

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047083

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.30

(21) Номер заявки
202290536

(22) Дата подачи заявки
2020.08.12

(51) Int. Cl. C07D 473/34 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) ПИПЕРИДИНИЛ-МЕТИЛ-ПУРИНАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NSD2 И ПРОТИВОРАКОВЫХ СРЕДСТВ

(31) PCT/CN2019/100542

(32) 2019.08.14

(33) CN

(43) 2022.05.18

(86) PCT/IB2020/057602

(87) WO 2021/028854 2021.02.18

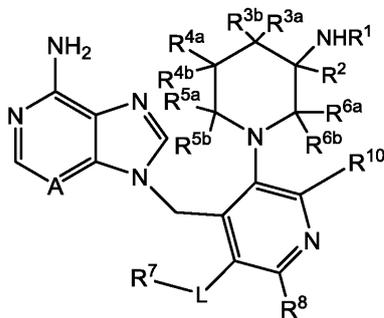
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(56) DOMINIC TISI ET AL.: "Structure of the Epigenetic Oncogene MMSET and Inhibition by N -Alkyl Sinefungin Derivatives", ACS CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 11, 27 September 2016 (2016-09-27), pages 3093-3105, XP055650361, ISSN: 1554-8929, DOI: 10.1021/acschembio.6b00308, the whole document
CN-A-108853110
CN-A-109223794

(72) Изобретатель:
Дэн Хайбин, Лю Цзиньбяо (CN), Оуян Кунде (US), Ван Це, Сяо Цитао, Сюнь Голян, Цзэн Хайцян (CN)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где переменные являются такими, как определено в данном документе. В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения; и способы применения таких соединений для лечения заболевания или состояния, опосредованного ядерным белком 2, содержащим SET-домен (NSD2).

B1

047083

047083

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке заявлено преимущество PCT/CN 2019/100542, поданной 14 августа 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам ингибирования ядерного белка 2, содержащего SET-домен (NSD2).

Уровень техники

Белок 2 домена SET, связывающий ядерный рецептор (NSD2), также известный как кандидат 1 синдрома Вольфа-Хиршхорна (WHSC1) или SET-домен множественной миеломы (MMSET), представляет собой эпигенетическую модификацию и, как полагают, играет ведущую роль в онкогенезе. Как сверхэкспрессия NSD2, так и точечные мутации, повышающие его каталитическую активность, связаны с несколькими видами рака человека. (Coussens et al., J. Biol. Chem. 293, 13750-13654 (2018)).

Регуляция NSD2 нарушается транслокацией t(4;14)(p16.3;q32.3) в примерно 15% случаев множественной миеломы (MM). Повышенная экспрессия NSD2 в клеточных линиях MM t(4;14)+ связана с повышенным уровнем H3K36me2 и взаимно сниженным уровнем H3K27me3. Такая корреляция предполагает причинно-следственную связь между активностью гистоновой метилтрансферазы NSD2 (HMT) и онкогеном MM.

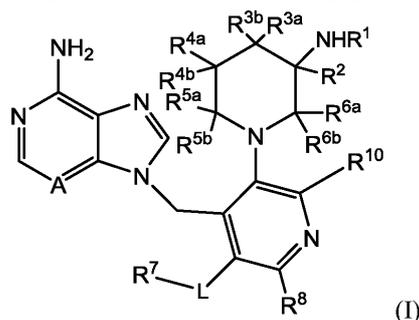
Высокая экспрессия белка NSD2 была продемонстрирована при различных видах рака человека, включая рак мочевого пузыря, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, яичников, кожи, матки, груди, предстательной железы и глиобластома. (Coussens et al., выше; Ezponda et al., Oncogene 32:2882-2890 (2013)). Примечательно, что NSD2 является одним из наиболее часто мутируемых генов в геномах детского рака. Вариант SET-домена NSD2, E1099K, был идентифицирован как в опухолях острого лимфобластного лейкоза, так и в клеточных линиях с повышенным H3K36me2, в которых отсутствует транслокация t(4;14). Результаты секвенирования > 1000 геномов детского рака, представляющих 21 вид рака, выявили вариант E1099K в 14% t(12;21) ETV6-RUNX1, содержащих острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). NSD2 также является одним из наиболее часто мутируемых генов, обнаруживаемых в опухолях мантийноклеточной лимфомы, где наблюдаются варианты E1099K и T1150A. Вариант E1099K также был обнаружен при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ), раке легких и желудка. (Coussens et al., выше). В целом повышающая регуляция NSD2 связана с агрессивным характером опухоли и плохим прогнозом. (Ezponda et al., выше).

