81 (m, 1 H), 4,49 - 5,23 (m, 1 H), 3,82 - 3,95 (m, 2 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, 2 H), 1,75 - 2,25 (m, 4 H), 1,30 (s, 3 H)

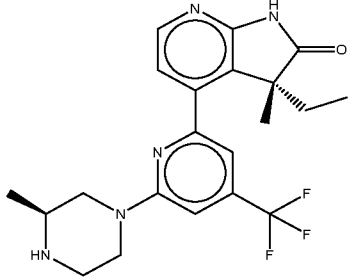
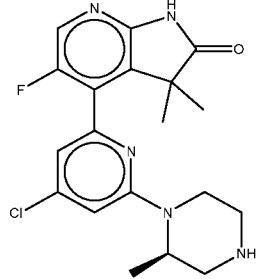
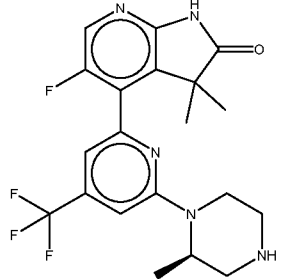
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
139		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	388; 389,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,50 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,47 (br d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,34 (br d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,84 (t, J = 7,4 Гц, 3H)
140		«Пиридин»	372; 373,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,13 (s, 1H), 9,42 (br d, J = 9,05 Гц, 1H), 8,98 (br d, J = 9,05 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,72 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (d, J = 5,70 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,28 (br d, J = 13,45 Гц, 1H), 3,12-3,32 (m, 4H), 2,92-3,02 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,85 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,11 Гц, 6H)
141		«Пиридин»	406,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 8,85-9,36 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,23-3,38 (m, 3H), 3,08 (br dd, J = 14,2, 10,6 Гц, 2H), 1,27 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 14,4 Гц, 6H)

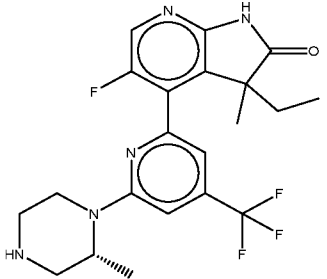
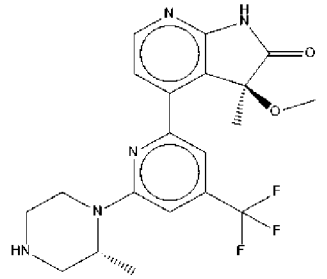
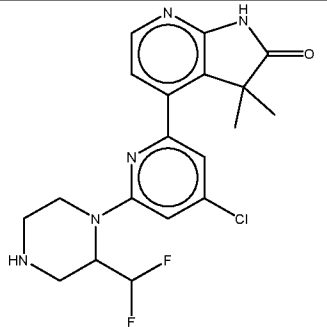
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
142		«Пиридин»	420,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,16 (s, 1H), 9,20-9,27 (m, 1H), 9,16 (br d, J = 9,98 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 4,42-4,55 (m, 2H), 3,26-3,41 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 6H), 0,97 (t, J = 7,56 Гц, 3H)
143		«Пиридин»	402,0; 403,9	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,85 - 9,60 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,34, 1,32 Гц, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,34 - 4,56 (m, 2 H), 3,24 - 3,37 (m, 2 H), 3,11 - 3,20 (m, 1 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 1,81 (m, J = 7,60 Гц, 2 H), 1,59 - 1,72 (m, 2 H), 1,01 (q, J = 7,63 Гц, 3 H), 0,37 (td, J = 7,48, 1,32 Гц, 3 H)
144		«Пиридин»	420	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,19 (s, 1H), 9,40 (br d, J = 10,52 Гц, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,16 (dd, J = 0,86, 5,26 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 4,40 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (t, J = 4,82 Гц, 1H), 4,87 (br d, J = 5,87 Гц, 1H), 4,36 (br d, J = 12,72 Гц, 1H), 3,24-3,36 (m, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,09 Гц, 3H), 1,16 (d, J = 3,91 Гц, 3H), 0,49 (dt, J = 4,40, 7,34 Гц, 3H)

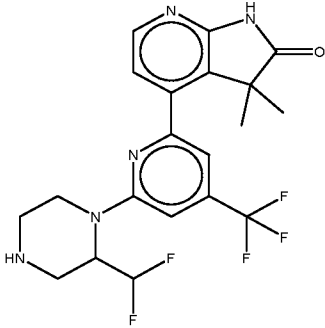
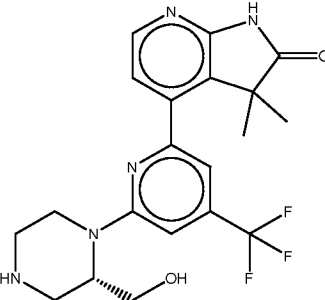
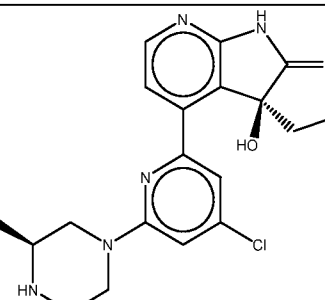
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
145		«Пиридин»	386	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 9,01-9,34 (m, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,32-4,47 (m, 2H), 2,91-3,38 (m, 5H), 1,49-1,81 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 6H), 0,97 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
146		«Пиридин»	386; 387,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 11,17 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 3,42 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 3,79, 5,26 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,27 (br d, J = 13,69 Гц, 1H), 2,88-3,35 (m, 5H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,16-1,28 (m, 6H), 0,48 (dt, J = 3,42, 7,21 Гц, 3H)
147		«Пиридин»	386; 388	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,35 (br d, J = 9,68 Гц, 1H), 9,18 (br d, J = 9,39 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,32 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 4,31-4,40 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 3H), 2,97-3,09 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 1,98, 6,53 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,60 Гц, 3H), 0,49 (dt, J = 2,57, 7,37 Гц, 3H)

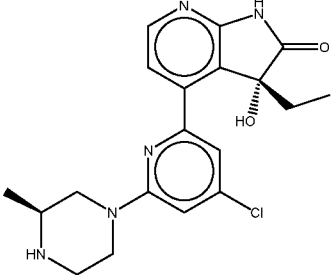
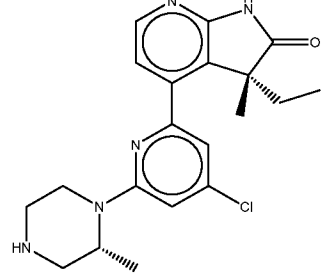
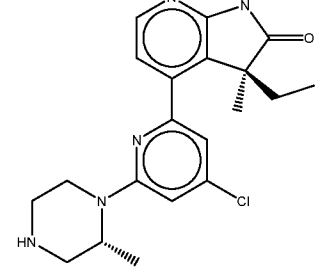
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
148		«Пиридин»	366,1	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,12 (br d, J = 9,24 Гц, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,13 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,56, 8,29 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,05, 8,66 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 1,54, 7,12 Гц, 1H), 4,34-4,48 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 2,88-3,24 (m, 5H), 1,55-1,71 (m, 4H), 1,18 (d, J = 5,58 Гц, 3H), 0,97 (dt, J = 5,50, 7,52 Гц, 3H), 0,47 (dt, J = 1,98, 7,37 Гц, 3H)
149		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	406	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) Shift 11,10 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,58 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,65-3,79 (m, 6H), 2,51-2,57 (m, 1H), 1,67-2,18 (m, 1H), 1,51 (d, J = 8,51 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H)
150		«Пиридин»	404	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 3,65-3,78 (m, 6H), 2,51-2,58 (m, 1H), 1,52 (d, J = 8,66 Гц, 1H), 1,21-1,27 (s, 6H), 1,07-1,62 (br s, 1H)

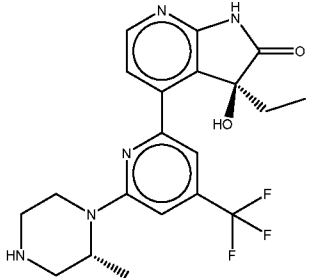
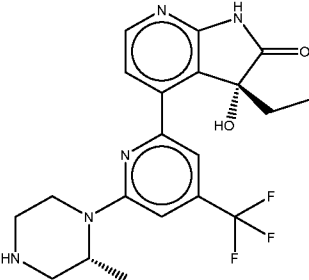
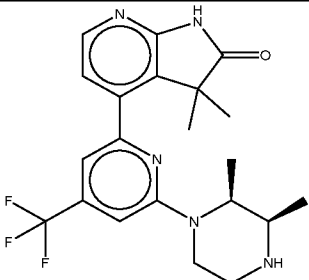
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
151		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 2)	402,0; 403,9	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 9,12 - 11,20 (m, 1 H), 8,36 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,48 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 7,14 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 4,21 - 4,42 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,05 - 3,10 (m, 1 H), 2,93 (td, J = 12,1, 3,2 Гц, 1 H), 2,73 - 2,79 (m, 1 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 2,68 - 2,25 (br s, 1 H), 1,40 - 1,57 (m, 5 H), 1,05 (t, J = 7,6 Гц, 3 H)
152		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 2)	402,0; 403,9	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 8,24 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 4,14 - 4,33 (m, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 2,93 - 2,99 (m, 2 H), 2,79 (td, J = 12,0, 3,2 Гц, 1 H), 2,66 (td, J = 11,7, 3,1 Гц, 1 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 1,27 - 1,48 (m, 6 H), 0,92 (t, J = 7,6 Гц, 3 H)
153		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из МеЕт изомера 1)	420,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,26 (br dd, J = 13,94, 16,58 Гц, 2H), 2,99 (br d, J = 12,03 Гц, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 2H), 1,51-1,77 (m, 3H), 1,11-1,19 (m, 4H), 1,01-1,05 (m, 3H), 0,48 (t, J = 7,34 Гц, 2H), 0,41-0,56 (m, 1H)

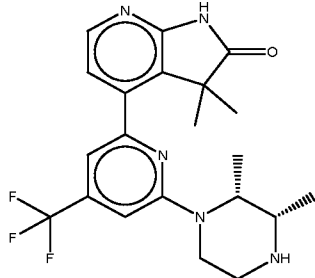
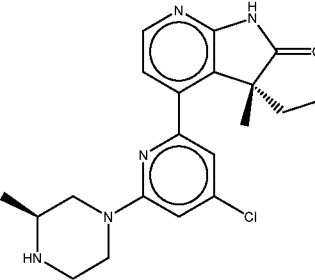
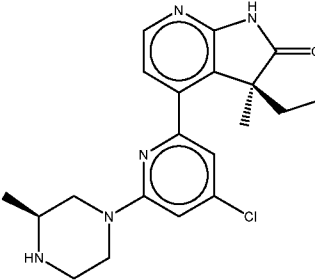
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
154		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)	420,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,25 (br d, J = 11,59 Гц, 1H), 4,20 (br d, J = 12,47 Гц, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,82 (dt, J = 3,08, 12,10 Гц, 1H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 2H), 1,09-1,19 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,31 Гц, 3H), 0,49 (t, J = 7,34 Гц, 3H)
155		«Пиридин»	390,3; 392,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D ₆ , 300 К) δ (м. д.) = 11,21 (s, 1H), 9,30 (br d, J = 10,5 Гц, 1H), 8,98 - 8,70 (m, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,02 - 4,64 (m, 1H), 4,27 (br d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,32 - 3,11 (m, 4H), 2,99 (br d, J = 11,7 Гц, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)
156		«Пиридин»	424,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D ₆ , 300 К) δ (м. д.) = 11,24 (s, 1H), 9,48 - 9,13 (m, 1H), 9,03 - 8,69 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,93 - 4,78 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,29 - 2,93 (m, 5H), 1,25 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 3,7 Гц, 6H)

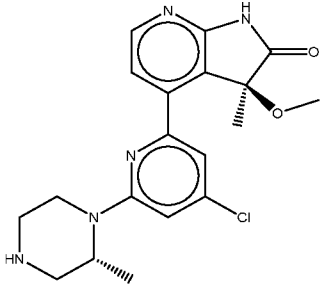
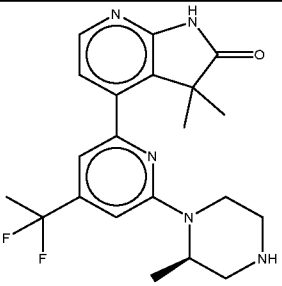
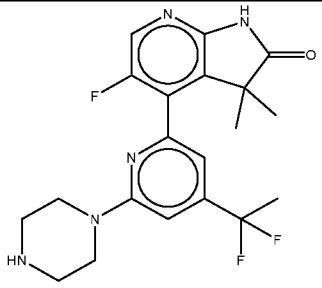
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
157		«Пиридин»	438,3	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,82 – 8,55 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 1H), 4,99 – 4,73 (m, 1H), 4,48 – 4,23 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 4H), 3,09 – 2,92 (m, 1H), 1,73 – 1,54 (m, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,66 – 0,24 (m, 3H)
158		«Пиридин» (с использованием соединения П', полученного из ОНМе изомера 1)	422,1	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- D_6 , 300 К) δ (м. д.) = 11,15 (s, 1H), 9,85 - 8,38 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,14 (br t, J = 5,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 1H), 4,49 (br d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 2H), 3,48 (br d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,32 (br s, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,08 - 2,91 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H)
159		«Пиридин»	408, 410	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 9,07-9,70 (m, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,68 (td, J = 55,0, 5,8 Гц, 1H), 5,07-5,21 (m, 1H), 4,46 (br d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,32-3,53 (m, 4H), 2,98-3,09 (m, 1H), 1,15-1,22 (m, 6H)

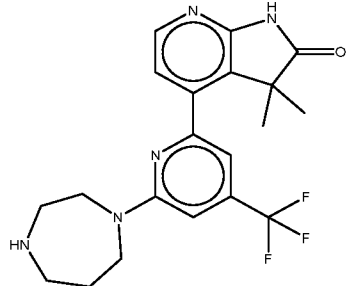
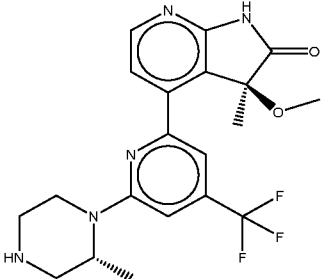
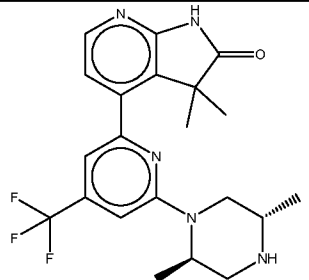
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
160		«Пиридин»	442,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,17 (s, 1H), 9,00-9,61 (m, 2H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,65 (td, J = 55,0, 5,4 Гц, 1H), 5,15-5,33 (m, 1H), 4,47-4,66 (m, 1H), 3,77-3,79 (m, 1H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,31-3,52 (m, 3H), 3,00-3,15 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)
161		«Пиридин»	422,4	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D6, 300 К) δ (м. д.) = 11,15 (s, 1H), 9,81 - 8,21 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,28 - 4,97 (m, 1H), 4,66 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,48 (br d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,85 - 3,60 (m, 2H), 3,47 (br d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,33 (br d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,16 (dd, J = 4,9, 13,0 Гц, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H)
162		«Пиридин» (с использованием рацемической смеси и хирального разделения способом А, OHEt изомер 1)	388,1; 399,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D6, 300 К) δ (м. д.) = 11,27 - 10,86 (m, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,16 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,94 (br d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,82 - 2,61 (m, 3H), 2,43 (dd, J = 10,5, 12,5 Гц, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,4 Гц, 4H), 0,39 (t, J = 7,5 Гц, 3H)

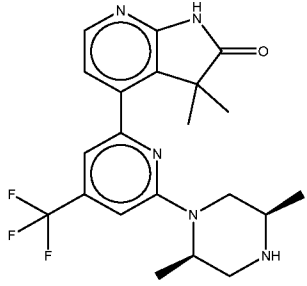
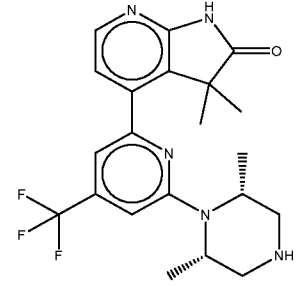
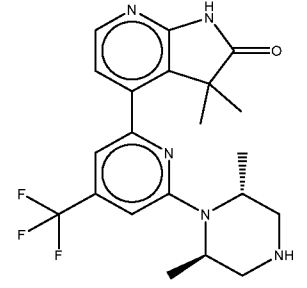
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
163		«Пиридин» (с использованием рацемической смеси и хирального разделения способом А, ОНЕТ изомер 2)	388,1; 399,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D ₆ , 300 К) δ (м. д.) = 11,34 - 10,88 (m, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 10,4, 12,3 Гц, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,19 (br d, J = 5,9 Гц, 1H), 1,02 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,39 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
164		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2)	386,3; 388,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (br s, 1 H), 8,12 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 6,69 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 4,37 - 4,45 (m, 1 H), 3,89 - 3,96 (m, 1 H), 3,26 - 3,29 (m, 1 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 2,73 - 2,84 (m, 2 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 1,52 - 1,76 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H), 1,14 (d, J = 6,75 Гц, 3 H), 0,47 (t, J = 7,34 Гц, 3 H)
165		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)	386,3; 388,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,21 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,89 - 6,92 (m, 1 H), 6,87 - 6,89 (m, 1 H), 6,68 - 6,70 (m, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 2,73 - 2,86 (m, 2 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,55 - 1,81 (m, 2 H), 1,18 (s, 3 H), 1,14 (d, J = 6,75 Гц, 3 H), 0,45 - 0,50 (m, 3 H)

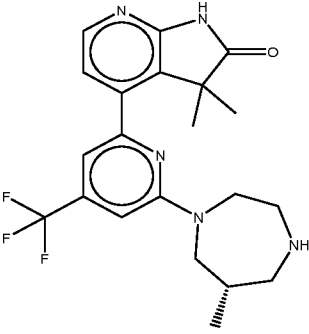
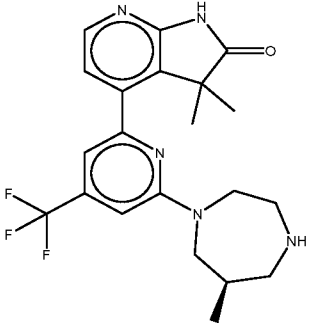
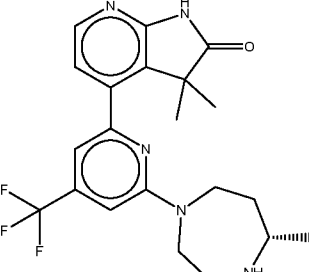
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
166		«Пиридин» (с использованием рацемической смеси и хирального разделения способом В, ОНЕт изомер 1)	422,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,05 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,45 - 4,59 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 1 H), 3,31 - 3,33 (m, 1 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 2 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,86 (m, 2 H), 1,14 (d, J = 6,60 Гц, 3 H), 0,37 (t, J = 7,48 Гц, 3 H)
167		«Пиридин» (с использованием рацемической смеси и хирального разделения способом В, ОНЕт изомер 2)	422,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,10 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,47 - 4,60 (m, 1 H), 3,94 - 4,09 (m, 1 H), 2,93 - 3,07 (m, 2 H), 2,77 - 2,85 (m, 2 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 1,20 (d, J = 6,60 Гц, 3 H), 0,37 (t, J = 7,56 Гц, 3 H)
168		«Пиридин»	420,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,35 - 8,02 (m, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 1 H), 6,95 (s, 2 H), 4,53 - 4,78 (m, 1 H), 4,15 - 4,33 (m, 1 H), 3,17 - 3,24 (m, 1 H), 3,11 - 3,17 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 1 H), 2,79 - 2,95 (m, 1 H), 1,17 - 1,21 (m, 6 H), 1,07 - 1,14 (m, 6 H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
169		«Пиридин»	420,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,34 - 8,01 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,41 - 4,62 (m, 1 H), 3,99 - 4,26 (m, 1 H), 2,70 - 3,12 (m, 4 H), 1,18 (d, J = 13,94 Гц, 6 H), 1,03 - 1,07 (m, 6 H)
170		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2)	386,1; 388,0	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,05 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 6,69 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 2 H), 3,66 - 3,90 (m, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 2 H), 2,40 (dd, J = 12,40, 10,34 Гц, 1 H), 1,61 - 1,74 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H), 0,99 (d, J = 6,16 Гц, 3 H), 0,49 (t, J = 7,34 Гц, 3 H)
171		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)	386,1; 388,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 5,28 Гц, 1 H), 6,95 - 6,98 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 5,28 Гц, 1 H), 6,70 (d, J = 1,32 Гц, 1 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 2,58 - 2,93 (m, 4 H), 2,36 - 2,43 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,18 (s, 3 H), 0,98 (d, J = 6,46 Гц, 3 H), 0,48 (t, J = 7,48 Гц, 3 H)

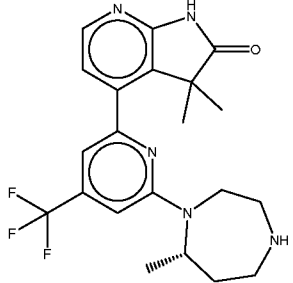
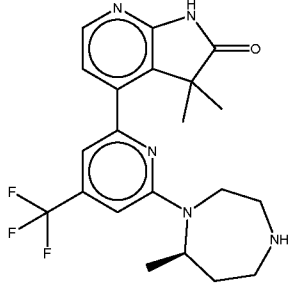
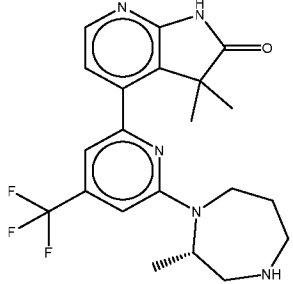
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
172		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	388,3; 390,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,41 (s, 1H), 9,43 (br d, J = 10,3 Гц, 1H), 8,99 (br d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,34-7,55 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 4,82-4,98 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 3,09-3,36 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
173		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	402,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 9,24-9,53 (m, 1H), 8,78-9,08 (m, 1H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,77-4,91 (m, 1H), 4,33 (br d, J = 15,2 Гц, 1H), 2,88-3,36 (m, 5H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,26 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 9,3 Гц, 6H)
174		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	406,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,20 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 8,18 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,76-3,86 (m, 4H), 3,36-3,38 (m, 1H), 3,18 (br s, 4H), 1,98 (t, J = 19,2 Гц, 3H), 1,11 (s, 6H)