NSD2 представляет собой многообещающую цель при лечении рака, и сохраняется потребность в селективных ингибиторах NSD2.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые ингибируют NSD2; а также композиции и способы лечения или предотвращения заболевания или состояния, опосредованного NSD2.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение формулы (I):



или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

A представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой водород или галоген;

L представляет собой связь или C₁₋₄алкилен;

R¹ представляет собой H; или

R¹ и R² вместе с NH образуют 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, в качестве членов кольца; где указанный 5-8-членный гетероцикл не замещен или замещен оксо-заместителем;

R² выбран из группы, состоящей из

(i) водорода, -C₁₋₆алкила, -галогенC₁₋₆алкила, -гидроксиC₁₋₆алкилена, -гидроксигалогенC₁₋₆алкилена, -C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкилена, -галогенC₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ алкилена или -C₃₋₈циклоалкокси(C₁₋₆алкил);

(ii) циано; -цианоC₁₋₆алкилена; -C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила; -C₂₋₆алкенила; -галогенC₂₋₆алкенила; -C₂₋₆алкинила; -C₁₋₄алкил-SOC₁₋₄алкила; -C₁₋₄алкил-SO₂C₁₋₄алкила; -SO₂R⁸ или -C(C₁₋₄алкил)=N-O(C₁₋₄алкил);

(iii) -C₁₋₄алкилкарбонила; -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR¹⁰; или -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; где R¹¹ представляет собой C₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых незави-

симо не замещен или замещен C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси;

(iv) $-(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, где R^{12} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; R^{13} представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил или 5-6-членное гетероциклическое кольцо; или R^{12} и R^{13} вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено C_{1-4} алкилом;

(v) 5-6-членного гетероциклил C_{0-6} алкила или 5-6-членного гетероциклил(галоген- C_{1-4} алкил), где каждый указанный гетероциклилный радикал не замещен или замещен оксо; и

(vi) 5-9-членного гетероарил C_{0-6} алкила или 5-9-членного гетероарил(галоген C_{1-4} алкил), где каждый указанный гетероарильный радикал не замещен или замещен $-C_{1-4}$ алкилом, -галоген C_{1-4} алкилом, -гидрокси- C_{1-4} алкиленом, $-C_{1-4}$ алкокси, -галоген C_{1-4} алкокси, галогеном, гидроксидом, циано, оксидом, -аминокарбонил C_{0-6} алкилом, $-C_{1-4}$ алкиламинокарбонил C_{0-6} алкилом, -ди C_{1-4} алкиламинокарбонил C_{0-6} алкилом или $-C_{3-7}$ циклоалкилом;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, -гидрокси C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, арил, $-C(=O)-OR^{14}$ или $-(CR^aR^b)_s-C(=O)-NR^{15}R^{16}$; или

R^{3a} и R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} , R^{5a} и R^{5b} или R^{6a} и R^{6b} образуют оксо-заместитель;

R^7 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкокси, галоген или C_{1-4} алкил; или 3-8-членный гетероциклил, который не замещен или замещен галогеном;

R^8 представляет собой C_{3-8} циклоалкил(C_{0-6} алкил); 4-6-членный гетероциклил C_{0-6} алкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S; арил или 5-9-членный гетероарил C_{0-6} алкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где R^8 не замещен или замещен 1-3 R^{17} ;

R^{17} представляет собой галоген, гидроксид, циано, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, -галоген C_{1-6} алкокси, $-NR^aC(=O)CR^c=C(R^c)_2$ или $-(CR^aR^b)_r-NR^a-C(=O)-R^{18}$;

R^a , R^b , R^c , R^{10} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

R^{18} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил или $-C_{1-4}$ галогеналкил; и

r, q, g, s и t независимо равны 0-4.

В другом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли; и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В еще одном аспекте в изобретении предложена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли; и один или более терапевтически активных средств.

Соединения по изобретению, отдельно или в комбинации с одним или более терапевтически активными средствами, можно использовать для лечения или предотвращения заболевания или состояния, опосредованного NSD2; и более конкретно, если заболевание или состояние характеризуется сверхэкспрессией или нежелательным повышением регуляции NSD2.

Подробное описание сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены композиции и способы лечения или предотвращения заболевания или состояния, опосредованного NSD2.

Определения

Для целей интерпретации данного описания будут применяться следующие определения, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число и наоборот.

Как используется в данном документе, термин " $-C_{1-6}$ алкил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до шести атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью. Термин " C_{1-4} алкил" следует толковать соответствующим образом. Примеры C_{1-6} алкила включают, без ограничения, метил, этил, n-пропил, 1-метилэтил (изопропил), n-бутил, n-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил).

Как используется в данном документе, термин " $-C_{2-6}$ алкенил" относится к углеводородной радикальной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, имеющей от двух до шести атомов углерода, присоединенной к остальной части молекулы одинарной связью. Термин " C_{2-4} алкенил" следует толковать соответствующим образом. Примеры C_{2-6} алкенила включают, без ограничения, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пент-4-енил и пента-1,4-диенил.

Как используется в данном документе, термин " $-C_{2-6}$ алкинил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, имеющей от двух до шести атомов углерода и присоединенной к остальной части молекулы одинарной связью. Термин " C_{2-4} алкинил" следует толковать соответствующим образом. Примеры C_{2-6} алкинила включают, без ограничения, этинил, проп-1-инил, бут-1-инил, пент-1-инил, пент-4-инил и пента-1,4-диинил.