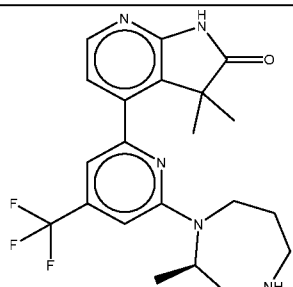
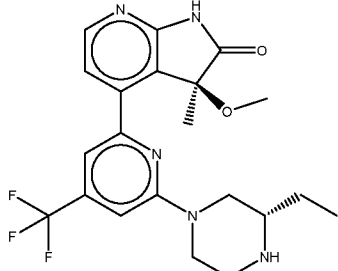
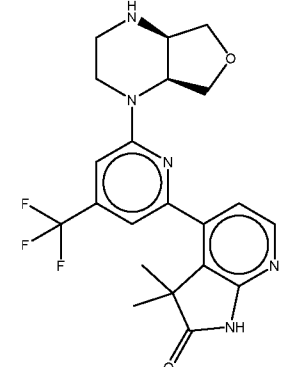
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
175		«Пиридин»	406,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,15 (s, 1H), 9,01 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,12-3,29 (m, 4H), 2,07 (dt, J = 10,7, 5,5 Гц, 2H), 1,12-1,30 (m, 6H)
176		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	422	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12-11,63 (m, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,47-4,66 (m, 1H), 4,13 (br d, J = 13,0 Гц, 1H), 2,74-3,09 (m, 8H), 2,55-2,66 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Гц, 3H)
177		«Пиридин»	420,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,92-9,34 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,73-4,86 (m, 1H), 4,24 (br d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,32-3,49 (m, 2H), 3,10 (br dd, J = 13,2, 2,0 Гц, 1H), 1,25-1,30 (m, 6H), 1,10-1,22 (m, 6H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
178		«Пиридин»	420,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 9,63 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,83 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,41 (br d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,17-3,32 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 14,1, 11,9 Гц, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,27 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,15-1,22 (m, 6H)
179		«Пиридин»	420,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,17 (s, 1 H), 8,87 - 9,94 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 4,65 - 4,85 (m, 2 H), 3,11 - 3,33 (m, 4 H), 1,27 - 1,34 (m, 6 H), 1,17 (s, 6 H)
180		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 12,3, 3,8 Гц, 2H), 2,69 (dd, J = 12,3, 4,4 Гц, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
181		«Пиридин»	420,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (br s, 1 H), 8,13 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 5,38 Гц, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 4,03 (br d, J = 9,29 Гц, 2 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,76 - 2,86 (m, 1 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 1,81 - 2,03 (m, 1 H), 1,17 - 1,26 (m, 6 H), 0,74 - 0,90 (m, 3 H)
182		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,11 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 0,00 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 6,90 - 6,93 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,03 (br dd, J = 10,27, 2,20 Гц, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,27 - 3,30 (m, 1 H), 3,06 - 3,14 (m, 1 H), 2,78 - 2,95 (m, 2 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,40 - 2,46 (m, 1 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 1,21 (s, 6 H), 0,84 (d, J = 6,85 Гц, 3 H)
183		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (br s, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,4 Гц, 3H)

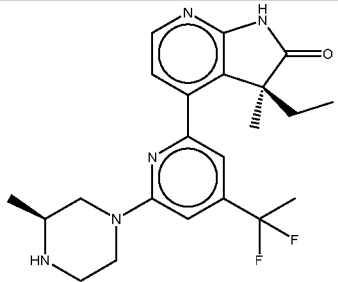
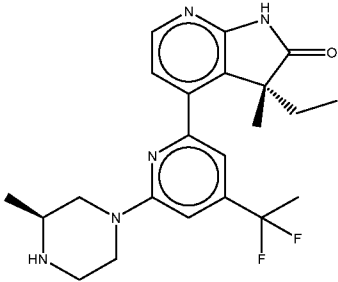
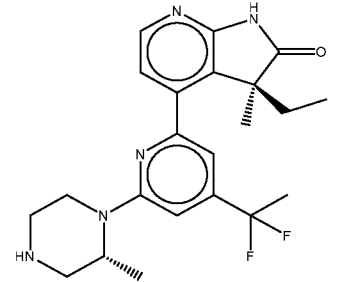
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
184		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,16 – 9,15 (m, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,08 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 1H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,99 (d, J = 6,3 Гц, 3H)
185		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,16 (s, 1 H), 8,79 - 9,35 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,07 - 7,11 (m, 1 H), 6,94 - 6,96 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 4,21 (m, J = 1,50 Гц, 1 H), 4,00 (m, J = 6,60 Гц, 1 H), 3,44 - 3,61 (m, 3 H), 3,27 - 3,37 (m, 1 H), 2,98 (m, J = 13,40, 5,10 Гц, 1 H), 2,05 - 2,20 (m, 2 H), 1,25 (d, J = 6,60 Гц, 3 H), 1,20 (s, 6 H)
186		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,16 (s, 1 H), 8,60 - 9,37 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 1 H), 6,94 - 6,97 (m, 1 H), 6,91 - 6,94 (m, 1 H), 4,22 - 4,26 (m, 1 H), 3,96 - 4,01 (m, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 2 H), 2,93 - 3,38 (m, 2 H), 2,00 - 2,21 (m, 2 H), 1,23 - 1,27 (m, 3 H), 1,20 (s, 6 H)

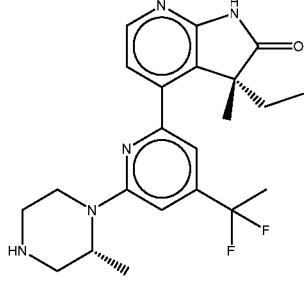
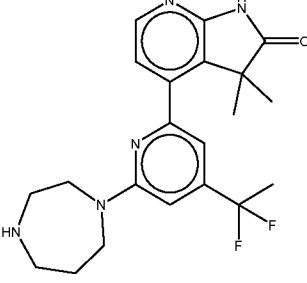
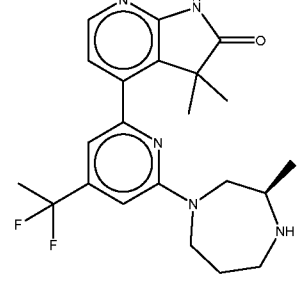
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
187		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,72-9,03 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,34-4,60 (m, 1H), 4,17-4,33 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 3,29-3,54 (m, 3H), 2,81-2,97 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,00 (dt, J = 16,1, 10,8 Гц, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,1 Гц, 3H)
188		«Пиридин»	420	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 8,59 - 9,16 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 4,09 - 4,72 (m, 2 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,26 - 3,40 (m, 2 H), 2,78 - 3,00 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,01 (br d, J = 16,4 Гц, 1 H), 1,20 (d, J = 15,6 Гц, 6 H), 1,12 (d, J = 6,2 Гц, 3 H)
189		«Пиридин»	420,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,83-4,75 (m, 2H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,21 (br dd, J = 5,99, 14,31 Гц, 2H), 2,96 (br d, J = 12,23 Гц, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 6H), 0,96-1,06 (m, 3H)

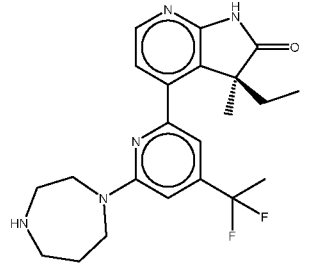
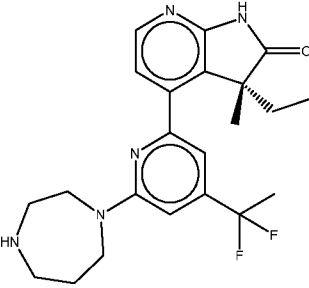
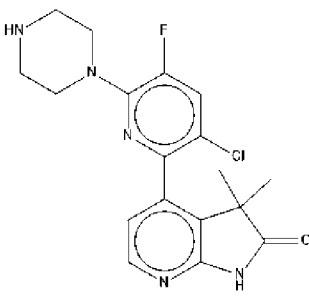
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
190		«Пиридин»	420,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,32 (br d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,67 – 8,28 (m, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 3,95 (m, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,36 – 3,10 (m, 2H), 3,03 – 2,86 (m, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Гц, 3H)
191		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	436,4	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11-11,59 (m, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,21-4,39 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,81-3,00 (m, 2H), 2,66 (td, J = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 2,50 (dt, J = 3,7, 1,8 Гц, 2H), 1,26-1,52 (m, 5H), 0,94 (t, J = 7,6 Гц, 3H) (без NH пиперазина)
192		«Пиридин»	434,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,38-9,01 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,04-5,17 (m, 1H), 4,26 (br d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,83 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,26 (br d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,18 (br d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
193		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	418,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,40 (s, 1H), 9,24-9,58 (m, 1H), 8,92 (br d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,89-4,99 (m, 1H), 4,47 (br d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,13-3,38 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,95-3,04 (m, 1H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,1 Гц, 3H)
194		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	402,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,30 – 8,97 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,42 (br d, J = 14,1 Гц, 2H), 3,73 – 3,71 (m, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 3,27 – 3,01 (m, 3H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
195		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	416,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,08 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,91-4,05 (m, 1H), 2,93 (br t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,09-2,46 (m, 1H), 1,98 (t, J = 19,2 Гц, 3H), 1,16-1,24 (m, 6H), 1,00 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
196		«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	416,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,08 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,88-4,05 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,06-2,32 (m, 1H), 1,98 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,20 (d, J = 12,2 Гц, 6H), 1,00 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 3H)
197		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)	420,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-D ₆ , 300 К) δ (м. д.) = 11,20 (s, 1H), 9,50 - 9,20 (m, 1H), 9,08 - 8,72 (m, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,96 - 4,78 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 3,37 - 3,13 (m, 4H), 2,99 (br d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,68 (dd, J = 7,3, 13,4 Гц, 1H), 1,43 (dd, J = 7,5, 13,6 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,48 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
198		«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2)	420,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,46 (br d, J = 10,3 Гц, 1H), 9,01 (br d, J = 10,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,35 (br d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,35 - 2,93 (m, 6H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,49 (t, J = 7,3 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
199		<p>«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	416,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,16 (br d, J = 10,5 Гц, 1H), 9,03 – 8,81 (m, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,41 (br d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,43 – 2,95 (m, 5H), 1,99 (t, J = 19,2 Гц, 3H), 1,74 – 1,47 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,49 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
200		<p>«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	416,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,17 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,40 (br d, J = 13,7 Гц, 2H), 4,02 (br s, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,68 (dd, J = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,53 (dd, J = 13,2, 7,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,49 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
201		<p>«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	416,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,59 – 8,74 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,92 – 4,73 (m, 1H), 4,32 (br d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,36 – 3,11 (m, 4H), 2,97 (br d, J = 11,5 Гц, 1H), 1,99 (t, J = 19,2 Гц, 3H), 1,74 – 1,36 (m, 2H), 1,25 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,47 (t, J = 7,5 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
202		<p>«Пиридин» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	416,1	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , 300К) δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 9,35 (br d, J = 11,0 Гц, 1 H), 8,71 - 9,00 (m, 1 H), 8,15 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,78 - 4,88 (m, 1 H), 4,31 (br d, J = 13,4 Гц, 1 H), 3,12 - 3,36 (m, 4 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3 H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 0,48 (t, J = 7,3 Гц, 3 H)
203		<p>«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	402,3	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,02 (br s, 2H), 8,13 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,21 (s, 6H)
204		<p>«Пиридин» (с использованием «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)</p>	416,3	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,48 - 8,81 (m, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,01 - 3,64 (m, 1H), 3,62 - 3,40 (m, 3H), 3,33 (dt, J = 9,1, 4,7 Гц, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,28 - 1,14 (m, 9H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
205		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из MeEt изомера 1 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	416,3	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,25 – 8,68 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 1H), 3,96 (br t, J = 4,3 Гц, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 4H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,77 – 1,49 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,48 (s, 3H)
206		«Пиридин» (с использованием соединения II' , полученного из MeEt изомера 2 и «Определенного пиридина 1» в качестве соединения II)	416,4	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,05 (br s, 2H), 8,14 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,15 – 3,57 (m, 4H), 3,28 – 3,10 (m, 4H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 1,99 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,81 – 1,46 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,48 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
207		«Пиридин»	376,3	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,71 – 8,96 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,73 – 3,54 (m, 4H), 3,22 – 3,16 (m, 4H), 1,16 (br s, 6H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
208		«Пиридин»	373,9; 375,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,00-9,65 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,2, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,36-4,52 (m, 2H), 2,93-3,42 (m, 5H), 1,28-1,32 (m, 6H)

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему раскрытию.

Активность РКС-тета, пролекарства и метаболиты соединений

РКС-тета селективно экспрессируется Т-лимфоцитами и играет важную роль в запускаемой Т-клеточным рецептором (TCR) активации зрелых Т-клеток и последующем высвобождении цитокинов, таких как IL-2, и пролиферации Т-клеток (Isakov and Altman, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, 20, 761-94). Поэтому, снижение уровней IL-2 служит признаком целевого ответа, который мог бы обеспечивать лечение описанных в настоящем документе заболеваний и нарушений, таких как аутоиммунное и онкологическое заболевание.

По причине ее вовлеченности в активации Т-клеток, селективное ингибирование РКС-тета может ослаблять причиняющее вред воспаление, опосредованное Th17 клетками (опосредует аутоиммунные заболевания) или Th2 клетками (вызывает аллергии) (Madouri et al, *Journal of Allergy и Clinical Immunology*. 139 (5): 2007, pp 1650–1666) без снижения способности Т-клеток избавляться от инфицированных вирусами клеток. Ингибиторы могли бы применяться при опосредованных Т-клетками адаптивных иммунных ответах. Ингибирование РКС-тета оказывает негативное регуляторное воздействие на факторы транскрипции (NF-κB, NF-AT) и приводит к сниженной продукции IL-2. Было отмечено, что животные без РКС-тета устойчивы к некоторым аутоиммунным заболеваниям (Zanin-Zhorov et al., *Trends in Immunology*. 2011, 32(8): 358–363). Поэтому, РКС-тета представляет собой интересную мишень для потенциальных способов терапии злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний.

Исследования на дефицитных по РКС-тета мышах продемонстрировали, что тогда как противовирусные ответы независимы от активности РКС-тета, Т-клеточные ответы, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, являются РКС-тета-зависимыми (Jimenez et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56(5) pp 1799-1810). Поэтому считается, что эффективное и селективное ингибирование РКС-тета блокирует аутоиммунные Т-клеточные ответы без ущерба антивирусному иммунитету. Тем не менее, сходство изоформ РКС, в частности РКС-дельта, и селективность в сравнении с другими протеинкиназами является стимулом для разработки пригодного для клинического применения ингибитора РКС.

С целью снятия подобных вопросов, в аспектах и вариантах осуществления соединения (или «действующие вещества») согласно настоящему раскрытию могут предпочтительно обеспечивать эффективное и селективное (более чем с 5-кратной, предпочтительно более чем с 20-кратной, селективностью по результатам оценки соответствующего параметра, такого как pIC_{50} , в соответствующем методе анализа)

ингибирование РКС-тета относительно других изоформ РКС, таких как РКС-дельта, и других киназ.

Действующие вещества или соединения согласно настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде пролекарств соединений согласно настоящему изобретению.

Термин «действующее вещество» обычно используется для обозначения соединения согласно настоящему изобретению, которое характеризуется ингибирующей активностью в отношении РКС-тета; в особенности в физиологических условиях. Тем не менее, действующее вещество часто бывает трудно вводить или доставлять в соответствующий физиологический сайт, например, по причине растворимости, периода полураспада или многих других химических или биологических причин. Поэтому, для преодоления физико-химических, биологических или других барьеров эффективности и/или токсичности лекарственного средства известно применение «пролекарств» действующего вещества.

Действующее вещество может быть сформировано из соединения или пролекарства согласно настоящему изобретению путем метаболизма лекарства *in vivo* и/или путем химического или ферментативного расщепления пролекарства *in vivo*. Обычно, пролекарство может представлять собой фармакологически неактивное соединение, которое требует химической или ферментативной трансформации, чтобы стать эффективным действующим веществом внутри организма, в котором оно, как предусмотрено, характеризуется своим терапевтическим эффектом. С другой стороны, поскольку согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство может обладать очень близким структурным сходством с действующим веществом, в некоторых таких вариантах осуществления пролекарство также может характеризоваться активностью в отношении мишени РКС-тета. В частности, это может происходить в том случае, когда действующее вещество образуется из пролекарства соединения согласно настоящему изобретению путем метаболизма или незначительной химической трансформации, так что метаболит тесно связан с исходным соединением/пролекарством. Соответственно, пролекарства согласно настоящему изобретению могут быть активными ингибиторами РКС-тета. Однако подходяще, такие пролекарства могут характеризоваться более низкой ингибирующей активностью в отношении РКС-тета, чем лекарственное средство/действующее вещество, которое получено из пролекарства согласно настоящему изобретению.

С другой стороны, если терапевтический эффект обусловлен высвобождением действующего вещества из более крупного химического компонента, то потенциально активное вещество/соединение/лекарственное средство могут иметь значительные структурные различия по сравнению с пролекарством, из которого оно было получено. В

таких случаях пролекарство может эффективно «маскировать» форму(ы) действующего вещества, и в таких случаях пролекарство может быть полностью (или по существу) неактивным в физиологических условиях.

Лекарственные формы, медикаменты и фармацевтические препараты

Соединения, молекулы или вещества согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения (например, излечения, облегчения или предупреждения) одного или нескольких заболеваний, инфекций или нарушений. Поэтому, в соответствии с настоящим раскрытием соединения и молекулы могут быть выпускаются в виде лекарственных средств или могут быть заключены или включены в состав фармацевтических композиций.

Молекулы, соединения и композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться любым удобным путем, например, способы введения включают в себя внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный, пероральный, сублингвальный, интраназальный, интравагинальный, чрескожный, ректальный, путем ингаляции или местно на кожу. Также известно, что системы доставки включают в себя, например, заключение в липосомы, микрогели, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т.д. Также предполагается применение любой другой подходящей системы доставки, известной в данной области техники. Введение может быть системным или местным. Способ введения может быть оставлен на усмотрение практикующего врача.

Вводимая дозировка, безусловно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические свойства конкретного действующего вещества; выбранный способ и путь введения; возраст, состояние здоровья и вес реципиента; характер подлежащего лечению заболевания или нарушения; степень выраженности симптомов; любые одновременные или сопутствующие виды лечения; частота лечения; и желаемый эффект. В общем, можно ожидать, что суточная доза действующего вещества составляет приблизительно от 0,001 приблизительно до 1000 мг/кг массы тела. Для некоторых применений дозировка может подходяще находиться в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 100 мг/кг; приблизительно от 0,1 приблизительно до 25 мг/кг или приблизительно от 0,5 до 10 мг/кг.

В зависимости от известных факторов, таких как факторы, отмеченные выше, необходимая доза действующего вещества может вводиться в виде разовой суточной дозы, или общая суточная доза может вводиться в виде разделенных доз, например, два, три или четыре раза в сутки. Подходяще, режим терапевтического лечения согласно настоящему

раскрытию разработан для разовой суточной дозы или для суточной дозы, разделенной на две дозы.

Подходящие для введения лекарственные формы фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, могут содержать приблизительно от 1 мг приблизительно до 2000 мг действующего ингредиента на единицу. Обычно суточная доза соединений может составлять по меньшей мере приблизительно 10 мг и как максимум приблизительно 1500 мг на дозу для человека; например, приблизительно от 25 до 1250 мг или подходяще приблизительно от 50 до 1000 мг. Обычно, суточная дозировка соединений может составлять как максимум приблизительно 1000 мг. В таких композициях соединение согласно изобретению обычно присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,5-95% по массе в расчете на общую массу композиции.

Подразумевается, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» описывает количество соединения или композиции согласно настоящему изобретению, которое эффективно при излечении, ингибировании, облегчении, уменьшении или предупреждении побочных эффектов заболеваний или нарушений, подлежащих лечению, или количество, необходимое для достижения физиологического или биохимически определяемого эффекта. Поэтому, в эффективном количестве соединение или вещество способны оказывать желаемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или предупреждающий эффект в отношении заболевания или нарушения. Полезно, что эффективное количество соединения или композиции согласно настоящему изобретению может оказывать эффект ингибирования РКС-тета. Заболевания или нарушения, при которых может быть полезно ингибирование РКС-тета, включают в себя, например, аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, рак и/или онкологические заболевания, такие как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена и системную красную волчанку или васкулитные состояния, злокачественную опухоль гемопоэтического происхождения или солидные опухоли, включая хронический миелолейкоз, миелолейкоз, неходжкинскую лимфому и другие В-клеточные лимфомы.

Для терапевтических применений эффективное количество или терапевтически эффективное количество соединения/действующего вещества согласно настоящему изобретению может составлять в крови субъекта по меньшей мере приблизительно 50 нМ или по меньшей мере приблизительно 100 нМ; обычно по меньшей мере приблизительно 200 нМ или по меньшей мере приблизительно 300 нМ. Эффективное количество или терапевтически эффективное количество может составлять в крови субъекта как максимум приблизительно 5 мкМ, как максимум приблизительно 3 мкМ, подходяще как максимум

приблизительно 2 мкМ и обычно как максимум приблизительно 1 мкМ. Например, терапевтически эффективное количество может составлять как максимум приблизительно 500 нМ, например, приблизительно от 100 до 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления количество терапевтического соединения измеряют в сыворотке субъекта, а потому вышеуказанные концентрации в сыворотке могут быть применимы к концентрации соединений согласно настоящему изобретению.

При введении субъекту соединение согласно настоящему раскрытию подходяще вводить в качестве компонента композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду. Один или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых носителей (таких как разбавители, адъюванты, вспомогательные вещества или несущие среды) могут быть объединены с соединением согласно настоящему раскрытию в фармацевтической композиции. Подходящие фармацевтические носители описаны в документе E.W. Martin, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*. Фармацевтические составы и композиции согласно настоящему раскрытию составлены в соответствии с нормативными стандартами и в соответствии с выбранным путем введения.

Приемлемые фармацевтические несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло, и т. п. Фармацевтическими несущими средами могут являться физиологический раствор, камедь акации, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины, и т. п. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и окрашивающие вещества. При введении субъекту фармацевтически приемлемые несущие среды обычно являются стерильными. Вода является подходящей несущей средой, когда соединение подлежит вводить внутривенно. В качестве жидких несущих сред также можно использовать солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические несущие среды также включают в себя вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, обезжиренное сухое молоко, глицерин, пропилен, глицерин, вода, этанол и т. п. При желании, композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных агентов.

Лекарственные средства и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсии, таблеток, пилюль, гранул, порошков, гелей, капсул (например, капсул, содержащих жидкости или порошки), составов с модифицированным высвобождением (таких как составы с медленным или замедленным высвобождением), суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, **суспензий** или любых других форм, подходящих для применения. Другие примеры подходящих фармацевтических несущих сред описаны в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, см., например, стр. 1447-1676.

Подходяще, терапевтические композиции или лекарственные средства согласно настоящему изобретению составляются в соответствии с рутинными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для перорального введения (более подходяще для человека). Композиции для пероральной доставки могут находиться в форме, например, таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Таким образом, согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемая несущая среда представляет собой капсулу, таблетку или пилюлю.