Как используется в данном документе, термин "-С₁₋₆алкокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой С₁₋₆алкильный радикал, как в целом определено выше. Примеры С₁₋₆алкокси включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси и гексокси.

Как используется в данном документе, термин "-С₁₋₆алкоксиС₁₋₆алкилен" относится к радикалу формулы -R_a-O-R_a, где каждый R_a независимо представляет собой С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше. Атом кислорода может быть связан с любым атомом углерода в любом алкильном радикале. Примеры С₁₋₆алкокси С₁₋₆алкила включают, без ограничения, метокси-метил, метокси-этил, этокси-этил, 1-этокси-пропил и 2-метокси-бутил.

Как используется в данном документе, термин "- С₁₋₄алкилкарбонил" относится к радикалу формулы -C(=O)-R_a, где R_a представляет собой С₁₋₄алкильный радикал, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "-С₁₋₄алкилтиоС₁₋₄алкил" относится к радикалу формулы -R_a-S-R_a, где каждый R_a независимо представляет собой С₁₋₄алкильный радикал, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "-гидроксиС₁₋₆алкилен" относится к С₁₋₆алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода С₁₋₆алкильного радикала заменен ОН. Примеры гидроксиС₁₋₆алкила включают, без ограничения, этан-1-олил, 2-метилпропан-1-олил, гидрокси-метил, 2-гидрокси-этил, 2-гидрокси-пропил, 3-гидрокси-пропил и 5-гидрокси-пентил.

Как используется в данном документе, термин "-аминокарбонилС₀₋₆алкил" относится к радикалу формулы -R_a-C(=O)-NH₂, где R_a представляет собой одинарную связь или С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "-С₁₋₄алкиламинокарбонилС₀₋₆алкил" относится к радикалу формулы -R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2}, где R_{a1} представляет собой одинарную связь или С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше; и R_{a2} представляет собой С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "-диС₁₋₄алкиламинокарбонилС₀₋₆алкил" относится к радикалу формулы -R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2}, где R_{a1} представляет собой одинарную связь или С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше; и каждый R_{a2} представляет собой С₁₋₄алкильный радикал, как определено выше, и может быть таким же или отличаться.

Как используется в данном документе, термин "-С₃₋₈циклоалкилС₀₋₆алкил" относится к стабильному моноциклическому насыщенному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до восьми атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью (т.е., С₃₋₈циклоалкил) или посредством С₁₋₆алкильного радикала, как определено выше. Термины "С₃₋₇циклоалкил" и "С₃₋₇циклоалкилС₀₋₄алкил" следует толковать соответствующим образом. Примеры С₃₋₈циклоалкилС₀₋₆алкила включают, без ограничения, циклопропил, циклопропил-метил, циклобутил, циклобутил-этил, циклопентил, циклопентил-пропил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Как используется в данном документе, термин "-С₃₋₈циклоалкоксиС₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -R_a-O-R_b, где R_a независимо представляет собой С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше, и R_b представляет собой С₃₋₈циклоалкил, как определено выше. Примеры С₃₋₈циклоалкоксиС₁₋₆алкила включают, без ограничения, циклопропоксиметил и циклобутоксиметил.

"Галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

Как используется в данном документе, термин "-галогенС₁₋₆алкил" относится к С₁₋₆алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше. Примеры галогенС₁₋₆алкила включают, без ограничения, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил. Термин "галогенС₁₋₄алкил" следует толковать соответствующим образом.

Как используется в данном документе, термин "-галогенС₁₋₆алкоксиС₁₋₄алкилен" относится к радикалу формулы -R_{a1}-O-R_{a2}, где R_{a1} представляет собой С₁₋₆алкильный радикал, как определено выше; и R_{a2} представляет собой галогенС₁₋₆алкил, как определено выше. Примеры галогенС₁₋₆алкоксиС₁₋₄алкила включают, без ограничения, (дифторметоксил)метил, (2,2,2-трифторэтокси)метил и (2,2-дифторэтокси)метил.

Как используется в данном документе, термин "-гидроксиалкоксиС₁₋₆алкилен" относится к галогенС₁₋₆алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или более гидроксильными радикалами. Примеры гидроксиалкоксиС₁₋₆алкила включают, без ограничения, 2,2-дифторэтан-1-олил; 2-фторэтан-1-олил и 2,2,2-трифторэтан-1-олил.

Как используется в данном документе, термин "-цианоС₁₋₆алкилен" относится к радикалу формулы -R_a-CN, где R_a представляет собой С₁₋₄алкильный радикал, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "-галогенС₂₋₆алкенил" относится к С₂₋₆алкенильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к стабильному 4-7-членному неароматическому моноциклическому радикалу, содержащему 1, 2 или 3

гетероатома, отдельно выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклический радикал может быть связан через атом углерода или гетероатом. Термин "5-6-членный гетероциклический радикал" следует толковать соответствующим образом. Примеры гетероциклического радикала включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиримидинил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиранил или морфолинил или пергидроазепинил.

Как используется в данном документе, термин "гетероциклическое C₀₋₆алкильное кольцо" относится к гетероциклическому кольцу, как определено выше, присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью или посредством C₁₋₆алкильного радикала, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил" относится к 5-9-членному ароматическому моноциклическому или слитому кольцевому радикалу, содержащему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, отдельно выбранные из азота, кислорода и серы. Гетероарильный радикал может быть связан через атом углерода или гетероатом. Термин "5-6-членный гетероарил" следует толковать соответствующим образом. Примеры 5-6-членных моноциклических гетероариллов включают, без ограничения, фурил, пирролил, тиенил, пирозолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиримидинил, пиримидинил или пиримидинил. Примеры слитых гетероариллов включают, без ограничения, 9-членные гетероариллы, такие как бензофуранил; 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил; бензо[d][1,3]диоксол-5-ил; имидазо[1,2-a]пиримидинил; пиразоло[1,5-a]пиримидинил; 1H-индазолил и 1H-бензо[d]-имидазолил.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил C₀₋₆алкильное кольцо" относится к гетероарильному кольцу, как определено выше, присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью или посредством C₁₋₆алкильного радикала, как определено выше.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил(галоген C₁₋₄алкильное кольцо)" относится к гетероарильному кольцу, как определено выше, присоединенному к остальной части молекулы посредством галоген C₁₋₄алкильного радикала, как определено выше. Иллюстративным примером гетероарил(галоген C₁₋₄алкильное кольцо) является фтор(пиримидин-2-ил)метил.

"IC₅₀", как используется в данном документе, относится к молярной концентрации ингибитора или модулятора, которая дает 50% ингибирование.

Термин "защищенные производные", как используется в данном документе, относится к производным ингибиторов, в которых реакционноспособный центр или центры заблокированы защитными группами. Защищенные производные полезны при получении ингибиторов или сами по себе могут быть активными в качестве ингибиторов. Примеры защитной группы включают, без ограничения, ацетил, тетрагидропиран, метоксиметилэфир, β-метоксиэтоксиметилэфир, п-метоксибензил, метилтиометилэфир, пивалоил, силиловый эфир, карбобензилокси, бензил, трет-бутоксикарбонил, п-метоксифенил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, ацетали, кетали, ацилалли, дитианы, метиловые сложные эфиры, бензиловые сложные эфиры, трет-бутиловые сложные эфиры и силиловые сложные эфиры. Полный список подходящих защитных групп можно найти в T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Термин "заболевание или состояние, опосредованное ядерным белком 2, содержащим SET-домен (NSD2)", относится к заболеванию или состоянию, которое прямо или косвенно регулируется NSD2.

Как используется в данном документе, термин "субъект" относится к млекопитающим, приматам (например, людям, самцам или самкам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой примата. В других вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Используемые в данном документе термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

Как используется в данном документе, термин "лечить", "лечащий" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или улучшению течения заболевания или нарушения (т. е. к замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, связанного с заболеванием или нарушением, включая те, которые могут быть невидимыми для пациента.

Как используется в данном документе, термин "предотвращать", "предотвращающий" или "предотвращение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или к отсрочке начала или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается" в лечении, если такой субъект получит биологическую, медицинскую пользу или повышение качества жизни от такого лечения.

Как используется в данном документе, термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка или облегчения симптомов, облегчения состояния, замедления или задержки прогрессирования заболевания, предотвращения заболевания и т.д.

Как используется в данном документе, термин "противораковое средство" или противоопухолевое средство относится к терапевтическому средству, которое применимо для лечения или контроля роста раковых клеток.

Как используется в данном документе, термин "противовоспалительное средство" относится к терапевтическому средству, которое уменьшает воспаление (покраснение, отек и/или боль) в организме. Противовоспалительные средства блокируют определенные вещества в организме, вызывающие воспаление.

Как используется в данном документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

Как используется в данном документе, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, пригодному при получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические агенты, буферные агенты, эмульгаторы, средства, замедляющие поглощение, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизаторы, красители и их комбинации, как должно быть известно специалистам в данной области техники (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Как используется в данном документе, термин в единственном числе и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует толковать как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно противоречит контексту.

Описание предпочтительных вариантов осуществления

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые ингибируют NSD2; а также композиции и способы лечения или предотвращения состояния, опосредованного NSD2.

В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления изобретения. Признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; как описано выше.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где А представляет собой N.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1 или 2, или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^{3a} представляет собой водород или галоген; и R^{3b} представляет собой водород, галоген, -гидроксил, $-C_{1-6}$ алкокси или циано; или

R^{4a} представляет собой водород или галоген; и R^{4b} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкилен, $-C_{1-6}$ алкил или -галоген $-C_{1-6}$ алкил; или

R^{5a} представляет собой водород и R^{5b} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил; или

R^{5a} и R^{5b} вместе образуют оксо-заместитель.