Перорально вводимые композиции могут содержать одно или несколько средств, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как мята перечная, масло грушанки или вишня; красители; и консерванты для получения фармацевтически привлекательного препарата. Если композиция находится в форме таблетки или пилюли, то композиции могут быть снабжены покрытием для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, чтобы обеспечить замедленное высвобождение действующего вещества в течение увеличенного периода времени. Мембраны с избирательной проницаемостью, окружающие осмотически активное ведущее соединение, также подходят для перорально вводимых композиций. В указанных дозированных формах жидкость из среды, окружающей капсулу, впитывается ведущим соединением, которое набухает, вытесняя вещество или композицию вещества через отверстие. Указанные лекарственные формы могут по существу обеспечивать профиль доставки нулевого порядка в отличие от пикообразных профилей у составов с немедленным высвобождением. Также можно использовать вещество-замедлитель, такое как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать в себя стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния, и т. д. Указанные носители предпочтительно характеризуются фармацевтической степенью чистоты. Для пероральных составов местом

высвобождения может являться желудок, тонкий кишечник (двенадцатиперстная кишка, тощая или подвздошная кишка) или толстый кишечник. Специалист в данной области техники способен приготовить составы, которые не растворяются в желудке, но высвобождают вещество в двенадцатиперстной кишке или в другом отделе кишечника. Подходяще, такое высвобождение позволит избежать вредного воздействия среды желудка либо путем защиты соединения (или композиции), либо путем высвобождения соединения (или композиции) за пределами среды желудка, например, в кишечнике. Для обеспечения полной устойчивости в желудке было бы необходимо покрытие, непроницаемое по меньшей мере до pH 5,0. Примерами наиболее распространенных инертных ингредиентов, которые используются в качестве энтеросолюбильных покрытий, являются тримеллитат-ацетат целлюлозы (САТ), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), НРМСР 50, НРМСР 55, поливинилацетатфталат (PVP), Eudragit L30D, Aquateric, ацетатфталат целлюлозы (САР), Eudragit L, Eudragit S и Shellac, которые могут использоваться в качестве смешанных пленок.

Хотя может быть выиграно предоставлять терапевтические композиции и/или соединения согласно настоящему раскрытию в форме, подходящей для перорального введения, например, для улучшения соблюдения пациентом режима лечения и для простоты введения, согласно некоторым вариантам осуществления соединения или композиции согласно настоящему раскрытию могут вызывать нежелательные побочные эффекты, такие как кишечное воспаление, которые могут привести к преждевременному прекращению терапевтического режима лечения. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления режим терапевтического лечения адаптирован с учетом «лечебных каникул», т. е. одного или нескольких дней без приема. Например, схемы лечения и способы терапии согласно настоящему раскрытию могут включать в себя повторяющийся процесс, включающий в себя введение терапевтической композиции или соединения в течение нескольких дней подряд, а затем перерыв в лечении на один или несколько дней подряд. Например, схема лечения согласно настоящему раскрытию может включать в себя повторяющийся цикл введения терапевтической композиции или соединения в течение от 1 до 49 дней подряд, от 2 до 42 дней, от 3 до 35 дней, от 4 до 28 дней, от 5 до 21 дней, от 6 до 14 дней или от 7 до 10 дней; а затем лечебный отпуск продолжительностью от 1 до 14 дней подряд, от 1 до 12 дней, от 1 до 10 дней или от 1 до 7 дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней).

Для способствования растворению терапевтического средства в водной среде, в качестве смачивающего агента может быть добавлено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества могут включать в себя анионные детергенты, такие как

лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты могут использоваться и включают в себя хлорид бензалкония или хлорид бензетония. Потенциальные неионогенные детергенты, которые могут быть включены в состав в качестве поверхностно-активных веществ, включают в себя: лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, полисорбат 20, 40, 60, 65 и 80, сложный эфир сахарозы и жирных кислот, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. В случае использования, указанные поверхностно-активные вещества могут присутствовать в составе соединения или производного либо по отдельности, либо в виде смеси в различных соотношениях.

Обычно композиции для внутривенного введения содержат стерильный изотонический водный буфер. При необходимости композиции также могут включать в себя солюбилизирующий агент.

Другим подходящим путем введения терапевтических композиций согласно настоящему раскрытию является пульмонарная или назальная доставка.

Для усиления поглощения клетками терапевтического средства согласно настоящему изобретению могут быть включены добавки, такие как жирные кислоты, олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота.

Терапевтические средства согласно настоящему изобретению также могут быть включены в композиции для местного нанесения на кожу субъекта.

Если настоящее изобретение предоставляет более одного действующего соединения/вещества для применения в комбинации, то как правило вещества могут быть составлены по отдельности или в единой дозированной форме, в зависимости от предписанного режима введения, наиболее подходящего для каждого из рассматриваемых веществ. Если терапевтические средства составлены по отдельности, то фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться в режиме лечения, предусматривающем одновременное, раздельное или последовательное введение с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. Другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) может(гут) содержать соединение согласно настоящему изобретению или терапевтическое средство, известное в данной области техники.

Соединения и/или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены и пригодны для введения в центральную нервную систему (ЦНС) и/или для преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Далее изобретение будет описано посредством последующих неограничивающих примеров.

Примеры

Материалы и методы

Подготовка образца: Порошковые вещества солибилизировали в DMSO-d₆, энергично перемешивали на вортексе до получения прозрачного раствора и для получения данных переносили в ампулу для ЯМР-спектроскопии.

ЯМР-спектроскопия:

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (600 МГц, 14,1 Т) Bruker Avance III (600 МГц для ¹H, 151 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм криодатчика CP-TCI ¹H,¹⁵N,¹³C для тройного ЯМР (Bruker Biospin, Germany).

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (500 МГц, 11,75 Т) Bruker Avance I (500 МГц для ¹H, 125 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм датчика Dual Resonance BBI (Bruker Biospin, Germany).

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (400 МГц, 9,4 Т) Bruker Avance NEO (400 МГц для ¹H, 100 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм датчика SEI (Bruker Biospin, Germany).

Все измерения, выполненные с целью интерпретации данных резонанса и установления структуры продуктов (1D ¹H, 2D ¹H-¹H-COSY, 2D ¹H-¹H-ROESY, 2D ¹H-¹³C-HSQC, 2D ¹H-¹³C-HMBC), проводили при 300 К. Химические сдвиги ¹H приводили в δ (м. д.) в виде s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (двойной дублет), m (мультиплет) или br s (уширенный синглет)

ЖХ/МС хроматография:

ЖХ/МС-хроматографию регистрировали с использованием следующих приборов:

- Waters HPLC: Alliance 2695, UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) ZQ2
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity PDA, MS: QDa
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity TUV, MS: QDa
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity PDA, MS: QDa, ELSD

Прибор тестировали с использованием колонки Gemini NX-C18 Phenomenex (30 × 2 мм) 3 мкм для Waters HPLC или колонки CSH C18 Waters (50 × 2,1 мм), 1,7 мкм для UPLC Waters. Для каждой из них использовалась следующая комбинация элюентов: H₂O + 0,05% TFA (об./ об.) и ACN + 0,035% TFA (об./ об.) и электрораспыление положительно заряженных ионов ES⁺ в качестве режима ионизации. УФ-детекцию проводили при 220 и 254 нм.

Температуры приведены в градусах Цельсия (°C). Реагенты, использованные в приведенных ниже примерах, могут быть приобретены из коммерческих источников или

могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ, как представлено в настоящем документе или способами, известными из уровня техники. Все соединения согласно настоящему изобретению синтезировали в соответствии с Примерами, описанными в настоящем документе. Развитие реакций, описанных в настоящем документе, в соответствующих случаях сопровождали проведением, например, LC, GC или TLC, и, как очевидно специалисту в данной области техники, продолжительность и температуру реакции могли быть скорректированы соответствующим образом.

Хиральная очистка:

Способ А:

Прибор: Waters Prep SFC80;

Неподвижная фаза: Chiralcel OJ-H 5 мкм, 250 × 21 мм

Подвижная фаза: CO₂/(EtOH + 0,5% IPAм) 80/20

Скорость потока: 50 мл/мин

УФ-детекция: λ = 210 нм

Температура: 40°C – Давление: 100 бар

Способ В:

Прибор: Waters Prep SFC80;

Неподвижная фаза: Chiralcel OJ-H 5 мкм, 250 × 20 мм

Подвижная фаза: CO₂/(EtOH + 0,5% IPAм) 70/30

Скорость потока: 50 мл/мин

УФ-детекция: λ = 210 нм

Температура: 40°C – Давление: 100 бар

Сокращения

В дополнение к приведенным выше определениям, в представленных выше схемах синтеза и представленных ниже Примерах использованы следующие сокращения. Если сокращение, использованное в настоящем документе, не определено, то оно характеризуется своим общепринятым значением:

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
BzBr	бензилбромид
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин

DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
Et	этил
EtI	этилйодид
EtOAc	этилацетат
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
ч	час
H ₂ O	вода
HCl	хлористоводородная кислота
KOAc	ацетат калия
KOtBu	<i>трет</i> -бутоксид калия
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
LiBH ₄	боргидрид лития
мин	минуты
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	метилйодид
MeO или OMe	метокси
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MS	масс-спектрометрия
NaBH ₃ CN	цианборгидрид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	<i>трет</i> -бутоксид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
nBuLi	<i>n</i> -бутиллитий
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NH ₄ Cl	хлорид аммония

NH_4HCO_2	формиат аммония
в т. н.	в течение ночи
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат палладия
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	гидроксид палладия
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Ph	фенил
Pyr	пиридин
к. т.	комнатная температура (18 – 22°C)
t-BuLi	<i>трет</i> -бутиллитий
t-BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Пример 1 – Пути химического синтеза

Остовы

Синтез диметил-содержащего остова

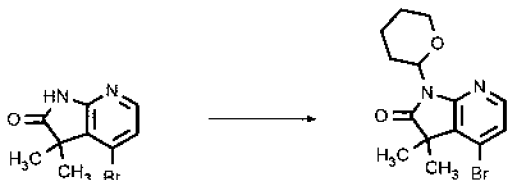
Синтез 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл к раствору 4-бром-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 8,92 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (44 мл, 0,2н) при -78°C через капельную воронку по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (33 мл, 33,4 ммоль, 3,8 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли йодметан (1,4 мл, 22,3 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции

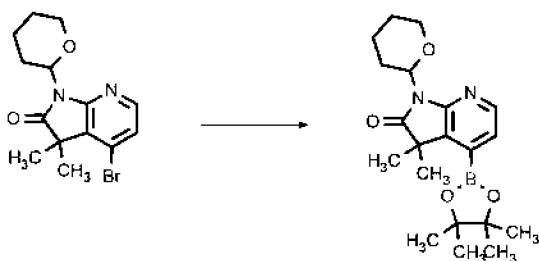
собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она в виде бледно-желтого порошка (выход 63%). ¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,26 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 1,39 (s, 6H); *m/z* = 241,2, 243,2 [M+H]⁺.

Синтез 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон для микроволновой обработки емкостью 20 мл к перемешанному раствору 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (600 мг, 2,49 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (95 мг, 0,498 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (12 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,68 мл, 7,47 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 5 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде оранжевого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (750 мг, выход 93%). ¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,07 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,40 (dd, *J* = 11,3, 2,1 Гц, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,56 (qd, *J* = 11,2, 10,8, 5,0 Гц, 1H), 2,85 (qd, *J* = 13,7, 12,7, 3,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,68 – 1,48 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), *m/z* = 325,2, 327,0 [M+H]⁺.

Синтез 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В герметизированный флакон в атмосфере азота загружали 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (0,75 г, 2,31 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (0,88 г, 3,46 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (715 мг, 6,92 ммоль, 3 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (193 мг, 0,231 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (8 мл, 0,3н). Флакон герметизировали

и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Dicalite, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (490 мг, выход 57%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,19 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,42 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Гц, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 3,64 – 3,44 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 11,4 Гц, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,35 (s, 12H). *m/z* = 373,4 [M+H]⁺.

Синтез этил/метил-содержащего остова

Синтез 3,4-дибром-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



К перемешанному раствору 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (460 мг, 2,07 ммоль) в *трет*-бутаноле (16 мл, 0,13н) в течение 10 мин малыми порциями добавляли бромид-пербромид пиридиния (1,46 г, 4,56 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. *трет*-Бутанол удаляли в условиях вакуума. Добавляли воду, а затем этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄, концентрировали в условиях высокого вакуума с получением 3,4-дибром-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (660 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,77 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H); (продукт нестабилен при проведении ЖХ/МС)

Синтез 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при комнатной температуре к перемешанной суспензии 3,4-дибром-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 6,01 ммоль) в смеси метанола (30 мл) и уксусной кислоты (15 мл) порциями добавляли цинковую пыль (847 мг, 13,0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь нейтрализовывали до достижения pH = 6 добавлением водного

раствора NaHCO_3 . Раствор фильтровали, и экстрагировали водную фазу EtOAc . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она (1,08 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,22 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 5,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H); $m/z = 227,1, 229,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4-бром-3-этил-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (MeEt)



При -78°C под струей аргона к раствору 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она (350 мг, 1,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,7 мл, 0,4н) по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (2,2 мл, 2,16 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли йодэтан (0,087 мл, 1,08 ммоль, 1 экв.), и перемешивали смесь при комнатной температуре под струей аргона в течение 1 ч. Затем медленно добавляли 1н водный раствор HCl до достижения pH 6-7, а затем этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3-этил-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (155 мг, выход 56%) в виде бежевого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,77 (dq, $J = 14,7, 7,4$ Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,50 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); $m/z = 255,1, 257,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC.

Прибор: Novasep SFC Superprep

Неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 20 мкм, 300×50 мм

Подвижная фаза: CO_2/MeOH 73/27

Скорость потока: 1000 г/мин

УФ-детекция: $\lambda = 295$ нм

Температура: 45°C

Давление: 130 бар

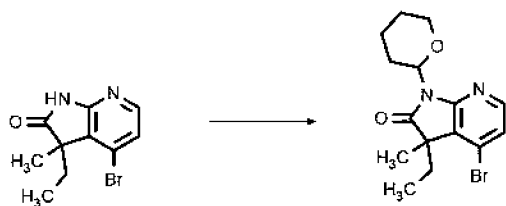
Образец: растворение в MeOH

rt (MeEt изомер 1) = 4,74 мин и rt (MeEt изомер 2) = 7,06 мин

S-изомер был произвольно определен как MeEt изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как MeEt изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

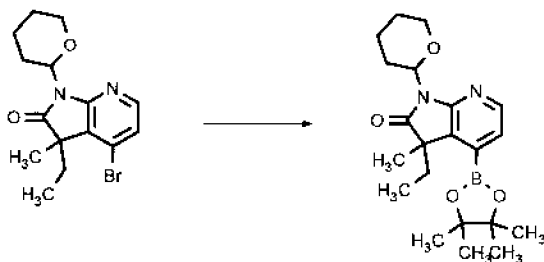
Последующие стадии были одинаковыми для рацемической смеси и чистых энантиомеров. Синтез сложных бороновых эфиров будет описан для рацемической смеси.

Синтез 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон емкостью 50 мл загружали 4-бром-3-этил-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (2,14 г, 6,79 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пиран (1,9 мл, 20,4 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (271 мг, 1,43 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (34 мл, 0,2н). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли воду, и экстрагировали реакцию смесь EtOAc. Объединенные органические слои сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,45 г, выход 62,951%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 5,42 (dd, J = 11,4, 1,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,54 (tt, J = 11,2, 2,9 Гц, 1H), 2,86 (pd, J = 13,1, 3,9 Гц, 1H), 2,18 (ddh, J = 15,0, 7,5, 3,5 Гц, 1H), 1,93 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,81 (dq, J = 14,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 1,69 – 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 0,45 (t, J = 7,4 Гц, 3H). m/z = 338,9, 340,8 [M+H]⁺.

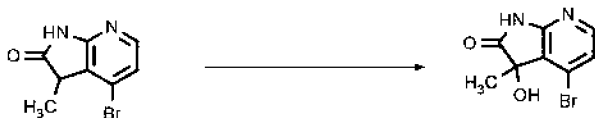
Синтез 3-этил-3-метил-1-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



Во флакон для микроволновой обработки емкостью 20 мл загружали бис(пинаколато)дибор (2,19 г, 8,61 ммоль, 2 экв.), ацетат калия (1,33 г, 12,9 ммоль, 3 экв.), 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-он (1460 мг, 4,30 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (352 мг, 0,430 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (43 мл, 0,1н). Смесь дегазировали азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и фильтровали через слой Dicalite. Dicalite промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (1,08 г, выход 52%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,19 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,43 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 1H), 3,01 – 2,79 (m, 1H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,71 – 1,43 (m, 6H), 1,34 (s, 12 H), 0,38 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); $m/z = 387,0$ [M+H] $^+$.

Синтез Me/OH-содержащего остова

Синтез 4-бром-3-гидрокси-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (OHMe)



В круглодонную колбу загружали гидрид натрия (60%, 203 мг, 5,09 ммоль, 1,1 экв.) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-он (1,05 г, 4,62 ммоль) в THF (13 мл). Затем реакционный сосуд открывали и оставляли на воздухе в течение ночи при комнатной

температуре. Затем добавляли 1н водный раствор HCl. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества. Продукт растирали в DCM с получением 4-бром-3-гидрокси-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (697 мг, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 1,50 (s, 3H); $m/z = 243,1, 245,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC.

Прибор: Waters prep SFC Supersep

Неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 20 мкм, 250 × 50 мм

Подвижная фаза: CO₂/MeOH 87/13

Скорость потока: 1000 г/мин

УФ-детекция: $\lambda = 290$ нм

Температура: 40°C

Давление: 150 бар

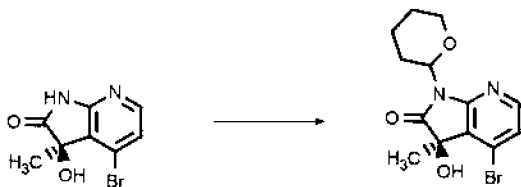
Образец: растворение в MeOH

rt (ОНMe изомер 1) = 6,05 мин и rt (ОНMe изомер 2) = 8,34 мин

S-изомер был произвольно определен как ОНMe изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как ОНMe изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

Последующие стадии были одинаковыми для рацемической смеси и чистых энантиомеров. Синтез сложных бороновых эфиров будет описан с использованием ОНMe изомера 1 в качестве исходного вещества.

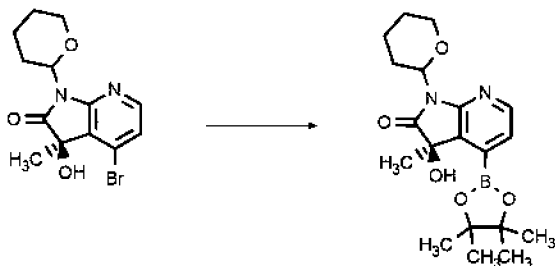
Синтез (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В герметизированном флаконе к перемешанному раствору (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 8,23 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (313 мг, 1,65 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (27 мл, 0,3н) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (3,0 мл, 32,9 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали при 0°C, и добавляли 4 М

хлороводород (4,1 мл, 16,5 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Добавляли дихлорметан и насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/ЭтОАс. Представляющие интерес фракции собирали и упаривали с получением (3R)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (1,02 г, выход 36%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,07 (dd, $J = 5,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 5,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,3, 1,9$ Гц, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,54 (td, $J = 11,0, 10,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,90 – 2,73 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,69 – 1,44 (m, 7H); $m/z = 327,0, 328,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

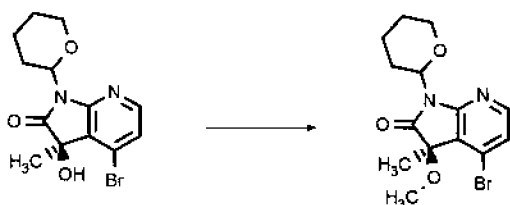
Синтез (3R)-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



Во флакон загружали бис(пинаколато)дибор (640 мг, 2,52 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (521 мг, 5,04 ммоль, 3 экв.), (3R)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-он (0,55 г, 1,68 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (140 мг, 0,168 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (5,6 мл, 0,3н). Флакон герметизировали и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Dicalite, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением (3R)-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (211 мг, выход 28%) в виде желтой камеди. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,18 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,92 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 2,86 (q, $J = 13,4, 12,5$ Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,70 – 1,41 (m, 7H), 1,33 (d, $J = 7,0$ Гц, 12H); $m/z = 293,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

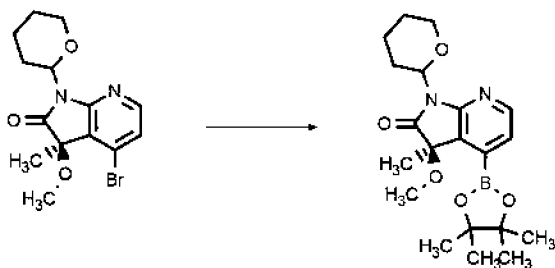
Синтез *Me/Оте*-содержащего остова

Синтез (3*R*)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при 0°C в атмосфере азота к перемешанному раствору (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,06 г, 6,30 ммоль) в безводном DMF (32 мл, 0,2н) добавляли гидрид натрия (60%, 378 мг, 9,44 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли 2 М йодметан в *трет*-бутилметиловом эфире (6,3 мл, 12,6 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и оставляли достигать комнатной температуры. После 45 мин при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением воды, и добавляли EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением (3*R*)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она в виде оранжевой камеди (1,49 г, выход 63%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Гц, 1H), 5,42 (dt, *J* = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 1,70 – 1,41 (m, 7H); *m/z* = 341,1, 343,1 [M+H]⁺.

Синтез (3*R*)-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она

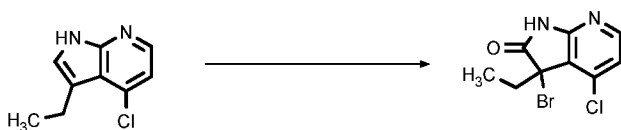


В Reacti-vial в атмосфере азота загружали трициклогексилфосфан (459 мкл, 0,290 ммоль, 0,075 экв.), бис(пинаколато)дифтор (1,96 г, 7,73 ммоль, 4 экв.), (3*R*)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (1,45 г, 3,87 ммоль) и безводный диоксан (19 мл, 0,2н). Затем добавляли ацетат калия (767 мг, 7,73 ммоль, 4 экв.) и трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (186 мг, 0,193 ммоль, 0,05 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали. Затем добавляли воду и дихлорметан. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевой камеди. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением (3R)-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропирран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (665 мг, выход 43%) в виде оранжевой камеди. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,26 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Гц, 1H), 5,42 (ddd, $J = 11,4, 5,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 4H), 1,94 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 7H), 1,33 (d, $J = 2,6$ Гц, 12H); $m/z = 307,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (форма кислоты).

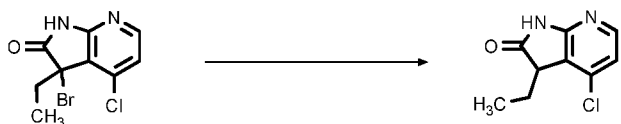
Синтез Et/OH-содержащего остова

Синтез 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



К перемешанному раствору гидрохлорида 4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (3,00 г, 13,8 ммоль) в *трет*-бутаноле (106 мл, 0,13н) малыми порциями добавляли бромид-пербромид пиридиния (11,05 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. *трет*-Бутанол удаляли в условиях вакуума. Продукт растирали в воде и фильтровали с получением 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,95 г, выход 77%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,89 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,84 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,23 (m, 1H), 0,62 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)

Синтез 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она



К перемешанной суспензии 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,95 г, 10,7 ммоль) в THF (33 мл, 0,3н) при к. т. добавляли цинк (1,05 г, 16,1 ммоль), а затем по каплям воду (0,58 мл, 32,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор фильтровали на Dicalite для удаления всех остатков цинка.

Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,1 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; $m/z = 197,1, 199,1 [M+H]^+$.

Синтез 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он



К раствору 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,10 г, 10,7 ммоль) в этаноле (49 мл, 0,2н) добавляли 10н водный раствор гидроксид натрия (2,7 мл, 26,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и добавляли смесь водного раствора NH_4Cl и MeTHF. Фазы разделяли, органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,2 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,07 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,13 (tt, $J = 14,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 0,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); $m/z = 213,1, 215,1 [M+H]^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC:

Прибор: Waters prep SFC200

Неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм, 250 × 30 мм

Подвижная фаза: $CO_2/MeOH$ 80/20

Скорость потока: 100 мл/мин

УФ-детекция: $\lambda = 210$ нм

Температура: 40°C

Давление: 100 бар

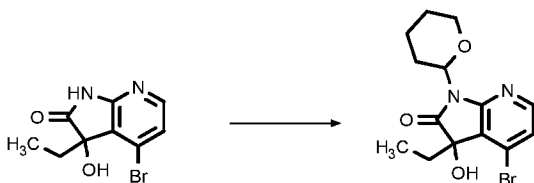
Образец: растворение в MeOH

t_r (ОНEt изомер 1) = 4,82 мин и t_r (ОНEt изомер 2) = 6,74 мин

S-изомер был произвольно определен как ОНЕt изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как ОНЕt изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

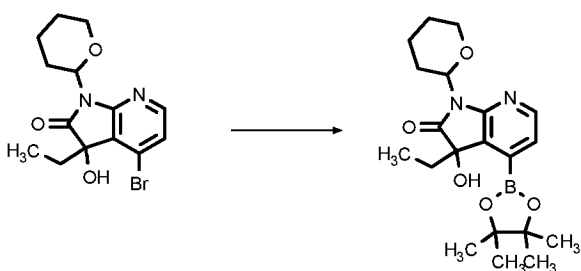
Последующие методики были описаны для рацемической смеси.

Синтез 4-бром-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В герметизированном флаконе к перемешанному раствору 4-бром-3-этил-3-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (0,56 г, 2,17 ммоль) и *para*-толуолсульфоновой кислоты (82 мг, 0,433 ммоль) в безводном толуоле (11 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,59 мл, 6,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали при 0°C, и добавляли 4 М хлороводород (1,1 мл, 4,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Добавляли DCM и водный раствор NaHCO₃. Соединение повторно солюбилизировали в форме свободного основания, и экстрагировали водную фазу DCM. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/AcOEt. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite на 24 г колонку. Фракции собирали и упаривали с получением 4-бром-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (200 мг, выход 26%) в виде оранжевого маслянистого вещества. $m/z = 341,0, 343,0 [M+H]^+$.

Синтез 3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В Reacti-vial в атмосфере азота загружали бис(пинаколато)дибор (223 мг, 0,879 ммоль, 4 экв.), 4-бром-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (200 мг, 0,586 ммоль) и безводный диоксан (1,9 мл, 0,3н). Затем добавляли ацетат калия (182 мг, 1,76 ммоль, 4 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (49 мг, 0,0586 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали на слое Dicalite, и выпаривали растворитель. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на

силикагеле с использованием градиента DCM/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (97 мг, выход 42,62%) в виде желтой камеди. $m/z = 307,1$ $[M+H]^+$ (форма кислоты).

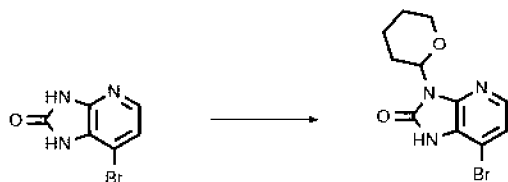
Другие остовы

Синтез 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она



В герметизированный флакон загружали 4-бромпиридин-2,3-диамин (5,00 г, 25,3 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (8,19 г, 50,5 ммоль). Добавляли THF (140 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Сосуд охлаждали на бане со льдом в течение 5 мин. Осадок фильтровали через стеклофритту и промывали один раз холодным THF, а затем водой. Твердое вещество сушили в условиях вакуума. Получали 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он в виде коричневого порошка (5,14 г, 94%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,60 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H); $m/z = 214,0, 216,0$ $[M+H]^+$.

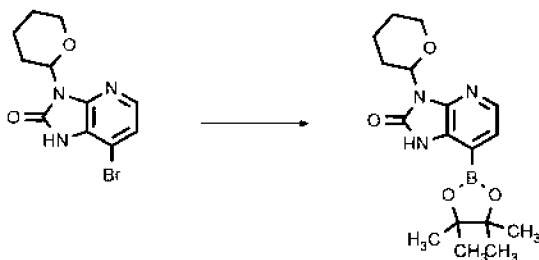
Синтез 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она



К раствору 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (500 мг, 2,34 ммоль) в безводном THF (17,5 мл, 0,1н) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,64 мл, 7,01 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (89 мг, 0,467 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,64 мл, 7,01 ммоль, 3 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и гасили добавлением воды. Добавляли EtOAc, и разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенную смесь очищали методом флэш-хроматографии с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Смесь переносили в виде твердого остатка на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с

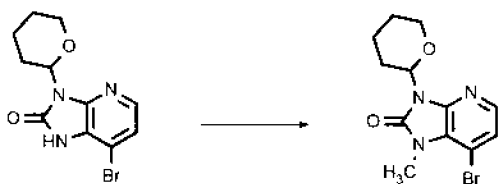
получением 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (452 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,77 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,41 (dd, $J = 11,3, 2,2$ Гц, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,58 (td, $J = 11,3, 3,4$ Гц, 1H), 2,94 (qd, $J = 12,6, 4,1$ Гц, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,45 (m, 4H); $m/z = 298,0; 300,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 3-тетрагидропиран-2-ил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он



К раствору 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (300 мг, 1,01 ммоль) в безводном диоксане (10 мл, 0,1н) добавляли ацетат калия (420 мг, 4,02 ммоль, 4 экв.) и бис(пинаколато)дибор (767 мг, 3,02 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали N_2 , и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (78 мг, 0,101 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 95°C в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали на Dicalite и концентрировали с получением 3-тетрагидропиран-2-ил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (1,1 г, выход 57%) в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество переносили на следующие стадии без дополнительной очистки. $m/z = 264,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (бороновая кислота).

Синтез 7-бром-1-метил-3-тетрагидропиран-2-ил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она



К раствору 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (502 мг, 1,63 ммоль) в безводном DMF (8,3 мл, 0,1н) при 0°C добавляли гидрид натрия (78 мг, 1,95 ммоль, 1,2 экв., 60%). Смесь перемешивали в течение 15 мин, и при той же температуре добавляли йодметан (125 мкл, 2,01 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду, полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при 40°C в условиях вакуума с получением 7-бром-1-метил-3-тетрагидропиран-2-ил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (0,40 г, выход 77%) в виде розоватого твердого вещества. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,86 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, J

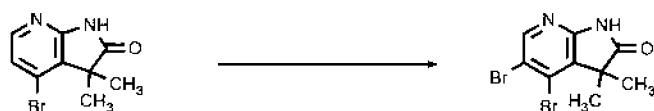
= 5,6 Гц, 1H), 5,49 (dd, $J = 11,3, 2,2$ Гц, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Гц, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,92 (qd, $J = 13,5, 13,0, 4,4$ Гц, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,41 (m, 4H); $m/z = 312,1, 314,1$ $[M+H]^+$.

Синтез 7-бром-3H-оксазоло[4,5-b]пиридин-2-она



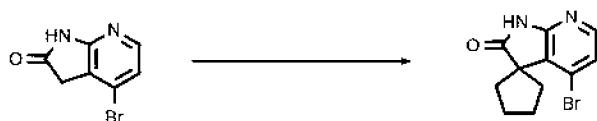
В герметизированный флакон загружали 2-амино-4-бромпиридин-3-ол (200 мг, 1,01 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (0,33 г, 2,01 ммоль, 2 экв.). Добавляли THF (6 мл, 0,2н), и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Раствор упаривали в условиях вакуума, и растирали неочищенный остаток в DCM. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 7-бром-3H-оксазоло[4,5-b]пиридин-2-она в виде коричневого порошка (140 мг, выход 32%). $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,85 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H).

Синтез 4,5-дибром-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



В круглодонной колбе емкостью 25 мл при комнатной температуре к перемешанной суспензии 4-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (200 мг, 0,830 ммоль) и ацетата натрия (34 мг, 0,415 ммоль, 0,5 экв.) в уксусной кислоте (1 мл, 0,8н) добавляли *N*-бромсукцинимид (236 мг, 1,33 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и гасили добавлением 1 М водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученное твердое вещество фильтровали через стеклофритту с получением 4,5-дибром-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (223,1 мг, выход 82%) в виде желтого порошка. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 1,40 (s, 6H).

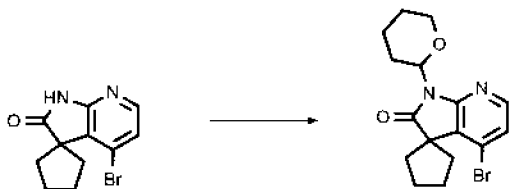
Синтез 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она



Раствор 4-бром-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (500 мг, 2,35 ммоль) в безводном THF (7,8 мл, 0,3н) охлаждали до -78°C, и добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (8,2 мл, 8,21 ммоль, 3,5 экв.). После перемешивания в

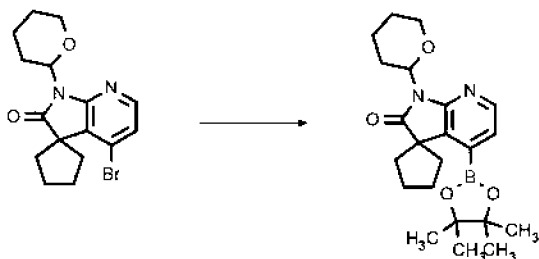
течение 30 минут по каплям добавляли 1,4-дидобутан (371 мкл, 2,82 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/ EtOAc . Вещество переносили в виде твердой фазы на силикагель. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали с получением 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она (258 мг, выход 41%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,15 (dd, $J = 8,1, 5,5$ Гц, 2H), 2,08 – 1,82 (m, 6H); $m/z = 267,1, 269,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она



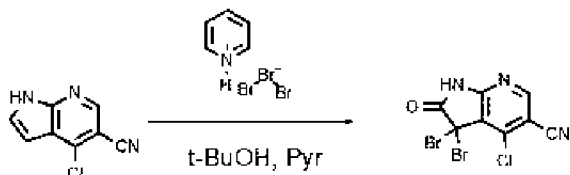
К перемешанному раствору 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она (258 мг, 0,966 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (37 мг, 0,193 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (4,8 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,26 мл, 2,90 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она (238 мг, выход 70%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,53 (td, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,17 (dd, $J = 13,2, 5,9$ Гц, 2H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,69 – 1,50 (m, 4H); $m/z = 351,2-353,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1'-тетрагидропиран-2-ил-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-*b*]пиридин]-2'-она



Во флакон загружали бис(пинаколато)дифтор (258 мг, 1,02 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (210 мг, 2,03 ммоль, 3 экв.), 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-*b*]пиридин]-2'-он (238 мг, 0,68 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (57 мг, 0,068 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (2,2 мл, 0,3н). Флакон герметизировали и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 1'-тетрагидропиран-2-ил-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-*b*]пиридин]-2'-она (190 мг, выход 35%). ¹H-ЯМР (хлороформ-*d*, 400 МГц): δ (м. д.) 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,52 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 1H), 3,69 (td, *J* = 11,9, 2,2 Гц, 1H), 3,00 (qd, *J* = 13,1, 12,6, 4,1 Гц, 1H), 2,29 – 1,95 (m, 9H), 1,85 – 1,60 (m, 4H), 1,35 (s, 12H); *m/z* = 399,4 [M+H]⁺.

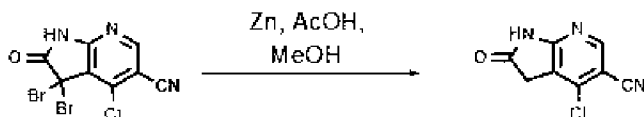
Синтез 3,3-дибром-4-хлор-2-оксо-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила



В колбу с 4-хлор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилом (1,00 г, 5,35 ммоль) добавляли *трет*-бутанол (62 мл). В течение 10 мин порциями добавляли бромид-пербромид пиридиния (4,84 мг, 15,1 ммоль, 3,5 экв.). Для способствования растворению добавляли пиридин (1,24 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 40°C. Раствор концентрировали досуха в условиях пониженного давления. К полученному желтому твердому веществу добавляли воду, что приводило к образованию желтой суспензии. Органический продукт экстрагировали введением в EtOAc. Объединенные

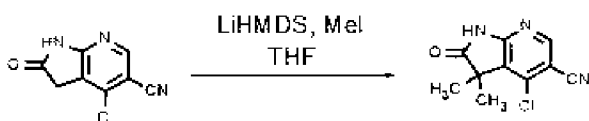
органические экстракты промывали солевым раствором, разделяли, а затем сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрования органические фазы концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента EtOAc в гептане. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали с получением конечного соединения в виде не совсем белого твердого вещества с чистотой, достаточной для переноса на следующую стадию синтеза. $m/z = 347,7$, $349,7$ $[\text{M-H}]^-$

Синтез 4-хлор-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила



В колбу с 3,3-дибром-4-хлор-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрилом (1,90 г, 3,84 ммоль) добавляли метанол (18 мл) и уксусную кислоту (18 мл). В течение 3 мин порциями добавляли цинк (628 мг, 9,60 ммоль, 2,5 экв.). Суспензию перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли EtOAc и медленно нейтрализовывали добавлением нас. водн. NaHCO_3 . Водный слой разделяли, органический слой промывали водой, солевым раствором, а затем сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрования органический слой концентрировали досуха с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество переносили в виде суспензии в воде и фильтровали на воронке Бюхнера. Полученное твердое вещество растирали с холодным эфиром, гептаном, а затем сушили в печи в течение 1 ч. Тем самым получали конечный продукт в виде бежевого твердого вещества (494 мг, 53%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (br. s, 1H), 8,65 (s, 1H), 3,70 (s, 2H); $m/z = 192,1$, $194,1$ $[\text{M-H}]^-$

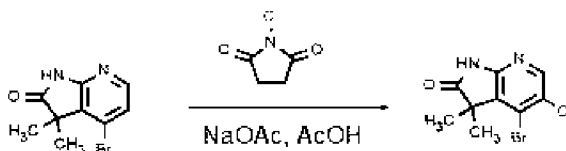
Синтез 4-хлор-3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил



В колбу с 4-хлор-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрилом (494 мг, 2,04 ммоль) в атмосфере азота добавляли безводный THF (7 мл, 0,3н). Суспензию охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 5 мин. В течение 3 мин медленно добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (7,7 мл, 7,66 ммоль, 3,75 экв.) в THF, и перемешивали полученный раствор в течение 10 мин. По каплям добавляли йодметан (0,31 мл, 4,90 ммоль, 2,4 экв.), и перемешивали раствор при -78°C в течение 30 мин. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Раствор охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям насыщенного водного хлорида аммония. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Затем

органические фазы разделяли и сушили (MgSO_4) после чего концентрировали досуха. Затем неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента ТВМЕ в гептане. Целевые фракции концентрировали досуха в условиях вакуума с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (195 мг, 43%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 1,58 (s, 6H); $m/z = 222,0$ - $224,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 4-бром-5-хлор-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при комнатной температуре к перемешанной суспензии 4-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (150 мг, 0,622 ммоль) и ацетата натрия (26 мг, 0,311 ммоль, 0,5 экв.) в уксусной кислоте (0,8 мл, 0,8н) добавляли N-хлорсукцинимид (133 мг, 0,996 ммоль, 1,6 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли N-хлорсукцинимид (133 мг, 0,996 ммоль, 1,6 экв.), и перемешивали раствор при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и гасили добавлением 1 М водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученное твердое вещество фильтровали через стеклофритту с получением 4-бром-5-хлор-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (143 мг, выход 82%) в виде желтого порошка. Продукт переносил на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 1,41 (s, 6H); $m/z = 275,0$, $277,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

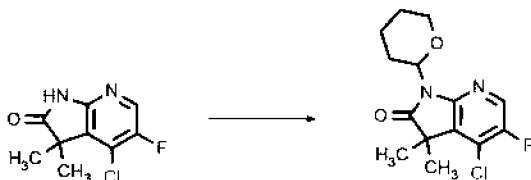
Синтез 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он



В круглодонной колбе при 0°C к перемешанному раствору 4-хлор-5-фтор-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,00 г, 10,2 ммоль) в безводном 2-метилтетрагидрофуране (26 мл, 0,4н) по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (38 мл, 37,7 ммоль, 3,7 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли йодметан (1,6 мл, 25,5 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали смесь в течение 3 ч при указанной температуре. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением зеленого твердого вещества. Неочищенный продукт

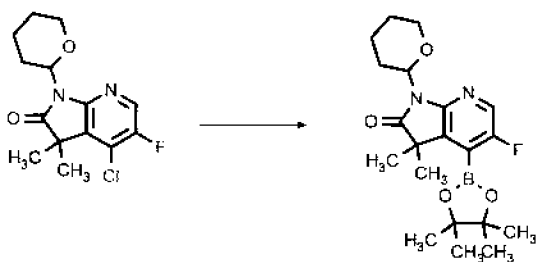
растирали в смеси диизопропиловый эфир/ Et_2O (50/50) и фильтровали с получением 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,8 г, выход 78%) в виде зеленого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 1,41 (s, 6H). $m/z = 215,2, 217,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он



Во флакон емкостью 20 мл последовательно загружали 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (830 мг, 3,87 ммоль), безводный толуол (13 мл, 0,3н), гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (147 мг, 0,773 ммоль, 0,2 экв.) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,1 мл, 11,6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Затем добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,5 мл), и перемешивали реакционную смесь при 90°C дополнительно в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (785 мг, выход 67%) в виде оранжевой камеди. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,38 (dd, $J = 11,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,55 (td, $J = 11,3, 4,0$ Гц, 1H), 2,82 (qd, $J = 13,7, 12,9, 4,1$ Гц, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), $m/z = 299,2, 301,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В Reacti-vial в атмосфере азота загружали трициклогексилфосфан (284 мкл, 0,180 ммоль, 0,075 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,22 г, 4,79 ммоль, 2 экв.), 4-хлор-5-фтор-3,3-

диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (715 мг, 2,39 ммоль) и безводный диоксан (12 мл, 0,2н). Затем добавляли ацетат калия (475 мг, 4,79 ммоль, 2 экв.) и трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (115 мг, 0,120 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь фильтровали на Dicalite и концентрировали с получением неочищенного вещества в виде черного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Получали 5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (670 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества (смесь продукта и дебромированного продукта). $m/z = 391,4 [M+H]^+$

Синтез гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



К раствору *трет*-бутил-5-фтор-3-метил-2-оксо-3Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (210 мг, 0,752 ммоль) в безводном диоксане (2 мл, 0,3н) добавляли 4 М хлороводород в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль, 5 экв.). Флакон герметизировали, и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали досуха с получением гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (139 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (br s, 1H), 8,03 (t, $J = 1,83$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,20, 8,31$ Гц, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 7,58$ Гц, 3H); $m/z = 167,1 [M+H]^+$

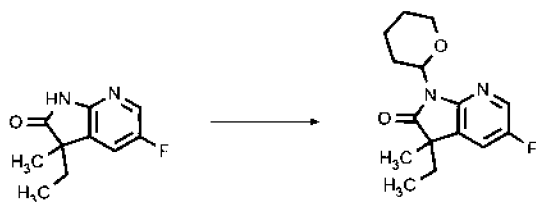
Синтез 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флаконе емкостью 2-5 мл к перемешанной суспензии гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (98 мг, 0,445 ммоль) в безводном 2-метилтетрагидрофуране (1,5 мл, 0,3н) при 0°C через шприц по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,7 мл, 1,71 ммоль, 3,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. При 0°C по каплям добавляли йодэтан (0,065 мл, 0,813 ммоль, 1,8 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение уикенда. Добавляли воду, и подкисляли смесь до pH = 5 добавлением водного раствора HCl. Добавляли EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу

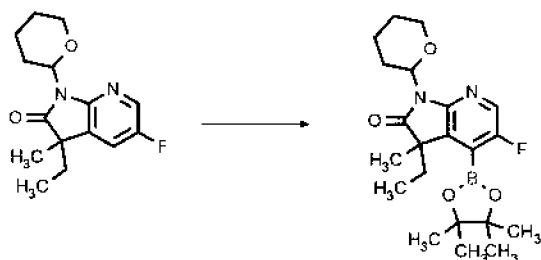
EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (104 мг, выход 90%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Гц, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,57 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). $m/z = 195,2$ [M+H] $^+$

Синтез 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон емкостью 2-5 мл загружали 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (126 мг, 0,519 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,14 мл, 1,56 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (20 мг, 0,104 ммоль, 0,2н) в безводном толуоле (1,7 мл, 0,3н). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc с получением 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (80 мг, выход 51%). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 8,17-8,18 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,95 (dt, $J = 11,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,53 (tt, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,51 (td, $J = 7,4, 3,4$ Гц, 3H); $m/z = 279,2$ [M+H] $^+$.