Вариант осуществления 4. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления 1-3 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^{6a} представляет собой водород или галоген;

R^{6b} представляет собой водород, -галоген $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкилен, -гидрокси $-C_{1-6}$ алкилен, -гидроксигалоген $-C_{1-6}$ алкилен, карбоксил, фенил или $-(CR^aR^b)_t-C(O)-NR^{15}R^{16}$;

R^a , R^b , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил; и

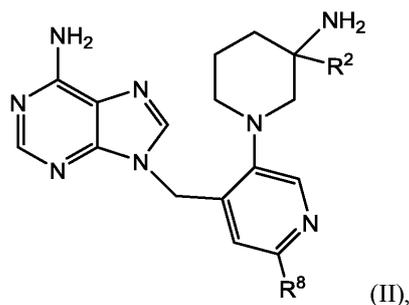
t равно 0-1; или

R^{6a} и R^{6b} вместе образуют оксо-заместитель.

Вариант осуществления 5. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления 1-4 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкокси или галоген.

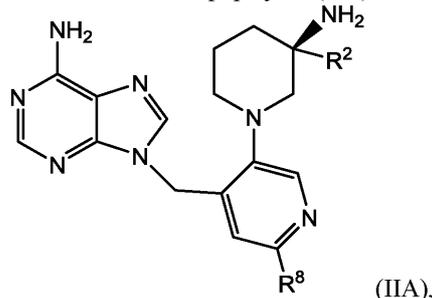
Вариант осуществления 6. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления 1-5 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} и R^7 представляют собой водород.

Вариант осуществления 7. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II):



или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 8. Соединение формулы (II) согласно варианту осуществления 7, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIA):



или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-галогенC_{1-6}$ алкил, $-гидроксиC_{1-6}$ алкилен, $-гидроксигалогенC_{1-6}$ алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, $-галогенC_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен или $-C_{3-8}$ циклоалкокси(C_{1-6} алкил).

Вариант осуществления 10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой $-C_{1-4}$ алкилкарбонил;

$-(CR^aR^b)_p-C(O)-OR^{10}$, где R^{10} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

$-C(O)-(CR^aR^b)_q-R^{11}$, где R^{11} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо не замещен или замещен $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкокси; или $-(CR^aR^b)_r-C(O)-NR^{12}R^{13}$, где

R^{12} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^{13} представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил или 5-6-членное гетероциклическое кольцо; или

R^{12} и R^{13} вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено $-C_{1-4}$ алкилом; и

R^a , R^b и R^{11} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил; и

p , q и r независимо равны 0-2.

Вариант осуществления 11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R выбран из группы:

пиридин-2-ил, (пиридин-2-ил)метил или (пиридин-2-ил)этил, где указанный пиридин-2-ил независимо не замещен или замещен 1-2 из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила, гидроксила,

$-гидроксиC_{1-4}$ алкилена, циано, $-C_{1-4}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилена, $-галогенC_{1-4}$ алкокси, галогена или $-C_{3-7}$ циклоалкила;

тиазол-4-ил, тиазол-2-илметил, оксазол-2-ил, оксазол-2-илметил, пиридазин-3-ил, пиридазин-3-илметил, пиазин-2-ил, пиазин-2-илметил, пиримидин-4-ил, пиримидин-4-илметил, каждый из которых независимо не замещен или замещен $-C_{1-4}$ алкилом или галогеном;

1H-пиазол-3-ил, (1H-пиазол-3-ил)метил, 1-метил-1H-пиазол-4-ил, (1,2,3-триазол-4-ил), изоксазол-3-ил, каждый из которых независимо не замещен или замещен $-C_{1-4}$ алкилом, галогеном или $-C_{3-7}$ циклоалкилом;

1,4-диоксан-2-ил;

пиридин-2(1H)-онил; и

пиридин-1-оксид-2-ил.

Вариант осуществления 12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой циклопропил; циклобутил; циклогексил или азетидинил.

Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой 2,3-

дигидробензофуран-5-ил; 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил; бензо[d][1,3]диоксол-5-ил; имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил или пирозоло[1,5-a]пиридин-6-ил.

Вариант осуществления 14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-13 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой пиридил, незамещенный или замещенный 1-2 галогенами, $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкокси; 1H-индазол-5-ил, незамещенный или замещенный 1-2 галогенами или $-C_{1-6}$ алкилом; или 1H-бензо[d]-имидазол-6-ил, незамещенный или замещенный $-C_{1-6}$ алкилом.

Вариант осуществления 15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-13 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{17} ;

R^{17} представляет собой галоген, гидрокси, циано, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, -галоген C_{1-6} алкокси,

$-NR^dC(O)CR^d=C(R^d)_2$ или $-(CR^aR^b)_t-NR^d-C(O)-R^{18}$;

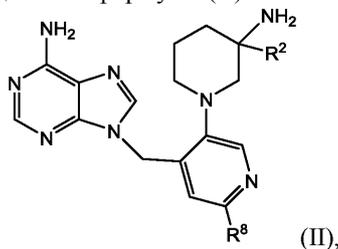
R^a , R^b и R^d независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

R^{18} представляет собой $-C_{1-4}$ галогеналкил; и

t равно 0-1.

Вариант осуществления 16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-13 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{17} ; и R^{17} представляет собой галоген, гидрокси, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси или -галоген C_{1-6} алкокси.