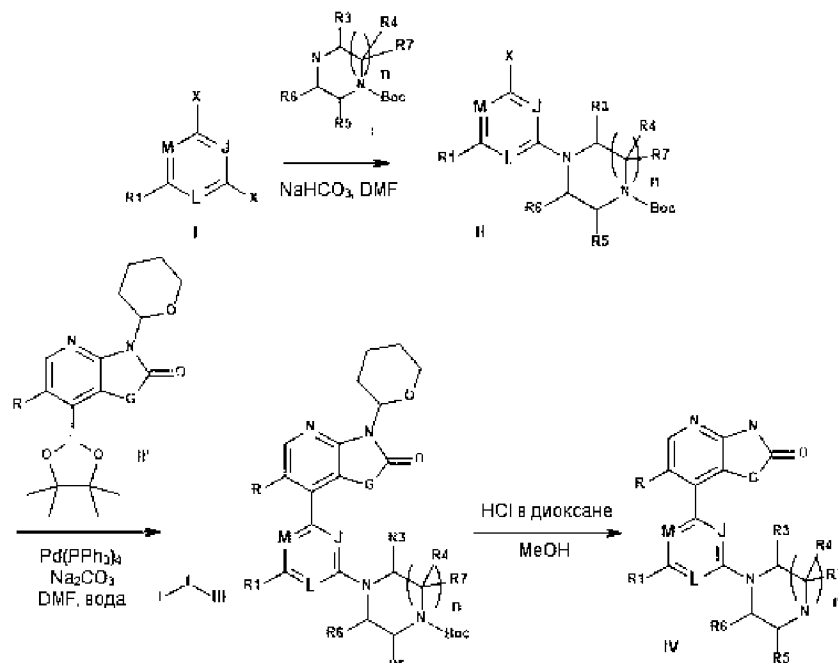
Синтез 5-этил-3-фтор-5-метил-7-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7Н-циклопента[*b*]пиридин-6-она



В герметизированном флаконе емкостью 2-5 мл к перемешанному раствору 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (78 мг, 0,256 ммоль) в безводном THF (2 мл, 0,1н) при -60°C в атмосфере N $_2$ по каплям добавляли 1 М раствор диизопропиламида лития (0,60 мл, 0,600 ммоль, 2,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. При -60°C по каплям добавляли

триизопропилборат (0,15 мл, 0,650 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин, и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 4 ч. Затем, после 10 мин перемешивания, к смеси добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диол (0,60 мл, 0,512 ммоль, 2 экв.). Добавляли Уксусную кислоту (0,015 мл, 0,269 ммоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через Dicalite. Растворитель частично выпаривали под струей N_2 , и экстрагировали раствор 5% водным раствором NaOH . Полученный водный слой собирали, при 0°C подкисляли до $\text{pH} = 6$ добавлением по каплям 3н HCl , а затем экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением 5-этил-3-фтор-5-метил-7-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7Н-циклопента[b]пиридин-6-она (50 мг, выход 26%) в виде коричневой камеди. $m/z = 323,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (форма кислоты) (содержит примеси)

Сочетание с остовом – общая методика («тиридин»)



$\text{G} = \text{NH}, \text{CMe}_2, \text{CMeOH}, \text{CEtOH}, \text{CMeOMe}, \text{CMeEt}, \text{C-циклопентил}$

$\text{X} = \text{Cl}$

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{CF}_3, \text{CHF}_2, \text{CF}_2\text{Me}, \text{OCHF}_2$

$\text{M} = \text{CH}, \text{CCl}, \text{N}$

$\text{R}_3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CHF}_2$

$\text{R}_4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{F}, \text{CH}(\text{OHMe}), \text{CH}_2\text{OMe}, \text{CH}_2\text{CF}_3, \text{CHF}_2, \text{CMe}_2\text{OH}$

$\text{R}_5, \text{R}_6 = \text{H}, \text{Me}$, или может формировать мостик CH_2 или CH_2OCH_2

$\text{R}_7 = \text{H}, \text{F}, \text{Me}$, или R_4 и R_7 могут формировать циклопропил

$\text{R} = \text{H}, \text{F}$

$\text{J} = \text{CH}, \text{N}$

$\text{L} = \text{CH}, \text{N}, \text{CF}$

$n = 1, 2$

R_4 с R_5 , или R_6 с R_4 , или R_5 с R_6 могут формировать мостик CH_2 или CH_2CH_2

В данную схему включены мостиковые пиперидиновые структуры, бициклические пиперидиновые структуры и диазабициклогептаны вместо пиперидина.

1. Замещение

В пробирку для микроволновой обработки загружали пиперазин **I'** (1,08 ммоль, 1 экв.), пиридин **I** (1,08 ммоль, 1 экв.), гидрокарбонат натрия (1,08 ммоль, 1 экв.) и безводный DMF (3 мл, 0,35н). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **II**.

Пример 1: Синтез *трет*-бутил-(3R)-4-(6-бром-4-хлор-2-пиридил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (R1 = Cl, R2 = R4 = R5 = H; R3 = Me, X = Br)

Бежевое твердое вещество; выход 48%, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,92 (d, J = 21,3 Гц, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,88 (dd, J = 79,1, 12,8 Гц, 3H), 3,19 – 2,81 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,6 Гц, 3H); m/z = 390,0, 392,0 [M+H]⁺

2. Сочетание по Сузуки

В реакционный флакон загружали замещенный пиридин **II** (0,201 ммоль, 1 экв.), сложный бороновый эфир **II'** (0,201 ммоль, 1 экв.) и карбонат натрия (0,604 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (1,6 мл) и воды (0,4 мл). Реакционную смесь дегазировали, и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,0201 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду. Осадок фильтровали и растворяли в DCM. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества. Затем остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением продуктов сочетания по Сузуки **III**.

Пример 1: Синтез *трет*-бутил-(3R)-4-[4-хлор-6-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2-пиридил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат (R1 = Cl, R2 = R4 = R5 = H; R3 = Me, G = CMe₂, X = Br)

Белая пена; выход 46%; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,52 – 5,40 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 – 3,84 (m, 3H), 3,78 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,63 – 3,49 (m, 1H), 3,19 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,83 (m, 2H), 1,97

(d, $J = 22,9$ Гц, 1H), 1,68 – 1,47 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,24 – 1,19 (m, 6H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H); $m/z = 556,2, 558,1$ $[M+H]^+$

3. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **III** (0,093 ммоль) в безводном метаноле (0,46 мл, 0,2н) добавляли 4 М хлороводород (3,70 ммоль, 40 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере N₂. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Продукт солюбилизировали в воде. Затем полученную водную фазу промывали DCM и упаривали с получением целевых конечных продуктов **IV** в виде солевых форм.

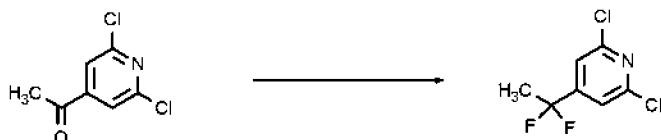
Пример 1: Синтез 4-[4-хлор-6-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-пиридил]-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она дигидрохлорид (R1 = Cl, R2 = R4 = R5 = H; R3 = Me, G = CMe₂)

Зеленый порошок; выход 79%, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) Shift 11,13 (s, 1H), 9,42 (br d, $J = 9,05$ Гц, 1H), 8,98 (br d, $J = 9,05$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 5,72$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 5,70$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,28 (br d, $J = 13,45$ Гц, 1H), 3,12-3,32 (m, 4H), 2,92-3,02 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,85$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J = 6,11$ Гц, 6H); $m/z = 372,1, 374,1$

Сочетание с остовом – определенные примеры

Пиридин **I** либо приобретали из коммерческих источников, либо синтезировали стандартными способами в соответствии с методиками, представленными ниже.

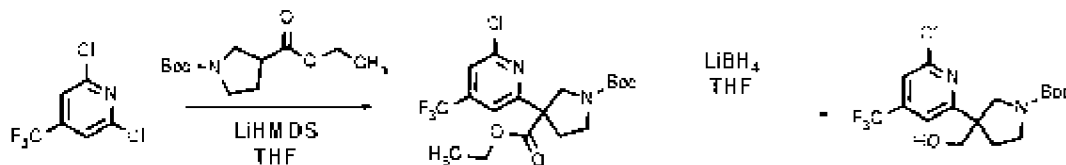
Синтез 2,6-дихлор-4-(1,1-дифторэтил)пиридин («определенный пиридин 1»)



При комнатной температуре 1-(2,6-дихлор-4-пиридил)этанон (300 мг, 1,50 ммоль) добавляли к перемешанному раствору триэтиламина (0,21 мл, 1,50 ммоль, 1 экв.), N,N-диэтилэтанамина тригидрофторида (0,50 мл, 3,00 ммоль, 2 экв.) и XtalFluor (687 мг, 3,00 ммоль, 2 экв.) в безводном DCE (4,5 мл, 0,3н). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NaHCO₃. Добавляли дихлорметан, и разделяли две фазы. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде желтого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 2,6-дихлор-4-(1,1-дифторэтил)пиридина (124 мг, выход 38%) в виде желтого

маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,81 (s, 2H), 2,01 (t, J = 19,3 Гц, 3H); m/z = 212,1, 214,1.

Синтез *tert*-бутил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2 стадии) («определенный пиридин 2»)



Стадия 1: Синтез *O*1-*tert*-бутил-*O*3-этил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-1,3-дикарбоксилата

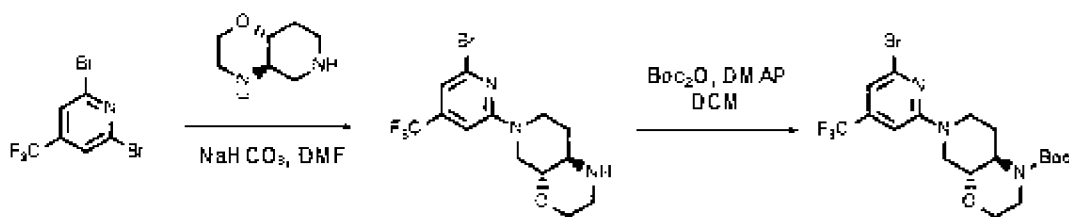
Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2-6 мл при 0°C последовательно загружали {O}1-*tert*-бутил-{O}3-этилпирролидин-1,3-дикарбоксилат (436 мг, 1,70 ммоль, 1,5 экв.), 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (250 мг, 1,13 ммоль), безводный THF (6,25 мл, 0,18н) и 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (2,3 мл, 2,27 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Добавляли дихлорметан, и разделяли две фазы. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевой камеди. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Isolute НМ-N. Получали *O*1-*tert*-бутил-*O*3-этил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат (408 мг, выход 82%) в виде бесцветной камеди. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,07 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,1, 6,9 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 2H), 2,66 (dd, J = 12,3, 6,0 Гц, 1H), 2,51 (dt, J = 3,7, 1,9 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 5,0 Гц, 9H), 1,11 (t, J = 7,1 Гц, 3H). m/z = 323,2, 325,2 [$\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$] $^+$

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата

*O*1-*tert*-бутил-*O*3-этил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат (200 мг, 0,421 ммоль) растворяли в безводном THF (2 мл, 0,2н). Смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 2 М раствор боргидрида лития (0,42 мл, 0,842 ммоль, 2 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением раствора сегнетовой соли, и добавляли дихлорметан. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу дихлорметаном.

Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением *трет*-бутил-3-[6-хлор-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветной камеди. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,00 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,71 – 3,51 (m, 3H), 3,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Гц, 9H); $m/z = 325\text{-}327[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$.

Синтез *трет*-бутил-*рац*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3,4a,5,7,8,8a-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилат («определенный пиридин 3»)



Стадия 1: Синтез *рац*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин

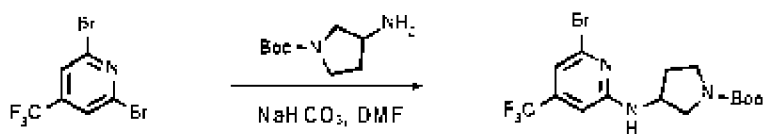
В пробирку для микроволновой обработки загружали 2,6-дибром-4-(трифторметил)пиридин (150 мг, 0,467 ммоль), (4aR,8aR)-октагидро-2H-пиридо[4,3-b]морфолин (70 мг, 0,467 ммоль), гидрокарбонат натрия (39 мг, 0,467 ммоль) в безводном DMF (1,4 мл, 0,34н). Полученную смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового облучения в течение 15 мин. Добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента DCM/MeOH. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *рац*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазина (124 мг, выход 72%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,62 (dd, $J = 13,2, 10,0$ Гц, 1H), 3,46 (td, $J = 10,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 2,93 (ddd, $J = 12,7, 9,8, 3,4$ Гц, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,53-1,69 (m, 1H); $m/z = 366,0, 368,0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-*рац*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3,4a,5,7,8,8a-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата

К раствору *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (111 мг, 0,51 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (4,2 мг, 0,0339 ммоль) в безводном DCM (1,7 мл, 0,2н)

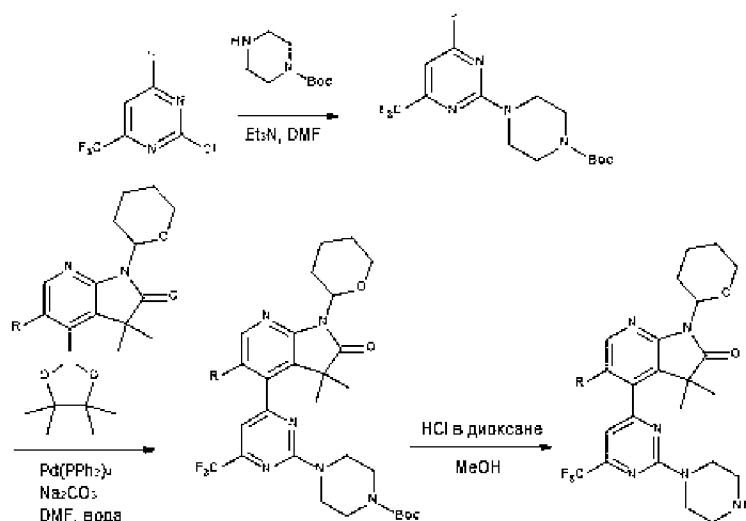
добавляли *rac*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин (124 мг, 0,339 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением коричневой камеди. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента гептан/AcOEt. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-*rac*-(4aR,8aR)-6-[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]-3,4a,5,7,8,8a-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (126 мг, выход 77%) в виде бесцветной камеди. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 – 6,97 (m, 2H), 4,40 – 3,77 (m, 4H), 3,68 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,49 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 3,20 – 2,90 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Гц, 9H); m/z = 466,0, 468,0 [M+H]⁺.

Синтез 3-[[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат («определенный пиридин 4»)



В пробирку для микроволновой обработки загружали 2,6-дибром-4-(трифторметил)пиридин (145 мг, 0,45 ммоль), *трет*-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (84 мг, 0,452 ммоль), гидрокарбонат натрия (38 мг, 0,452 ммоль) в безводном DMF (1,3 мл, 0,34 М). Полученную смесь нагревали при 150°C в условиях микроволнового облучения в течение 10 мин. Смесь перемешивали еще в течение 15 минут при 150°C в условиях микроволнового облучения. Смесь перемешивали еще в течение 15 минут при 150°C в условиях микроволнового облучения. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-3-[[6-бром-4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (108 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,32 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 11,0, 4,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,41 (d, J = 2,6 Гц, 9H); m/z = 353,9, 355,9 [M+H]⁺.

Синтез *трет*-бутил-4-[4-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*])пиридин-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2 стадии) («тиримидин»)



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-4-[4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата

В Reacti-vial емкостью 10 мл загружали 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (16 мл, 1,11 ммоль), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,21 г, 1,11 ммоль) и триэтиламин (0,46 мл, 3,32 ммоль, 3 экв.) в безводном DMF (2,9 мл, 0,4 М). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем добавляли воду, а затем EtOAc. Два слоя разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в циклогексане. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (295 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 7,32 (s, 1 H), 3,57 - 3,95 (m, 4 H), 3,36 - 3,52 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H); $m/z = 367,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-4-[4-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*])пиридин-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата

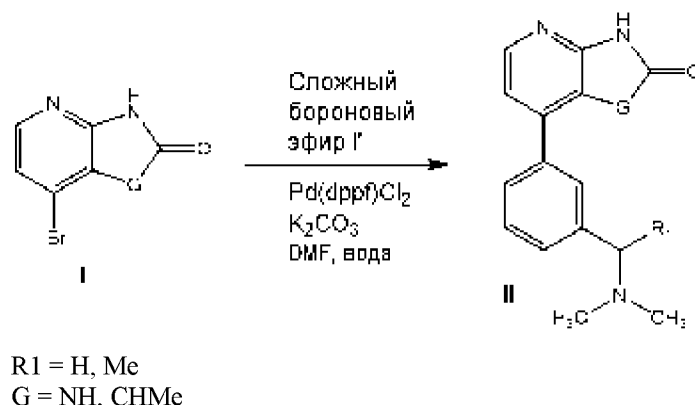
В Reacti-vial емкостью 5 мл загружали 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (81 мг, 0,218

ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (50 мг, 0,0436 ммоль, 0,1 экв.), *трет*-бутил-4-[4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (80 мг, 0,218 ммоль) и карбонат натрия (69 мг, 0,65 ммоль, 3 экв.) в DMF (1,9 мл) и воде (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры. Затем добавляли воду. Полученное твердое вещество фильтровали через стеклофритту и промывали водой с получением неочищенного вещества в виде коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили в виде твердого остатка на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[4-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (66,4 мг, выход 52%) в виде бледно-желтого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,49 (dd, J = 11,3, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (td, J = 11,3, 3,4 Гц, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 4H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,70 – 1,48 (m, 5H), 1,48 – 1,37 (m, 15H). m/z = 577,2 [M+H]⁺

Стадия 3: Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[2-пиперазин-1-ил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она

Во флакон для микроволновой обработки загружали *трет*-бутил-4-[4-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)-пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (66 мг, 0,113 ммоль) и 4 М хлороводород в диоксане (0,85 мл, 3,39 ммоль, 30 экв.) в метаноле (0,56 мл, 0,2н). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Затем добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Затем водный слой концентрировали в условиях вакуума с получением дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[2-пиперазин-1-ил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (42,5 мг, выход 77%) в виде бледно-желтого порошка. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ м. д. 11,19 (s, 1 H), 8,85 - 9,93 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 3,95 - 4,16 (m, 4 H), 3,16 - 3,30 (m, 4 H), 1,45 (s, 6 H); m/z = 393,0 [M+H]⁺.

Сочетание с остовом – общая методика («фенил I»)



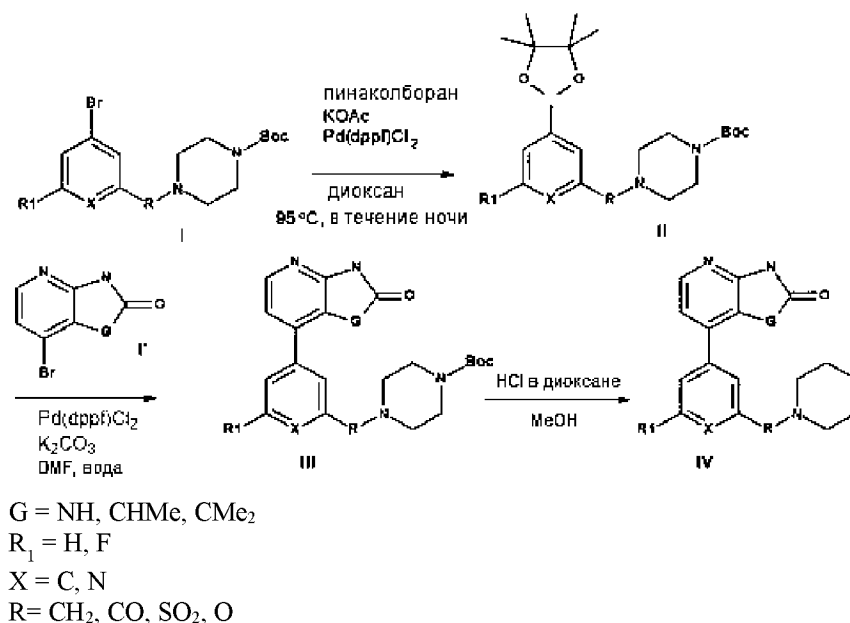
Сочетание по Сузуки

Во флакон для микроволновой обработки последовательно загружали бром-содержащий остов **I** (0,467 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (1,40 ммоль, 3 экв.) и сложный бороновый эфир **I'** (0,701 ммоль, 1,5 экв.) в смеси диоксана (4 мл) и воды (0,5 мл). Смесь дегазировали, и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (**II**) (95%, 0,0467 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь облучали микроволнами и перемешивали при 140°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой Dicalite, фильтрат разбавляли дихлорметаном и пропускали через фазовый сепаратор для удаления воды. Органический слой концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде черного твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный продукт растирали в THF или диэтиловом эфире, фильтровали и сушили при 40°C в условиях вакуума с получением целевых соединений **II**.

Пример 1: Синтез 7-[3-[(диметиламино)метил]фенил]-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-он ($\text{R1} = \text{H}$, $\text{G} = \text{NH}$)

Бежевый порошок; выход 32%; ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,42 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,17 (s, 6H); $m/z = 269,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сочетание с остовом – общая методика («фенил 2»)



Синтез сложного боронового эфира (только в случае Примера 32 ($X = \text{C}$, $R_1 = \text{F}$, $R = \text{CH}_2$), другие являлись коммерчески доступными)

К раствору *трет*-бутил-4-[(3-бром-5-фторфенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата **I** (200 мг, 0,536 ммоль) в безводном диоксане (5,4 мл, 0,1н) добавляли ацетат калия (158 мг, 1,61 ммоль, 3 экв.) и бис(пинаколато)дидбор (275 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.). Раствор дегазировали потоком N_2 . К смеси добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (**II**) (39 мг, 0,0536 ммоль, 0,1 экв.). Затем смесь перемешивали в течение ночи при 95°C . Раствор фильтровали на Dicalite, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилата **II** в виде черного маслянистого вещества. Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. $m/z = 421,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сочетание по Сузуки

К раствору сложных бороновых эфиров **II** (481 мг, 0,458 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) и воде (0,8 мл) добавляли бром-содержащий остов **I'** (90 мг, 0,373 ммоль) и карбонат натрия (119 мг, 1,12 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали N_2 , а затем добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (43 мг, 0,0373 ммоль, 0,1 экв.). Затем раствор перемешивали в течение ночи при 95°C . Смесь фильтровали на слое Dicalite, промывали EtOAc, и выпаривали растворители в условиях вакуума. Продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента DCM/MeOH.

Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением продуктов сочетания по Сузуки III.