Вариант осуществления 17. Соединение формулы (II)



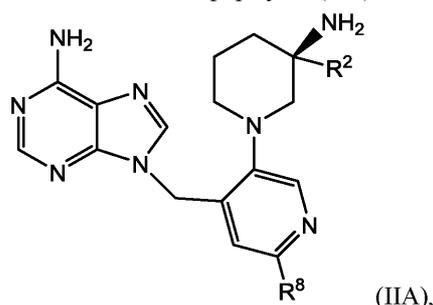
или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^2 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, -гидрокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен или $-C_{3-8}$ циклоалкокси(C_{1-6} алкил);

R^8 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{17} ; и

R^{17} представляет собой галоген, гидрокси, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси или -галоген C_{1-6} алкокси.

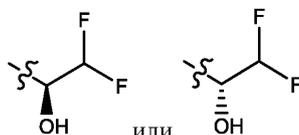
Вариант осуществления 18. Соединение формулы (II) согласно варианту осуществления 17, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIA):



или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-18 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой водород; 2,2-дифторэтил; 2-метил-пропан-1-олил; этан-1-олил; 2,2-дифторэтан-1-олил; 2-фторэтан-1-олил; 2,2,2-трифторэтан-1-олил; дифторметоксил или 2,2-трифторэтоксил.

Вариант осуществления 20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-18 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой



Вариант осуществления 21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где

указанное соединение представляет собой соединение из табл. 2 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 22. Соединение согласно варианту осуществления 21, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

- 1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола; и
- 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола;

или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 23. Соединение согласно варианту осуществления 22, где указанное соединение находится в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или их смеси.

Вариант осуществления 24. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 25. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 26. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 27. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 28. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 29. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 30. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 31. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 32. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 33. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 34. Соединение согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение представляет собой (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль. Альтернативно, соединение представляет собой (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-34 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 36. Комбинация, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-34 и одно или более дополнительных терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 37. Комбинация согласно варианту осуществления 36, где указанное одно или более дополнительных терапевтически активных средств представляют собой противораковое средство, анальгетик, противовоспалительное средство или их комбинацию.

Вариант осуществления 38. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-34 и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного ядерным белком 2, содержащим SET-домен (NSD)2.

Вариант осуществления 39. Соединение согласно варианту осуществления 38, где указанное второе терапевтическое средство представляет собой противораковое средство, анальгетик, противовоспалительное средство или их комбинацию.

Вариант осуществления 40. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-34 и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного NSD2.

Вариант осуществления 41. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного ядерным белком 2, содержащим SET -домен (NSD2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-34

и, необязательно, в комбинации со вторым терапевтическим средством; с лечением тем самым указанным заболеванием или состоянием, опосредованного NSD2.

Вариант осуществления 42. Способ лечения заболевания или состояния, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования ядерного белка 2, содержащего SET-домен (NSD2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-34 и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством; с лечением тем самым указанным заболеванием или состоянием, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2.

Вариант осуществления 43. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи (в частности, плоскоклеточную карциному), рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, гепатоцеллюлярную карциному, рак головы и шеи, опухоль оболочек периферических нервов, остеосаркому, множественную миелому, нейробластому, лейкоз (в частности, острый лимфобластный лейкоз), неходжкинскую лимфому (в частности, мантийноклеточную лимфому) или легочную артериальную гипертензию.

Вариант осуществления 44. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой рак легкого.

Вариант осуществления 45. Способ согласно варианту осуществления 44, в котором указанный рак легкого представляет собой мелкоклеточный или немелкоклеточный рак легкого.

Вариант осуществления 46. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой лейкоз.

Вариант осуществления 47. Способ согласно варианту осуществления 46, в котором указанный лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) или хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Вариант осуществления 48. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой рак кожи.

Вариант осуществления 49. Способ согласно варианту осуществления 48, в котором указанный рак кожи представляет собой меланому, базально-клеточную карциному или плоскоклеточную карциному.

Вариант осуществления 50. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой лимфому.

Вариант осуществления 51. Способ согласно варианту осуществления 50, в которой указанная лимфома представляет собой лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому.

Вариант осуществления 52. Способ согласно варианту осуществления 50, в которой указанная лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Вариант осуществления 53. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, или указанное заболевание или состояние, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2, представляет собой миелому.

Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 41-53, в котором указанное соединение вводят перорально.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" или "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I), ее подформулам, а также приведенным в качестве примеров соединениям и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно-меченые соединения (включая дейтериевые замещения), а также внутренне образованные фрагменты.

В зависимости от выбора исходных материалов и способов соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Предполагается, что настоящее изобретение включает все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут, по возможности, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоал-

кил может иметь цис- или транс-конфигурацию.

Любой асимметрический атом (например, углерод или т.п.) соединения(-й) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации.