Пример 32: Синтез трет-бутил-4-[[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-фторфенил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (X = C, R₁ = F, R = CH₂, A = CMe₂)

Желтое маслянистое вещество; выход 15%, ¹H-ЯМР (хлороформ-*d*, 400 МГц): δ (м. д.) 8,13 (t, *J* = 5,3 Гц, 2H), 7,15 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 2,40 (s, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (s, 6H); *m/z* = 455,4 [M+H]⁺

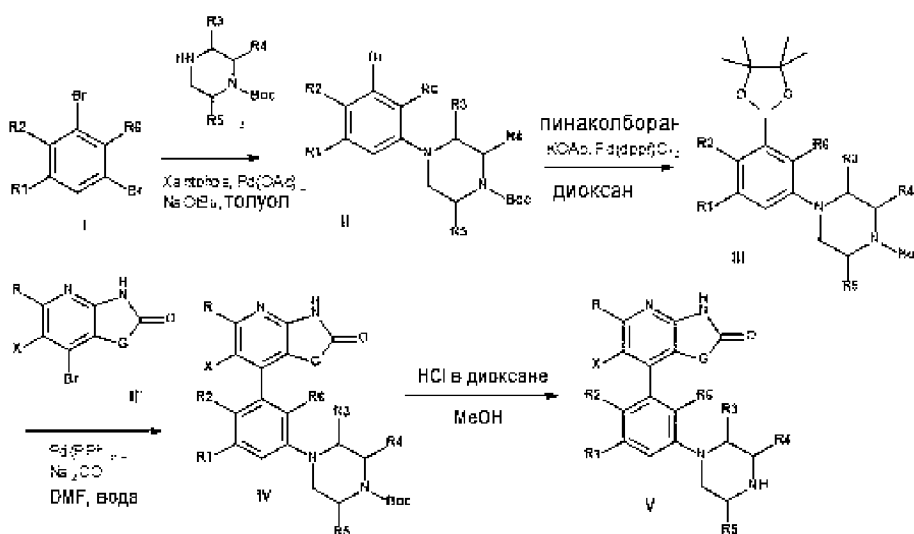
Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки III (0,0447 ммоль) в метаноле (0,22 мл, 0,2н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,11 мл, 0,447 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали в условиях вакуума, и сушили продукты в условиях вакуума при 40°C. Конечные соединения получали в виде гидрохлоридов IV.

Пример 32: Синтез дигидрохлорида 4-[3-фтор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил]-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (X = C, R₁ = F, R = CH₂, A = CMe₂)

Желтое твердое вещество; выход 93%; ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,81-12,85 (m, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,52 (br s, 2H), 8,13 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,61-7,78 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,33 (br d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,95-4,33 (m, 7H), 3,11-3,34 (m, 3H), 1,10 (s, 6H); *M/Z* = 355,1 [M+H]⁺

Сочетание с остовом – общая методика («фенил 3»)



G = NH, CH₂, CHMe, NMe, O, CHEt, CMe₂, CMeOH, CMeEt, C-циклопентил, CMeOMe

R₁ = H, F, Me, OMe, Cl, CN, CF₃, C(циклопропил)CN

R₂ = H, F, Cl

R₃ = H, Me, 3-Pyr

R₄ = H, Me, Et, CHMe₂,

R5 = H, Me
 R6 = H, Cl
 R = H, CN
 X = H, Cl, CN, Br

Реакция Бухвальда

В Reacti-vial в атмосфере N₂ загружали Xantphos (0,022 ммоль, 0,03 экв.), Pd(OAc)₂ (7,5 мкмоль, 0,01 экв.) и NaOtBu (1,12 ммоль, 1,5 экв.). Добавляли безводный толуол (1,9 мл, 0,4 М), а затем дибромбензольный продукт **I** (0,786 ммоль, 1,05 экв.) и соответствующий пиперазин **I'** (0,749 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCM. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых соединений **II**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-(3S)-4-(3-бромфенил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (R1 = R2 = R4 = R5 = R5 = H; R3 = Me)

Желтое маслянистое вещество; выход 72%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,15 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 6,6, 3,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,75 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,5 Гц, 3H); M/Z = 357,1 [M+H]⁺

1. Синтез сложных бороновых эфиров

В Reacti-vial емкостью 10 мл загружали полученные ранее соединения **II** (0,538 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (0,645 ммоль, 1,2 экв.) и ацетат калия (1,62 ммоль, 3 экв.) в безводном диоксане (1,8 мл, 0,3 М). Смесь дегазировали N₂, и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (**II**) (0,0538 ммоль, 0,1 экв.). Раствор нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество **III** использовали на следующей стадии без очистки.

Пример: Синтез *трет*-бутил-(3S)-3-метил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (R1 = R2 = R4 = R5 = R5 = H; R3 = Me)

Черное маслянистое вещество; m/z = 403,2 [M+H]⁺

2. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial емкостью 10 мл загружали бром-содержащий остов **II'** (0,327 ммоль, 1 экв.), сложный бороновый эфир **III** (0,523 ммоль, 1,6 экв.), Na₂CO₃ (0,981 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (2,6 мл) и воды (0,5 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,0327 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь

нагревали при 100°C в течение ночи. Раствор фильтровали на Dicalite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума. Продукт затем растирали в DCM и сушили в условиях вакуума при 40°C в течение ночи с получением целевых соединений **IV**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-(3*S*)-3-метил-4-[3-(2-оксо-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (G = NH; R = X = H; R1 = R2 = R4 = R5 = R5 = H; R3 = Me)

Розовый порошок; выход 22%; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,39 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H); *m/z* = 410,2 [M+H]⁺

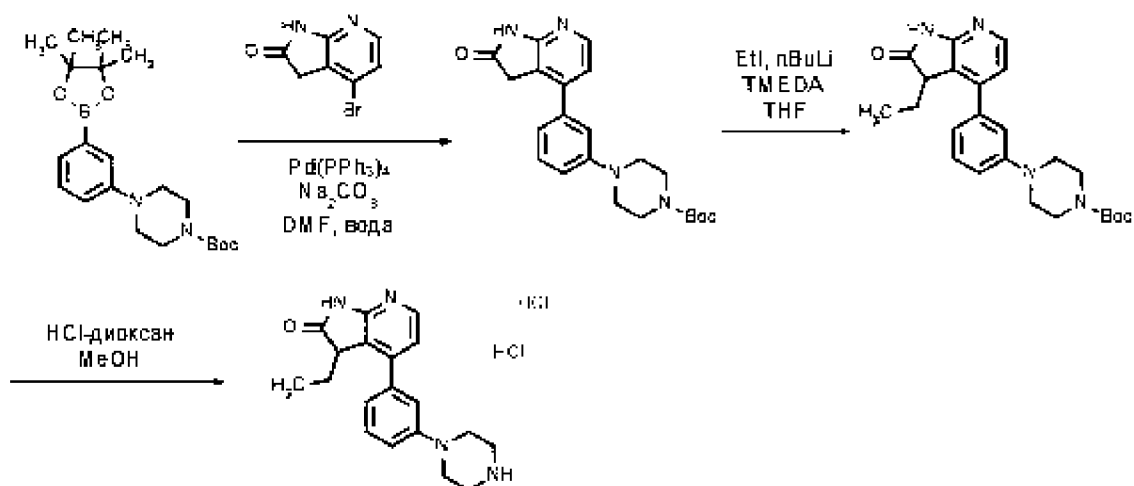
3. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **IV** (0,0733 ммоль, 1 экв.) в метаноле (0,7 мл, 0,1 М) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,366 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в условиях вакуума, продукт растирали в DCM, фильтровали и сушили в условиях вакуума при 40°C с получением целевых продуктов **V** в форме гидрохлоридов.

Пример 8: Синтез дигидрохлорида 7-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]фенил]-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (G = NH; R = X = H; R1 = R2 = R4 = R5 = H; R3 = Me)

Коричневый порошок; выход 80%; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,53 (br s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 4,17-4,41 (m, 1H), 3,63 (br d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,18-3,37 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H); *m/z* = 310,2 [M+H]⁺

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 1»)



Синтез *трет*-бутил-4-[3-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

В Reacti-vial загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий (103 мг, 0,0892 ммоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (284 мг, 2,68 ммоль, 3 экв.), *трет*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (433 мг, 1,07 ммоль, 1,2 экв.) в смеси DMF (7,2 мл) и воды (1,4 мл). Смесь дегазировали, и добавляли 4-бром-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (200 мг, 0,892 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Раствор фильтровали на Dicalite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента DCM/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и упаривали с получением *трет*-бутил-4-[3-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (266 мг, выход 75%) в виде бежевого твердого вещества. $m/z = 395,2 [M+H]^+$.

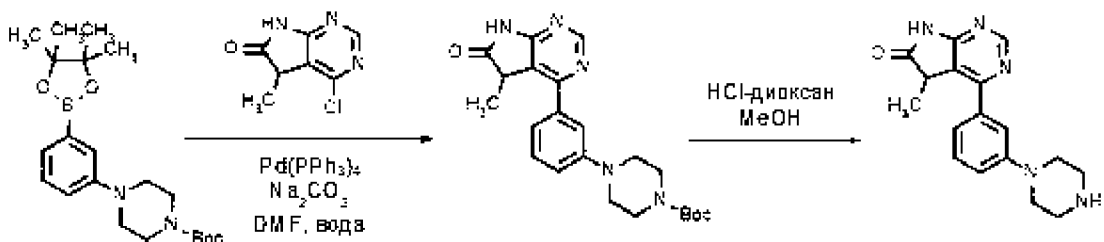
Синтез *трет*-бутил-4-[3-(3-этил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

При -78°C к раствору N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (0,16 мл, 1,05 ммоль, 3 экв.) в безводном THF (0,88 мл) по каплям добавляли йодэтан (0,085 мл, 1,05 ммоль, 3 экв.), а затем добавляли 1,6 М раствор бутиллития (0,66 мл, 1,05 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли *трет*-бутил-4-[3-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (140 мг, 0,351 ммоль), и оставляли смесь достигать комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCM. Органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента DCM/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-(3-этил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, выход 32%) в виде белого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,54 – 3,36 (m, 4H), 3,11-3,20 (m, 4H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,31 – 1,40 (m, 1H), 0,41 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H). $m/z = 423,3 [M+H]^+$.

Синтез дигидрохлорида 3-этил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(3-этил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (21 мг, 0,050 ммоль) в метаноле (0,5 мл, 0,1н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,05 мл, 0,2 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в условиях вакуума и сушили в условиях вакуума при 40°C в течение ночи с получением дигидрохлорида 3-этил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она (11,8 мг, выход 60%) в виде желтого порошка. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,10 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,00 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,44 (br d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,18-3,26 (m, 4H), 1,68 (ddd, J = 13,8, 7,4, 4,0 Гц, 1H), 1,31-1,44 (m, 1H), 0,41 (t, J = 7,3 Гц, 3H); m/z = 323,2 [M+H]⁺.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 2»)



Синтез *трет*-бутил-4-[3-(5-метил-6-оксо-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

В Reacti-vial загружали *трет*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (264 мг, 0,654 ммоль, 1,5 экв.), 4-хлор-5-метил-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (80 мг, 0,436 ммоль), карбонат натрия (139 мг, 1,31 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (51 мг, 0,0436 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF (4,2 мл) и воды (0,8351 мл). Флакон герметизировали, дегазировали азотом и перемешивали при 120°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Реакцию останавливали, реакционную смесь фильтровали через слой Dicalite, а затем промывали EtOAc. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде красного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/ацетон. Вещество переносили в виде твердого вещества на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-(5-метил-6-оксо-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (53,1 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (s,

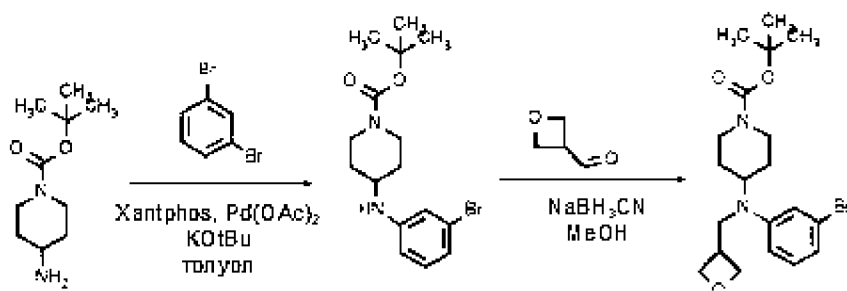
1H), 8,76 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,12 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4,26 (q, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3,49 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H), 3,22 – 3,12 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H); $m/z = 410,3$ $[M+H]^+$.

Синтез дигидрохлорида 3-этил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(5-метил-6-оксо-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (53 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (1,2 мл, 0,1н) добавляли 4 М раствор хлороводород в диоксане (0,32 мл, 1,3 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Продукт растирали в DCM и сушили в условиях вакуума при 40°C в течение ночи с получением дигидрохлорида 5-метил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (34,3 мг, выход 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,69 (br s, 1H), 9,24 (br s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,17 (br dd, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,45 (br d, $J = 2,2$ Гц, 4H), 3,23 (br s, 4H), 1,11 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H); $m/z = 310,3$ $[M+H]^+$.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 3»)

(Метод предусмотрен для 4-аминопиперидинового варианта. 3-Аминопиперидиновый вариант получали тем же способом)



Синтез *трет*-бутил-4-(3-броманилино)пиперидин-1-карбоксилат

В Reacti-vial загружали диацетоксипалладий (3,3 мг, 0,0145 ммоль, 0,01 экв.), Xantphos (25 мг, 0,0436 ммоль, 0,03 экв.) и *трет*-бутилат калия (245 мг, 2,18 ммоль, 1,5 экв.) в безводном толуоле (3,63 мл, 0,4н), и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (360 мг, 1,53 ммоль, 1,05 экв.) и *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,45 ммоль). Полученную смесь нагревали в течение ночи при 80°C в атмосфере N_2 . Снова добавляли диацетоксипалладий (0,01 экв.), Xantphos (0,03 экв.), *трет*-бутилат калия (1 экв.) и *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,5 экв.), и перемешивали смесь еще одну ночь при 80°C. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали в условиях вакуума с получением желтой жидкости. Неочищенный

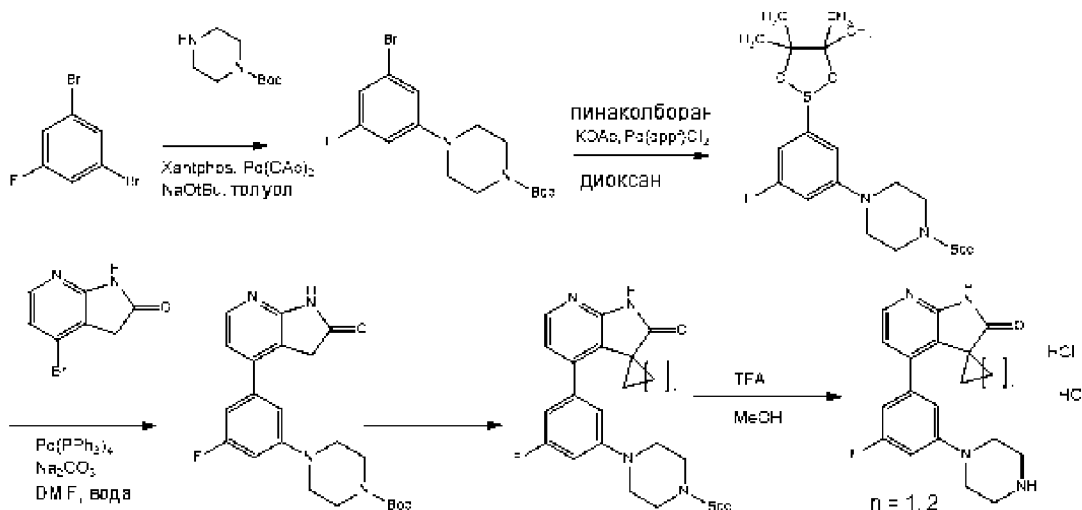
продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-(3-броманилино)пиперидин-1-карбоксилата (304 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 6,99 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,75 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J = 13,1$ Гц, 2H), 3,50 – 3,34 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,85 (dd, $J = 12,8, 3,0$ Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 – 1,12 (m, 2H); $m/z = 355,0$ [M+H] $^+$

Синтез *трет*-бутил-4-[3-бром-N-(оксетан-3-илметил)анилино]пиперидин-1-карбоксилат

В Reacti-vial загружали *трет*-бутил-4-(3-броманилино)пиперидин-1-карбоксилат (293 мг, 0,808 ммоль), оксетан-3-карбальдегид (110 мг, 1,21 ммоль, 1,5 экв.) и уксусную кислоту (0,046 мл, 0,808 ммоль, 1 экв.) в безводном метаноле (4 мл, 0,2н). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и добавляли цианборгидрид натрия (1010 мг, 2,02 ммоль, 2,5 экв.) (камедь). Полученную смесь перемешивали в 7 суток с несколькими добавлениями оксетан-3-карбальдегида при 50°C. Камедь фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением бесцветного маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-бром-N-(оксетан-3-илметил)анилино]пиперидин-1-карбоксилата (194 мг, выход 56%) в виде бесцветной камеди. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,11 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,96 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (ddd, $J = 13,8, 8,2, 1,7$ Гц, 2H), 4,55 (dd, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 2H), 4,31 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,02 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,72 (td, $J = 9,7, 7,9, 5,9$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,11 (hept, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,83 (s, 2H), 1,62 (d, $J = 10,3$ Гц, 2H), 1,49 (qd, $J = 12,1, 4,3$ Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); $m/z = 425,1, 427,1$ [M+H] $^+$

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики – «фенил 3».

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 4»)



Синтез *трет*-бутил-4-(3-бром-5-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилатf

Во флакон в атмосфере N_2 загружали Xantphos (17 мг, 0,0300 ммоль, 0,03 экв.), $Pd(OAc)_2$ (2,3 мг, 9,98 мкмоль, 0,01 экв.) и $NaOtBu$ (107 мг, 0,474 ммоль, 1,5 экв.). Добавляли безводный толуол (118 мл, 0,4н), а затем 1,3-дибром-5-фторбензол (12,6 г, 49,7 ммоль, 1,05 экв.) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (9 г, 47,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCM. Органическую фазу промывали водным раствором $MgCl_2$, сушили на фазовом сепараторе и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-(3-бром-5-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде оранжевого маслянистого вещества (20,8 г, количественный выход). Неочищенное вещество использовали непосредственно в следующей реакции. 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц): δ (м. д.) 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 4H), 3,24 – 3,14 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); $m/z = 305,0 [M+H-tBu]^+$

Синтез *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

В герметизированный флакон емкостью 500 мл загружали *трет*-бутил-4-(3-бром-5-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (81%, 20,81 г, 46,9 ммоль), бис(пинаколато)дибор (14,3 г, 56,3 ммоль, 1,2 экв.) и ацетат калия (14,69 г, 0,141 моль, 3 экв.) в безводном диоксане (156 мл, 0,3н). Смесь дегазировали N_2 , и добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (3,84 г, 4,69 ммоль, 0,1 экв.). Раствор нагревали до $100^\circ C$ в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/ $EtOAc$. Вещество переносили в виде твердого остатка на силикагель. Представляющие интерес фракции

собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде коричневой пены (8,67 г, 46%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,12 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,67 (dt, $J = 11,9, 2,3$ Гц, 1H), 3,58 – 3,54 (m, 4H), 3,20 – 3,13 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 12H); $m/z = 407,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

В герметизированную пробирку емкостью 50 мл загружали 4-бром-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (500 мг, 2,35 ммоль), *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (1,05 г, 2,58 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (746 мг, 7,04 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (17,5 мл) и воды (5 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (542 мг, 0,469 ммоль, 0,1н). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали, и получали в остатке неочищенное вещество в виде желтоватого порошка. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде оранжевого порошка (631 мг, 42%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,08 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 3,8, 1,7$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 4H), 3,29 – 3,21 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); $m/z = 413,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Определенная методика («определенный фенил 4a»)

Синтез *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксопиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопропан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата ($n = 1$)

В Reacti-vial емкостью 9 мл добавляли *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (166 мг, 0,36 ммоль), трифлат дифенилвинилсульфония (127 мг, 0,33 ммоль, 0,9 экв.), трифторметансульфонат цинка (276 мг, 0,74 ммоль, 2 экв.) и молекулярные сита (100 мг) в безводном DMF (2,1 мл, 0,2н). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и добавляли в нее 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (167 мкл, 1,11 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч и гасили добавлением воды, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в условиях с TFA (препаративная HPLC с подвижной фазой с трифторуксусной кислотой).

Представляющие интерес фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксоспиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопропан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (89 мг, 54%) в виде желтоватого порошка. $m/z = 439,1$ $[M+H]^+$.

Синтез 2,2,2-трифторацетата 4-(3-фтор-5-пиперазин-1-ил-фенил)спиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопропан]-2-она ($n = 1$)

В Reacti-vial к перемешанному раствору *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксоспиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопропан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (89 мг, 0,203 ммоль) в безводном DCM (2 мл, 0,1н) добавляли трифторуксусную кислоту (0,15 мл, 2,03 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха в условиях вакуума с получением продукта в виде желтого порошка. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в условиях с TFA (препаративная HPLC с подвижной фазой с трифторуксусной кислотой). Представляющие интерес фракции объединяли и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Это маслянистое вещество поглощали смесью DCM/MeOH, и при перемешивании добавляли смолу PL-HCO₃ до достижения смесью pH = 8. Раствор фильтровали и концентрировали, а затем сушили в течение ночи в условиях вакуума с получением 2,2,2-трифторацетата 4-(3-фтор-5-пиперазин-1-ил-фенил)спиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопропан]-2-она (13,2 мг, выход 14%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,72 (br s, 2H), 8,07 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,91 (br dt, $J = 12,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,72 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,60 (dt, $J = 8,6, 1,2$ Гц, 1H), 3,42-3,46 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,22 (q, $J = 4,0$ Гц, 2H). $m/z = 339,1$ $[M+H]^+$.

Определенная методика («определенный фенил 4b»)

Синтез *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксоспиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклобутан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат ($n = 2$)

К раствору *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (327 мг, 0,64 ммоль) в безводном THF (6,4 мл, 0,1н) при -78°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,4 мл, 1,41 ммоль, 2,2 экв.). Смесью перемешивали в течение 5 мин при указанной температуре. Затем при -78°C по каплям добавляли 1,3-дийодпропан (0,098 мл, 0,835 ммоль, 1,3 экв.), и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч, позволяя нагреться до комнатной температуры. Смесью гасили добавлением водного раствора NH₄Cl. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с

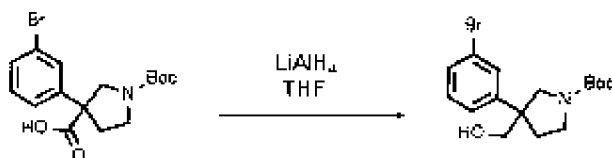
получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC в условиях с TFA (препаративная HPLC с подвижной фазой с трифторуксусной кислотой). Представляющие интерес фракции объединяли и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксоспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклобутан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (39 мг, 12%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,00 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,89 – 6,86 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 4H), 3,28 – 3,16 (m, 4H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 3,8$ Гц, 9H), 1,30 – 1,17 (m, 1H); $m/z = 453,2$ [M+H] $^+$

Синтез 4-(3-фтор-5-пиперазин-1-ил-фенил)спиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклобутан]-2-она (n = 2)

К раствору *трет*-бутил-4-[3-фтор-5-(2-оксоспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклобутан]-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (39 мг, 0,0767 ммоль) в безводном DCM (0,4 мл, 0,2н) добавляли трифторуксусную кислоту (57 мкл, 0,767 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Затем раствор концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC в условиях с TFA (препаративная HPLC с подвижной фазой с трифторуксусной кислотой). Представляющие интерес фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Продукт поглощали смесью DCM/MeOH, и добавляли смолу PL- HCO_3 до достижения pH 8. Раствор фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-(3-фтор-5-пиперазин-1-ил-фенил)спиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклобутан]-2-она (11 мг, 34%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 10,48 - 11,39 (m, 1 H), 8,04 (d, $J = 5,38$ Гц, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 5,38$ Гц, 1 H), 6,61 - 6,67 (m, 1 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,10 - 3,14 (m, 4 H), 2,76 - 2,81 (m, 4 H), 2,21 - 2,37 (m, 4 H), 1,73 - 1,90 (m, 1 H), 1,12 - 1,31 (m, 1 H); $m/z = 353,1$ [M+H] $^+$

Определенная методика («определенный фенил 5»)

Синтез *трет*-бутил-3-(3-бромфенил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата



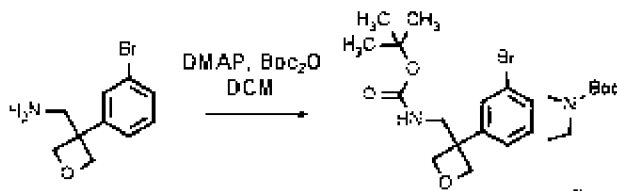
В колбе для микроволновой обработки при 0°C в атмосфере N_2 к перемешанному раствору 3-(3-бромфенил)-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты

(250 мг, 0,675 ммоль) в безводном THF (6,8 мл, 0,1н) добавляли алюмогидрид лития (0,68 мл, 1,35 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали 20% водным раствором сегнетовой соли и 2% водным раствором NaHCO₃, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде бесцветного сиропа. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента DCM/MeOH. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-3-(3-бромфенил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (169 мг, 38%) в виде бесцветного сиропа. $m/z = 300,0, 302,0 [M+H-tBu]^+$

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики – «фенил 2».