Соответственно, используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может быть в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (цис- или транс-) стереоизомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров можно разделить на основе физико-химических различий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-птолуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоново́й кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены хиральной хроматографией, например, жидкостной хроматографией высокого давления (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

Любая приведенная в данном документе формула также предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно меченных форм соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, представленные приведенными в данном документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности, дейтерия (т.е. ^2H или D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, или улучшение терапевтического окна или переносимости. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель соединения формулы (I) или ее подформул. Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием изотопов и природным содержанием конкретного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия). Следует понимать, что термин "фактор изотопного обогащения" может применяться к любому изотопу таким же образом, как это описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Соответственно следует понимать, что изобретение включает соединения, которые включают один или более любых из вышеупомянутых изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или те, в которые входят нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченные соединения полезны в исследованиях метаболизма (с C), исследованиях кинетики реакций (например, с H или N), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут быть особенно желательны для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченые соединения формулы (I) или ее подформул обычно могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах, с использованием подходящих изотопно меченых реагентов-вместо ранее используемых немеченых реагентов.

Соединения по настоящему изобретению получают либо в свободной форме, либо в форме их солей. Как используется в данном документе, термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по изобретению и которые обычно не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из столбцов с I по XII периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

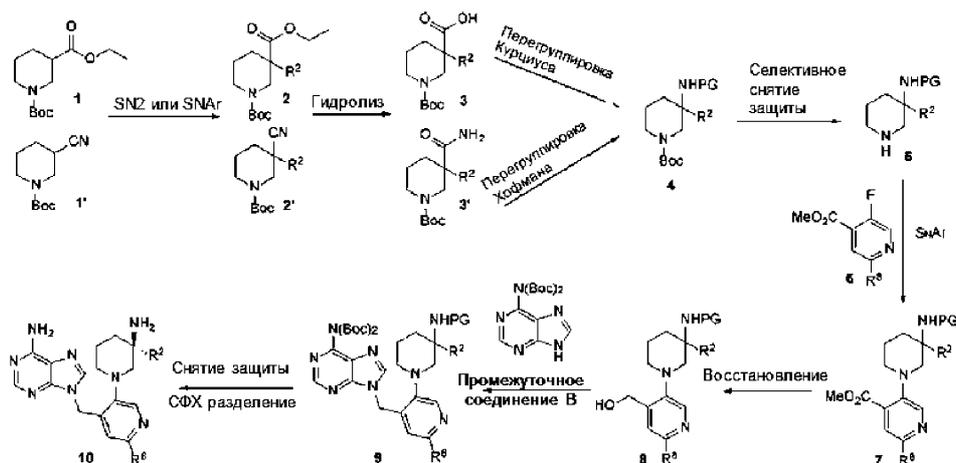
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения по настоящему изобретению в форме соли ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната, капрата, хлорида/гидрохлорида, хлоротеофиллината, цитрата, этандисульфоната, фумарата, глюкоптата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, манделата, мезилата, метилсульфата, муката, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеcanoата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, полигалактуроната, пропионата, себацината, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилаттрифенатата, трифторацетата или ксинафоата.

Способы получения соединений по изобретению

Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если не указано иное или иное явно не противоречит контексту.

Соединения формулы (I) можно получить, как в целом показано на схеме 1, где R, R², R³, ... имеют указанные выше значения. Как показано на схеме 1, Вос-защищенный пиперидин 3-CN или 3-CO₂Et подвергается реакции SN₂ или SNAg в присутствии сильных оснований (например, NaHMDS) и электрофила, содержащего R₂, с образованием соединения 2 или 2' с четвертичным центром, которое далее гидролизуете до соответствующей карбоновой кислоты 3 или первичного амида 3' либо в основных условиях (например, LiOH), либо в условиях окислительного гидролиза (например, H₂O₂, NaOH). Кислота 3 или амид 3' далее подвергается перегруппировке Курциуса или Хофмана с образованием защищенного четвертичного амина 4. После селективного удаления Вос-защиты пиперидин 5 реагирует с фторированным пиридином 6 в присутствии органических оснований (например, DIPEA) при нагревании с образованием продукта сочетания 7. Сложный эфир 7 далее восстанавливается до бензилового спирта 8 с помощью мягкого восстанавливающего агента (например, NaBH₄, LiCl), который подвергается реакции Мицунобу с Вос-защищенным адениновым промежуточным соединением В с получением соединения 9. После снятия защиты в кислых условиях или условиях гидрирования получают хиральную молекулу-мишень 10 с последующим разделением посредством СФХ.

Схема 1



Изобретение дополнительно включает любой вариант способов по изобретению; например, где в качестве исходного материала используют промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, и осуществляют остальные стадии; где исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции; или где компоненты реакционной смеси используются в виде их солей или оптически чистого материала. Соединения по изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

Фармакология и полезность

В одном аспекте в изобретении предложены соединения формулы (I) или ее подформулы, или их фармацевтически приемлемые соли, которые применимы для терапии; в частности, для лечения или предотвращения заболевания или состояния, опосредованного NSD2.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или состояния, при котором эффективно или которое поддается лечению путем ингибирования NSD2; и для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, которое поддается лечению путем ингибирования NSD2.