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил б»)

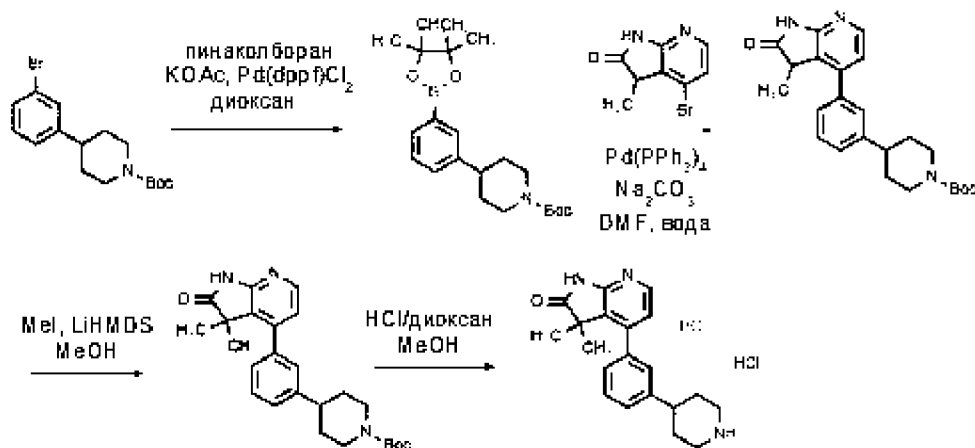
Синтез *трет*-бутил-N-[[3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил]метил]карбамата



В круглодонной колбе при комнатной температуре к перемешанному раствору [3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил]метанамина (0,25 г, 1,03 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (0,34 г, 1,55 ммоль, 2 экв.) в DCM (5 мл, 0,2н) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,13 г, 1,03 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCM. Органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента DCM/MeOH. Вещество переносили в виде твердой фазы на Dicalite. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-N-[[3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил]метил]карбамата (0,166 г, выход 47%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,62-4,77 (m, 4H), 3,44 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H); $m/z = 286,1, 288,1 [M+H-tBu]^+$

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики – «фенил 2».

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 7»)



Синтез *tert*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *tert*-бутил-4-(3-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль) в безводном диоксане (5,8 мл, 0,1н) добавляли бис(пинаколато)дифтор (293 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.) и ацетат калия (171 мг, 1,73 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали N_2 , и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42 мг, 0,0576 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при $95^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали на Dicalite и концентрировали в условиях вакуума с получением *tert*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (501 мг, выход 88%) в виде темного маслянистого вещества. Неочищенный продукт использовали в последующей реакции. $m/z = 332,3 [M+H-tBu]^+$

Синтез *tert*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

В Reacti-vial загружали *tert*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (39%, 501 мг, 0,506 ммоль, 1,2 экв.), 4-хлор-3-метил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (81 мг, 0,421 ммоль) и карбонат натрия (134 мг, 1,26 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (3,3 мл) и воды (0,9 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (49 мг, 0,0421 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при $95^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали на Dicalite и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *tert*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, выход 65%) в виде желтого маслянистого вещества. $m/z = 408,4 [M+H]^+$

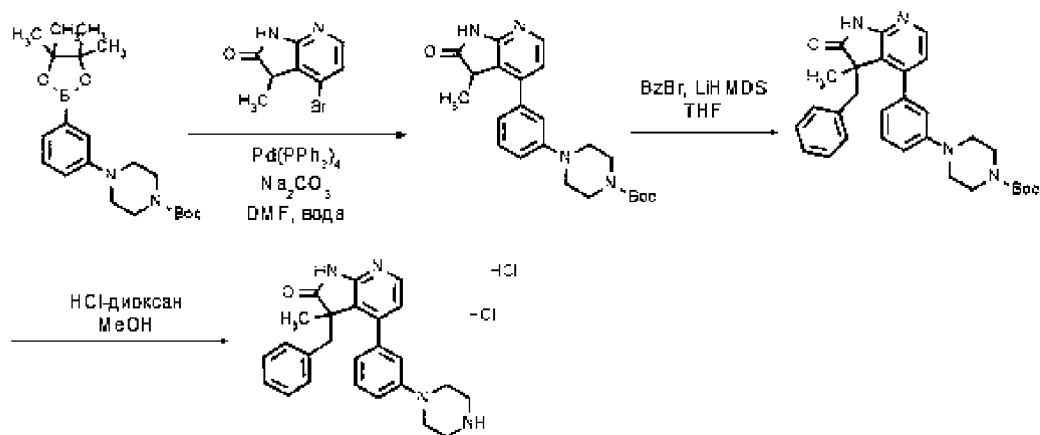
Синтез *трет*-бутил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

В Reacti-vial загружали 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (0,88 мл, 0,885 ммоль, 3,3 экв.) в безводном THF (1,4 мл, 0,2н). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 , и по каплям добавляли йодметан (0,034 мл, 0,541 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали 15 мин при -78°C , и добавляли *трет*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (74%, 149 мг, 0,271 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали 1 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и воды. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением оранжевого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (25 мг, выход 21%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H -ЯМР (хлороформ-*d*, 400 МГц): δ (м. д.) 8,09 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,89 – 2,63 (m, 3H), 1,86 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 1,64 (tt, $J = 12,9, 6,8$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (s, 6H); $m/z = 422,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[3-(4-пиперидил)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,0575 ммоль) в метаноле (0,3 мл, 0,2н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,14 мл, 0,575 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[3-(4-пиперидил)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (21,3 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-*d*₆, 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 8,55-8,87 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,19 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,36 (br d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 2,92 (tt, $J = 12,0, 3,5$ Гц, 1H), 1,96 (br d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,06 (s, 6H); $m/z = 322,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 7»)



Синтез *tert*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

В колбе для микроволновой обработки при комнатной температуре к перемешанному раствору *tert*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (214 мг, 0,528 ммоль, 1,2 экв.) и 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (100 мг, 0,440 ммоль) в смеси DMF (3,6 мл) и воды (0,70 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (509 мг, 0,440 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин. В атмосфере аргона добавляли карбонат натрия (140 мг, 1,32 ммоль, 3 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде желтого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *tert*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (132 мг, выход 56%) в виде желтоватого твердого вещества. $m/z = 409,4 [M+H]^+$

Синтез *tert*-бутил-4-[3-(3-бензил-3-метил-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

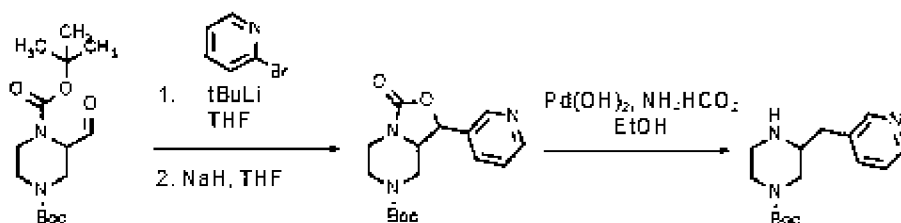
В колбе для микроволновой обработки при -78°C в атмосфере N₂ к перемешанному раствору *tert*-бутил-4-[3-(3-метил-2-оксо-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,318 ммоль) в безводном THF (3,2 мл, 0,1н) добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,5 мл, 1,50 ммоль, 4,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем добавляли

бромметилбензол (0,045 мл, 0,382 ммоль, 1,2 экв.), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали нас. водным раствором NH₄Cl, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде темно-желтого сиропа. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента толуол/ацетон. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-(3-бензил-3-метил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (128 мг, выход 74%) в виде желтоватой пены. $m/z = 499,2 [M+H]^+$.

Синтез дигидрохлорида 3-бензил-3-метил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(3-бензил-3-метил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (125 мг, 0,251 ммоль) в метаноле (2,5 мл, 0,1 экв.) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,6 мл, 2,5 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали холодным изопропанолом и сушили в условиях высокого вакуума при 40°C в течение ночи с получением дигидрохлорида 3-бензил-3-метил-4-(3-пиперазин-1-илфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (58,6 мг, выход 49,337%) в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 10,91 (s, 1H), 9,28 (br s, 2H), 8,00 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,07-7,11 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 6,6, 2,9 Гц, 2H), 5,25 (br s, 1H), 3,36-3,50 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H), 2,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H); $m/z = 399,1 [M+H]^+$.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 9»)



Синтез *трет*-бутил-3-оксо-1-(3-пиридил)-5,6,8,8a-тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиперазин-7-карбоксилата

В круглодонной колбе емкостью 50 мл при -78°C к перемешанному раствору 3-бромпиридина (1,17 мл, 11,93 ммоль, 5 экв.) в безводном THF (20 мл) медленно добавляли 1,6 М раствор *трет*-бутиллития (14,9 мл, 23,86 ммоль). Затем этому раствору по каплям добавляли при -78°C к раствору ди-*трет*-бутил-2-формилпиперазин-1,4-дикарбоксилат

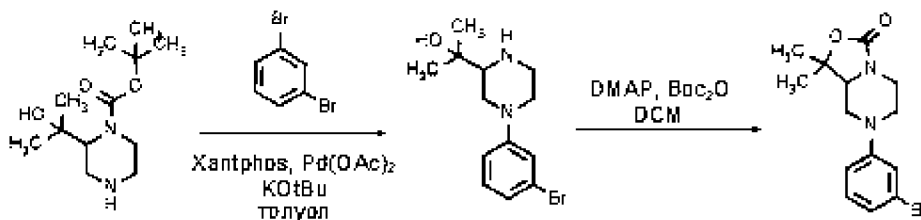
(750 мг, 2,39 ммоль) в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl . Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевой камеди. Затем остаток солибализировали в безводном THF (8 мл) и медленно добавляли к гетерогенной смеси гидрида натрия 60% (95 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды, и добавляли этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевой камеди. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением двух диастереоизомерных форм *трет*-бутил-3-оксо-1-(3-пиридил)-5,6,8,8а-тетрагидро-1Н-оксазоло[3,4-а]пиазин-7-карбоксилата (220 мг, выход 19%) в виде бледно-оранжевой камеди. $m/z = 394[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез *трет*-бутил-3-(3-пиридилметил)пиперазин-1-карбоксилата

Во флакон емкостью 4 мл последовательно загружали формиат аммония (57 мг, 0,909 ммоль, 2 экв.), *трет*-бутил-3-оксо-1-(3-пиридил)-5,6,8,8а-тетрагидро-1Н-оксазоло[3,4-а]пиазин-7-карбоксилат (220 мг, 0,455 ммоль) в безводном этаноле (4,5 мл, 0,1н) и дигидроксипалладий (20%, 32 мг, 0,0455 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Затем добавляли дигидроксипалладий (20%, 16 мг) и формиат аммония (29 мг), и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Dicalite, и упаривали фильтрат досуха с получением *трет*-бутил-3-(3-пиридилметил)пиперазин-1-карбоксилата (185 мг, выход 94%) в виде бесцветной камеди. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,45 – 8,40 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Гц, 1H), 3,68 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 2,83 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,76 – 2,56 (m, 4H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 17,4$ Гц, 9H); $m/z = 278,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики – «фенил 3».

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный фенил 10»)



Синтез 2-[4-(3-бромфенил)пиперазин-2-ил]пропан-2-ола

В Reacti-vial загружали диацетоксипалладий (2,4 мг, 0,0106 ммоль, 0,01 экв.), Xantphos (19 мг, 0,0318 ммоль, 0,03 экв.) и *трет*-бутоксид калия (178 мг, 1,59 ммоль, 1,5 экв.) в безводном толуоле (2,6 мл, 0,4н). Затем последовательно добавляли 1,3-дибромбензол (128 мкл, 1,06 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиперазин-1-карбоксилат (259 мг, 1,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C в атмосфере N₂. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением коричневой жидкости. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента DCM/MeOH. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 2-[4-(3-бромфенил)пиперазин-2-ил]пропан-2-ола (163 мг, выход 51%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 12,9, 8,1, 1,8 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,73 (td, *J* = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H); *m/z* = 299,1; 301,0 [M+H]⁺

Синтез 7-(3-бромфенил)-1,1-диметил-5,6,8,8а-тетрагидрооксазоло[3,4-а]пиперазин-3-она

К раствору 2-[4-(3-бромфенил)пиперазин-2-ил]пропан-2-ола (239 мг, 0,799 ммоль) в безводном DCM (4 мл, 0,2н) последовательно добавляли диметиламинопиридин (197 мг, 1,60 ммоль, 2 экв.) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (349 мг, 1,60 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества. Затем это вещество очищали на колонке с силикагелем (нанесение твердого вещества) с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 7-(3-бромфенил)-1,1-

диметил-5,6,8,8a-тетрагидрооксазоло[3,4-a]пирозин-3-она (190 мг, выход 73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 3,84 (ddd, $J = 12,2, 3,5, 1,6$ Гц, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 11,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,07 (td, $J = 12,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); $m/z = 325,0; 327,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики – «фенил 3».

Пример 2 – Биологические методы анализа

Анализ ингибирования PKC-тета и PKC-дельта

Биохимическую активность PKC-тета и PKC-дельта измеряли с использованием HTRF-набора KinEASEkit для анализа PKC-тета в соответствии с инструкциями производителя (Cisbio, кат. № 61ST1PEJ). Вкратце, к киназному буферному компоненту набора добавляли 10 мМ MgCl_2 , 1 мМ DTT и 0,1% Tween 20. Для анализа PKC-тета добавляли субстрат STK и АТР с получением конечной аналитической концентрации, равной 525 нМ и 6,5 мкМ, соответственно. Для анализа PKC-дельта добавляли субстрат STK и АТР с получением конечной аналитической концентрации, равной 243 нМ и 5,7 мкМ, соответственно. Реагенты для детектирования, стрептавидин-XL665 и конъюгат STK-антитело-криптит, смешивали в соответствии с инструкциями производителя. Тестируемые соединения разбавляли в DMSO с получением серии из 10 доз с полулогарифмическим шагом; 10 нл каждой дозы соединения вносили в 384-луночные планшеты. Рекombинантную PKC-тета (His-меченая 362-706) или PKC-дельта (His-меченая 345-676) человека разбавляли в киназном буфере с получением конечной аналитической концентрации, равной 10 нг/мл, и добавляли к тестируемому соединению на 30 минут на льду. Реакцию инициировали добавлением субстрата и АТР и инкубировали при 25°C в течение 30 минут или 20 минут для анализа PKC-тета и PKC-дельта, соответственно. Добавляли реагенты для детектирования, и инкубировали планшет в темноте в течение 2 часов. Флуоресценцию измеряли в HTRF-режиме на планшетном ридере Envision 2103 с заданными значениями длины волны возбуждения при 665 нм и испускания при 620 нм. Для каждой лунки рассчитывали соотношение сигналов испускания акцептора и донора. Выраженные в процентах значения ингибирования рассчитывали исходя из соотношений HTRF для различных доз и аппроксимировали по 4-параметрической логистической кривой с определением значений IC_{50} (см. Таблицу 2).

Анализ высвобождения IL-2 эффекторными Т-клетками памяти

Опосредованное тестируемыми соединениями ингибирование $\text{NF}\kappa\text{B}$ -передачи сигналов в Т-клетках оценивали путем количественного анализа секреции IL-2

эффекторными Т-клетками памяти (ТЕМ) человека при обработке и стимуляции. ТЕМ-клетки человека выделяли из лейкоцитарно-тромбоцитарного слоя клеток крови, полученных от здоровых доноров банка крови Франции. Сначала, мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) очищали от лейкоцитарно-тромбоцитарного слоя, разбавленного DPBS (Gibco, кат. № 14190-094) в соотношении 1:1, методом центрифугирования в градиенте плотности Pancoll (PAN BIOTECH, кат. № P04-60500) при 400 g в течение 20 минут. ТЕМ-клетки дополнительно обогащали методом негативной иммуномагнитной сортировки клеток с использованием набора для выделения CD4⁺ эффекторных Т-клеток памяти человека (Miltenyi, кат. № 130-094-125) в соответствии с инструкциями производителя. Аликвоты по 3×10^6 очищенных ТЕМ-клеток хранили до использования замороженными в среде Cryo-SFM (PromoCell, кат. № C-29912) в атмосфере азота. Чистоту клеток подтверждали методом проточного цитометрического анализа 200 000 PFA-фиксированных клеток, предварительно меченых моноклональными анти-CD4-PerCP-Cy5.5 антителами (BD Pharmigen, кат. № 332772), анти-CD8-V500 антителами (BD Biosciences, кат. № 561617), анти-CD14-Pacific Blue антителами (Biolegend, кат. № 325616), анти-CD45 RA-FITC антителами (Biolegend, кат. № 304106) и анти-CCR7-APC антителами (в наборе для выделения CD4⁺ эффекторных Т-клеток памяти человека, Miltenyi, кат. № 130-094-125).

ТЕМ-клетки ресуспендировали в полной среде RPMI, состоящей из: RPMI 1640 (Gibco, кат. № 31870-025), 10% термоинактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma, кат. № F7524), 2 mM GlutaMAX (Gibco, кат. № 35050-038), 1 mM пирувата натрия 100× (Gibco, кат. № 11360-039), 1% MEM-раствора заменимых аминокислот (Gibco, кат. № 11140-035) и 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Sigma-Aldrich, кат. № 11074440001). Клетки в количестве 5000 клеток на лунку помещали в 384-луночные планшеты с прозрачными плоским дном (Corning, кат. № 3770). Для стимуляции клеток в каждую лунку добавляли 5000 парамагнитных микрочастиц Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, кат. № 11132D). В завершение, к клеткам в трех повторениях также добавляли 10 доз тестируемого соединения, предварительно приготовленных в DMSO методом полулогарифмического ступенчатого разбавления. Конечная концентрация DMSO в лунках составляла 0,1% в общем объеме полной среды, равном 100 мкл. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. После инкубирования суспензии клеток центрифугировали при 400 g, культуральные супернатанты извлекали и хранили при -80°C. Жизнеспособность клеток оценивали методом проточной цитометрии после окрашивания клеток закрепляемого красителя для оценки жизнеспособности клеток eFluor 780 (Invitrogen, кат. № 65-0865-14). В клеточных супернатантах определяли уровни

IL-2 с использованием HTRF-набора для детекции IL-2 человека (Cisbio, кат. № 62HIL02PEH). Данные по IL-2 для различных доз соединений аппроксимировали по 4-параметрической логистической кривой с определением значений IC₅₀, соответствующей концентрации соединения, приводящей к снижению уровней IL-2 на 50% относительно максимальных уровней, наблюдаемых в каждом эксперименте. Данные по жизнеспособности анализировали аналогичным образом для исключения цитотоксичности как причины снижения IL-2 (см. Таблицу 1).

Таблица 2: Биохимические данные для типовых соединений согласно настоящему раскрытию. В указанных колонках данные группировали по категориям А – Н, как указано ниже, в зависимости от измеренной величины.

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
1	6,3	G	5,0	G	1	F
2	6,3	G	5,0	G	2	F
3	6,1	G	5,3	G	1	F
4	6,6	F	5,3	G	8	E
5	7,1	E	6,1	F	4	F
6	6,0	H	5,0	G	2	F
7	7,0	F	5,6	G	2	F
8	6,4	G	5,4	G	2	F
9	5,7	H	5,9	G	1	G
10	6,5	G	5,7	G	1	F
11	5,6	H	5,2	G	4	F
12	5,3	H	5,0	G	1	G
13	6,4	G	5,0	G	N/D	N/D
14	7,0	F	6,2	F	2	F
15	6,3	G	5,0	G	3	F
16	5,2	H	5,0	G	1	G
17	5,3	H	5,0	G	2	F
18	7,6	D	6,7	E	3	F
19	6,7	F	5,7	G	2	F
20	5,4	H	5,0	G	0	G
21	6,5	G	6,0	F	1	F
22	6,3	G	5,8	G	1	F
23	7,0	F	5,8	G	2	F
24	6,0	G	5,7	G	1	F
25	7,3	E	6,3	F	7	E

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
26	6,8	F	5,6	G	2	F
27	6,0	G	5,0	G	1	F
28	5,9	H	5,0	G	1	G
29	7,5	E	6,3	F	1	F
30	7,5	E	6,1	F	2	F
31	6,3	G	5,2	G	1	F
32	6,7	F	5,4	G	3	F
33	7,3	E	6,1	F	2	F
34	6,0	H	5,4	G	2	F
35	7,4	E	6,4	F	3	F
36	7,7	D	6,6	E	1	F
37	7,0	E	5,9	G	5	F
38	8,0	C	6,8	E	4	F
39	6,7	F	5,6	G	1	F
40	7,5	E	6,4	F	4	F
41	7,1	E	5,7	G	3	F
42	5,7	H	5,0	G	1	F
43	8,1	C	6,2	F	3	F
44	6,7	F	5,0	G	4	F
45	6,7	F	5,4	G	2	F
46	7,9	D	6,6	E	3	F
47	6,5	F	5,6	G	2	F
48	5,8	H	5,0	G	1	G
49	6,0	G	5,4	G	1	F
50	7,1	E	6,0	G	2	F
51	7,1	E	5,9	G	3	F
52	6,9	F	5,8	G	2	F
53	6,6	F	5,8	G	3	F
54	7,0	E	5,7	G	3	F
55	8,0	D	6,4	F	9	E
56	7,7	D	6,1	F	14	D
57	7,3	E	6,2	F	6	E
58	7,9	D	6,5	F	7	E
59	8,3	C	6,9	E	5	F
60	6,9	F	5,8	G	4	F
61	7,3	E	6,1	F	6	E

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
62	8,2	C	6,9	E	5	E
63	6,0	G	5,0	G	0	G
64	6,3	G	5,3	G	2	F
65	8,7	B	6,7	E	14	D
66	8,3	C	7,1	D	13	D
67	7,3	E	6,0	G	3	F
68	7,5	E	6,3	F	11	D
69	7,4	E	6,4	F	1	F
70	8,6	B	6,4	F	30	B
71	8,9	B	7,5	D	12	D
72	7,6	D	6,5	E	12	D
73	8,2	C	6,9	E	11	D
74	8,7	B	7,7	C	12	D
75	8,1	C	6,8	E	11	D
76	7,3	E	6,1	F	11	D
77	7,0	E	5,6	G	12	D
78	7,8	D	6,8	E	11	D
79	7,4	E	6,1	F	2	F
80	8,2	C	7,1	D	12	D
81	7,6	D	6,7	E	9	E
82	6,0	G	5,4	G	3	F
83	8,5	B	7,1	D	20	D
84	8,1	C	6,5	F	14	D
85	7,7	D	6,5	F	20	D
86	7,5	E	6,3	F	10	E
87	8,2	C	7,0	E	10	D
88	8,3	C	7,3	D	14	D
89	8,5	B	7,2	D	17	D
90	9,1	A	7,8	C	17	D
91	8,2	C	6,7	E	6	E
92	8,1	C	6,7	E	6	E
93	7,9	D	6,9	E	12	D
94	8,7	B	7,7	C	9	E
95	8,7	B	7,5	D	15	D
96	8,3	C	6,7	E	10	E
97	6,8	F	5,4	G	21	C

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
98	7,7	D	6,5	E	15	D
99	7,5	D	6,1	F	22	C
100	7,2	E	5,3	G	30	B
101	8,2	C	7,0	D	12	D
102	8,8	B	7,7	C	14	D
103	7,8	D	7,0	E	6	E
104	8,3	C	6,9	E	11	D
105	9,0	A	7,7	C	7	E
106	6,0	G	5,0	G	10	D
107	7,2	E	6,3	F	7	E
108	7,9	D	6,9	E	15	D
109	8,4	C	6,1	F	29	C
110	9,0	A	7,6	C	16	D
111	8,3	C	6,9	E	17	D
112	7,8	D	6,6	E	20	C
113	8,5	B	7,1	D	22	C
114	8,3	C	7,2	D	13	D
115	8,0	C	6,8	E	12	D
116	8,3	C	6,9	E	10	D
117	7,9	D	6,7	E	10	D
118	7,6	D	6,6	E	12	D
119	8,4	C	6,7	E	12	D
120	7,6	D	6,3	F	15	D
121	7,6	D	6,2	F	12	D
122	8,4	C	6,6	E	16	D
123	7,7	D	5,8	G	25	C
124	8,4	C	6,8	E	16	D
125	7,8	D	6,4	F	13	D
126	8,9	B	7,6	C	12	D
127	8,9	B	7,6	C	15	D
128	7,6	D	6,5	E	5	F
129	9,3	A	8,4	B	3	F
130	8,1	C	6,8	E	8	E
131	8,4	C	7,4	D	6	E
132	7,0	F	6,0	F	4	F
133	8,6	B	7,3	D	10	D

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
134	8,1	C	7,0	E	10	D
135	7,7	D	6,5	E	13	D
136	7,6	D	6,3	F	11	D
137	7,9	D	6,6	E	16	D
138	7,8	D	6,2	F	16	D
139	9,1	A	8,7	A	1	F
140	8,8	B	7,9	C	6	E
141	8,4	C	7,3	D	16	D
142	8,7	B	7,4	D	17	D
143	8,4	C	7,5	D	8	E
144	8,8	B	7,6	C	23	C
145	9,1	A	7,8	C	25	C
146	8,6	B	7,6	C	4	F
147	8,6	B	7,5	D	10	D
148	7,7	D	6,8	E	3	F
149	7,6	D	6,4	F	15	D
150	7,2	E	5,9	G	13	D
151	7,9	D	6,9	E	15	D
152	8,2	C	7,1	D	11	D
153	8,5	B	7,5	C	13	D
154	8,1	C	6,9	E	19	D
155	8,4	C	7,3	D	17	D
156	7,9	D	6,9	E	12	D
157	8,1	C	6,8	E	20	C
158	8,2	C	6,7	E	10	E
159	8,7	B	7,0	E	9	E
160	8,5	B	7,0	D	9	E
161	8,6	B	7,3	D	12	D
162	6,5	F	6,1	F	33	B
163	8,4	C	7,5	C	10	D
164	8,7	B	7,9	C	5	F
165	8,2	C	7,2	D	12	D
166	8,5	B	7,5	C	6	E
167	6,5	F	5,6	G	33	B
168	9,3	A	8,1	B	14	D
169	8,1	C	7,0	D	16	D

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
170	8,2	C	7,0	E	N/D	N/D
171	8,6	B	7,4	D	9	E
172	8,0	C	7,0	E	13	D
173	9,0	A	8,1	B	18	D
174	7,5	E	6,5	E	10	D
175	8,3	C	7,2	D	21	C
176	7,9	D	6,9	E	20	C
177	8,2	C	7,2	D	24	C
178	8,5	B	7,2	D	20	D
179	8,2	C	6,7	E	20	D
180	8,7	B	6,2	F	28	C
181	7,9	D	6,8	E	12	D
182	8,1	C	6,8	E	25	C
183	8,2	C	6,9	E	25	C
184	8,0	D	6,6	E	20	C
185	8,3	C	7,4	D	27	C
186	8,2	C	7,3	D	22	C
187	8,3	C	7,0	D	28	C
188	8,2	C	7,0	D	28	C
189	8,3	C	6,6	E	16	D
190	8,5	C	7,1	D	32	B
191	7,8	D	6,6	E	22	C
192	8,4	C	6,8	E	31	B
193	8,0	C	7,1	D	16	D
194	8,5	B	7,5	D	23	C
195	9,4	A	8,3	B	30	B
196	8,1	C	7,0	D	26	C
197	9,0	A	7,8	C	14	D
198	8,4	C	7,2	D	30	C
199	8,8	B	7,6	C	16	D
200	8,3	C	7,1	D	27	C
201	9,3	A	8,1	B	18	D
202	8,4	C	7,3	D	22	C
203	8,2	C	7,0	D	14	D
204	8,2	C	6,9	E	24	C
205	8,4	C	7,1	D	13	D

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
206	7,5	Е	6,2	F	23	С
207	6,6	F	5,7	G	5	F
208	8,7	В	7,7	С	12	D

Для PKC-тета HTRF:

А означает измеренное значение pIC₅₀ от 9,0 до 9,5;

В означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,5 до 9,0;

С означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,0 до 8,5;

D означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,5 до 8,0;

Е означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,0 до 7,5;

F означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,5 до 7,0;

G означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,0 до 6,5;

Н означает измеренное значение pIC₅₀ <6,0.

Для PKC-тета CD4Tc IL-2:

А означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,5 до 9,0;

В означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,0 до 8,5;

С означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,5 до 8,0;

D означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,0 до 7,5;

Е означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,5 до 7,0;

F означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,0 до 6,5;

G означает измеренное значение pIC₅₀ <6,0.

Для селективности PKC-тета/PKC-дельта:

А означает соотношение от 50 до 120;

В означает соотношение от 30 до 50;

С означает соотношение от 20 до 30;

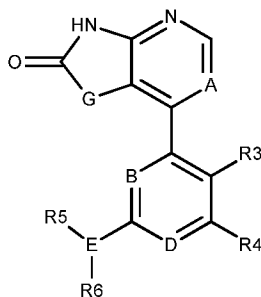
D означает соотношение от 10 до 20;

Е означает соотношение от 5 до 10;

F означает соотношение от 1 до 5;

G означает соотношение от 0 до 1.

В приведенные выше примеры могут быть внесены модификации в пределах объема настоящего изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**1. Соединение структурной формулы I:****I**

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинация, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила и CN;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-F и C-(C1-3 алкил);

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^b, где R^b выбран из галогена; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила;

G выбран из группы, состоящей из: CR₁R₂; NR₁; и O;

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, C1-3 алкила; C3-7 циклоалкила; C1-3 алкоксила; C2-6 циклоалкоксила; C2-6 алкилалкокси; гидроксила; C1-3 алкилгидроксила; амина; C1-3 алкиламино; C1-4 аминоалкила; C2-7 алкиламиноалкила; C1-3 галогеналкила; арила; гетероарила; алкиларила и алкилгетероарила; или

R₁ и R₂ вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R₃ выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-2 алкила, OMe и галогена;

R₄ выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-5 алкила; C3-7 циклоалкила; C1-5 галогеналкила; C1-5 алкоксила; C1-5 галогеналкоксила; алкилалкокси; C2-6 гетероциклоалкила; CN и галогена;

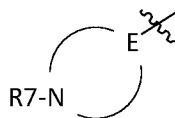
E выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^c, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена; гидроксила; C1-3 алкилгидроксила; C1-3 алкиламино; C1-3 галогеналкила; C2-6 алкилалкоксила; и CN;

каждый из R5 и R6 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; C2-5 алкила; C1-C5 аминоалкила; 4-8-членного аминоалкильного кольца; C1-9 алкилалкокси; C1-9 алкиламиноалкила; или

R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью кольца Z, где кольцо Z представляет собой C3-10 гетероциклоалкильное моно- или бициклическое кольцо; или

E, R5 и R6 вместе представляют собой J, где J выбран из группы, состоящей из: N-R^d; C(=O)R^d; SO₂R^d; O-R^d, где R^d представляет собой 4-8-членное аминоалкильное кольцо.

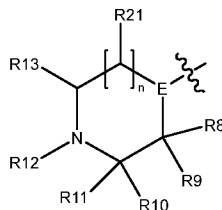
2. Соединение по п. 1, где кольцо Z представляет собой необязательно замещенное, необязательно связанное мостиковой связью 4-8-членное аминоалкильное кольцо общей формулы Ia



Ia

где R7 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где кольцо Z представляет собой:



где каждый из R8, R9, R10, R11, R13 и R21 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C1-3 алкила, C1-3 алкилалкокси; C1-3 алкилгидроксила; amino; C1-3 алкиламино; C1-6 алкиламиноалкила; C1-3 галогеналкила; алкилгетероарила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила; или

любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R12, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры;

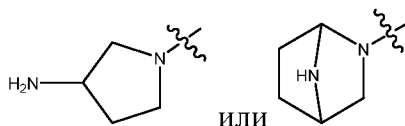
n выбран из группы, состоящей из: 0; 1; и 2.

4. Соединение по любому из пп. 1 – 3, где:

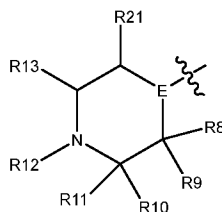
$n = 0$; и

E выбран из группы, состоящей из: N; C-H; C-R^d, где R^d выбран из группы, состоящей из галогена; алкокси; C1-3 алкилгидрокси; C1-3 галогеналкила; C2-5 алкилалкокси; C2-5 алкилнитрила.

5. Соединение по п. 4, где кольцо Z представляет собой:



6. Соединение по любому из п. 2 или п. 3, где G представляет собой CR₁R₂, и кольцо Z представляет собой:



где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и C-H;

E выбран из группы, состоящей из: N, C-F и C-H;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me; Et; OMe; OEt; OH; NH₂ и NHMe;

и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R3 представляет собой водород или галоген;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me, Et, CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe; OEt; OCF₂H; OCF₃; CN; Cl и F; и

где:

каждый из R8 и R9 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; Et; CH₂OH; CHMeOH; CMe₂OH; CH₂OMe; CH₂F и галогена;

каждый из R10 и R11 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; Me, Et, CH₂OH, CHMeOH, CMe₂OH, CH₂OMe, CH₂F CHF₂; CH₂CF₃ и CH₂-гетероарила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me;

R21 выбран из группы, состоящей из: водорода; и Me; или

где:

любой из R8, R9, R10, R11, R12, R13 и R21 может быть соединен с другим, отличающимся R8, R9, R10, R11, R21, R13 или R21 с формированием 3-7-членной спироциклической или бициклической карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры, и/или 3-6-членной мостиковой карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуры.

7. Соединение по п. 6, где:

a) один из R8 и R9 соединен с одним из R10 и R11 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,7]- или [6,8]-бициклической структуры;

b) один из R8 и R9 соединен с R13 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]- или [6,8,8]-мостиковой структуры;

c) один из R10 и R11 соединен с R13 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]- или [6,8,6]-мостиковой структуры;

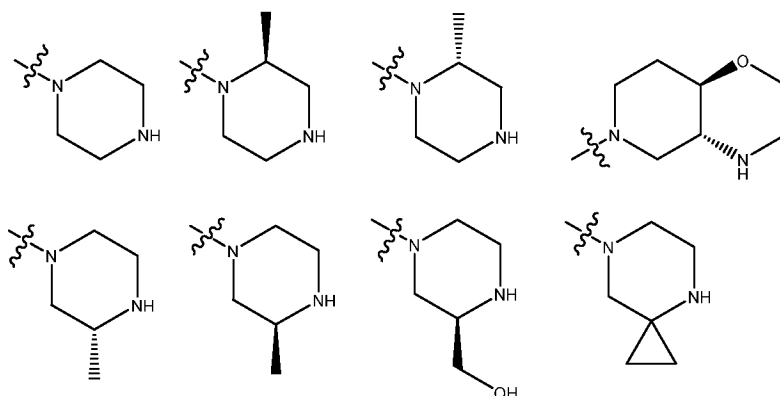
d) один из R10 и R11 может быть соединен с R21 с формированием [6,5,5]-, [6,6,6]-, [6,7,7]-, [6,8,8]-мостиковой структуры;

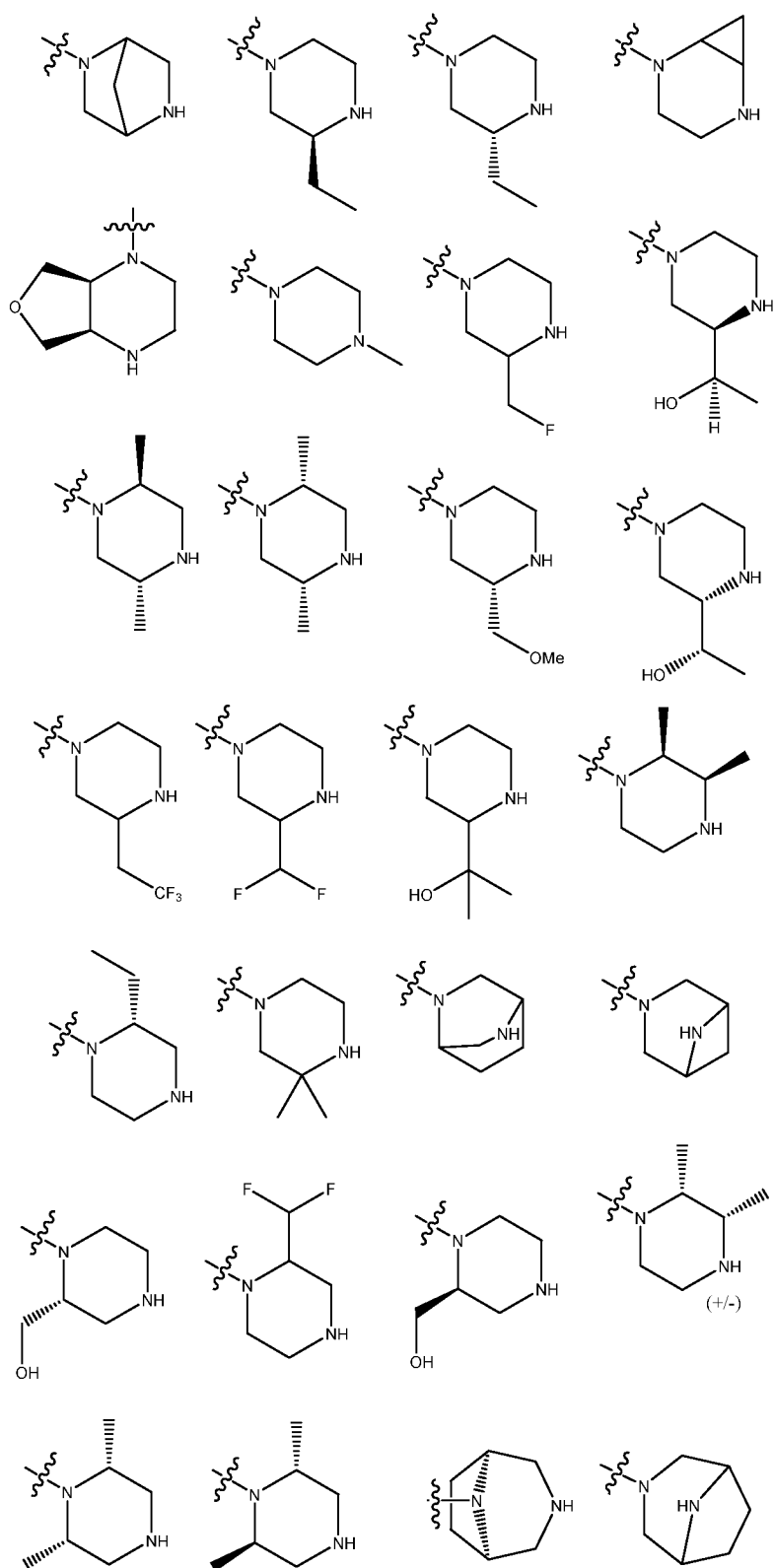
e) один из R8 и R9 может быть соединен с R21 с формированием [6,6,4]-, [6,7,5]-, [6,8,6]-мостиковой структуры;

f) R8 соединен с R9 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,6]- или [6,7]-спироструктуры; или

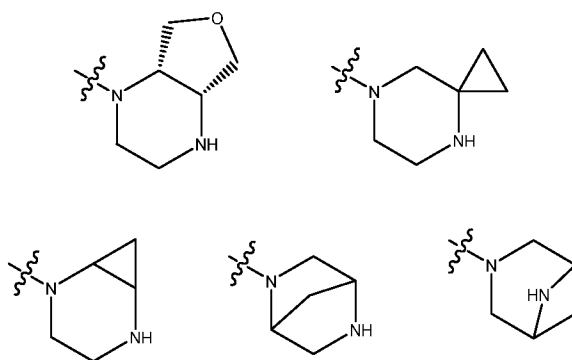
g) R10 соединен с R11 с формированием [6,3]-, [6,4]-, [6,5]-, [6,6]- или [6,7]-спироструктуры.

8. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 6, где кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:

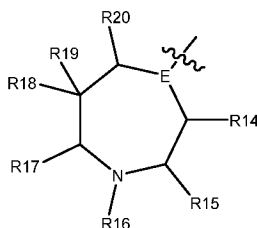




9. Соединение по любому из пп. 1, 2, 6 или 8, где кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:



10. Соединение по п. 2 или п. 3, где G представляет собой CR₁R₂, и кольцо Z представляет собой:



где:

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

каждый из B и D независимо выбран из группы, состоящей из: N и C-H;

E выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-F;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; Et, OMe; OEt; OH; NH₂ и NHMe;

и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-6-членное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо;

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода и F;

R4 выбран из группы, состоящей из: Me; Et; CF₂H; CF₃; CF₂Me; OMe; OEt; OCF₂H; CN; Cl и F;

каждый из R14, R15, R17, R18, R19 и R20 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и F.

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода и Me.

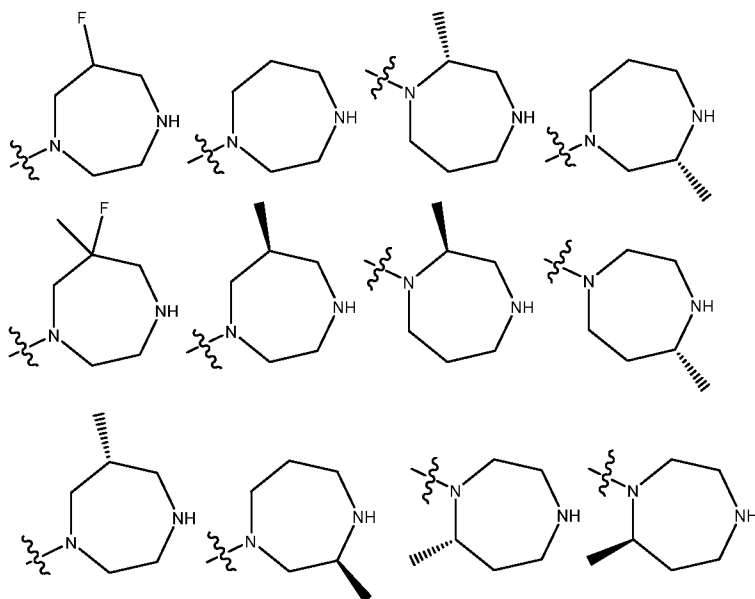
11. Соединение по п. 10, где:

a) каждый из R14, R15, R16, R17, R18, R19 и R20 представляет собой водород;

b) если один из R14, R15, R17, R18 и R20 представляет собой Me, то R16 и R19 представляют собой водород;

- с) если R18 представляет собой F, то R14, R15, R16, R17, R19 и R20 представляют собой водород;
- d) если R18 представляет собой F, и R19 представляет собой Me, то R14, R15, R16, R17 и R19 представляют собой водород;
- e) где R18 и R19 оба представляют собой F, и R14, R15, R17 и R20 представляют собой водород;
- f) где E представляет собой C-H, и R14 или R20 представляют собой F.

12. Соединение по п. 1 или п. 10, где кольцо Z выбрано из группы, состоящей из:



13. Соединение по любому из пп. 1 – 12, где если G представляет собой N-H, то В представляет собой N.

14. Соединение в соответствии с Таблицей 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинация.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из пп. 1 – 14 или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопную форму, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинацию, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

16. Соединение по любому из пп. 1 – 14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения при лечении нарушения или заболевания, выбранного из аутоиммунного нарушения и/или воспалительного заболевания и/или онкологического заболевания и/или злокачественной опухоли и/или инфекции и репликации ВИЧ.

17. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 16, где нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и атопического дерматита.

18. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 16 или п. 17, где соединение представляет собой ингибитор РКС-тета.

19. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 16 – 18, где применение представляет собой способ, включающий в себя введение соединения перорально; местно; путем ингаляции; путем интраназального введения; или системно путем внутривенной, интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной инъекции.

20. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 16 – 19, где применение представляет собой способ, включающий в себя введение одного или более соединений по любому из пп. 1 – 14 необязательно в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

21. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 20, где введение включает в себя введение одного или более соединений по любому из пп. 1 – 14 одновременно, последовательно или по отдельности с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

22. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 16 – 21, которое включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 14, где эффективное количество в крови субъекта составляет приблизительно от 5 нМ приблизительно до 10 мкМ.