Примеры заболеваний или состояний, которые опосредованы NSD2 или, при которых эффективно или которые поддаются лечению путем ингибирования NSD2, включают, помимо прочего, рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи (в частности, плоскоклеточную карциному кожи), рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, гепатоцеллюлярную карциному, рак головы и шеи, опухоль оболочек периферических нервов, остеосаркому, множественную миелому, нейробластому, лейкоз (в частности, острый лимфобластный лейкоз), неходжкинскую лимфому (в частности, мантийноклеточную лимфому) и легочную артериальную гипертензию.

Фармацевтические композиции, дозировка и введение

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, чрескожного или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в твердой форме (включая, помимо прочего, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, помимо прочего, растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленкой, либо энтеросолюбильным покрытием в соответствии со способами, известными в данной области техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или более из:

- разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- смазывающих веществ, например, диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее солей магния или кальция и/или полиэтиленгликоля; для таблеток тоже
- связующих веществ, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при желании
- разрыхлителей, например, крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли, или шипучих смесей; и

е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В другом аспекте соединения по настоящему изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), болеутоляющие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противораковое средство или химиотерапевтическое средство. Примеры противораковых средств, рассматриваемых для использования в комбинированной терапии по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, эрлотиниб, бортезомиб, фулвестрант, сунитиб, мезилат иматиниба, летрозол, финасунат, платины, такие как оксалиплатин, карбоплатин и цисплатин, финасунат, фторурацил, рапамицин, лейковорин, лопатиниб, лонафамиб, сорафениб, гефитиниб, капмтотетин, топотекан, бриостатин, адезелезин, антрациклин, карцелезин, бизелезин, доластатин, ауристатин, дуокармицин, элеутеробин, таксолы, такие как паклитаксел или доцетаксел, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон или преднизолон, другие алкилирующие средства, такие как мехлорэтамин, хлорамбуцил и ифосфамид, антиметаболиты, такие как азатиоприн или меркаптопурин, другие ингибиторы микротрубочек (алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, винорелбин и виндезин, а также таксаны), подофиллотоксины (этопозид, тенипозид, этопозид фосфат и эпиподофиллотоксины), ингибиторы топоизомеразы, другие цитотоксины, такие как актиномицин, даунорубин, валрубицин, идарубин, эдрекломаб, эпирубицин, блеомицин, пликамицин, митомицин, а также другие противораковые антитела (цетуксимаб, бевацизумаб, ибритумомаб, абагомаб, адекватумумаб, афутузумаб, алацизумаб, алемтузумаб, анатумомаб, аполизумаб, бавитуксимаб, белимумаб, биватузумаб мертансин, блинатумомаб, брентуксимаб ведотин, кантузумаб мертансин, катумазомаб, цетуксимаб, цитатузумаб богатокс, циксутумумаб, кливатузумаб тетраксетан, конатумумаб, дацетузумаб, даклизумаб, детумомаб, экромексимаб, эдрекломаб, элотузумаб, эпратузумаб, эртумаксумаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимумаб, гембатумумаб ведотин, гемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан, инотузумаб озогамин, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лукатумумаб, люмилисимаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, митумомаб, наколомаб тафенатокс, наптумомаб эстафенатокс, нецитумумаб, нимотузумаб, офатумумаб, оларатумаб, опортузумаб монатокс, ореговомаб, панитумумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, робатумумаб, ритуксимаб, сибротузумаб, такатузумаб тетраксетан, таплитумумаб паптокс, тенатумомаб, тицилимумаб, тигатузумаб, тозитумумаб или I -тозитумомаб, трастузумаб, тремелимумаб, туокотузумаб целмолейкин, велтузумаб, висилизумаб, волоциксумаб, вотумумаб, залутумумаб, занолимумаб, IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, TriGem, TriAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyx-105, CD:-960, Cea-Vac, BrevaRex AR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, Mab против LCG, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, антитело к HMI.24, антитело к PTHrP, антитело 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAб, антитело против рака предстательной железы, H22xKi-g, ABX-Mai, имутеран, монофарм-С) и конъюгаты антитело-лекарственное средство, содержащие любое из вышеуказанных средств (особенно ауристатин MMAE и MMAF, майтанзиноиды, такие как DM-1, калихеамицины или различные цитотоксины).

В другом варианте осуществления соединения по изобретению комбинируют с другим терапевтическим средством, выбранным из анастрозола (ARIMIDEX®), бикалутамида (CASODEX®), блеомицина сульфата (BLENOXANE®), бусульфана (MYLERAN®), инъекции бусульфана (BUSULFEX®), капецитабина (XELODA®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксиде-5-фторцитидина, карбоплатина (PARAPLATIN®), кармустина (BiCNU®), хлорамбуцила (LEUKERAN®), цисплатин (PLATINOL®), кладрибина (LEUSTATIN®), циклофосфамида (CYTOXAN® или NEOSAR®), цитарабин, цитозина арабинозида (CYTOSAR-U®), липосомной инъекции цитарабина (DEPOCYT®), дакарбазина (DTIC-Dome®), дактиномицина (актиномицина D, COSMEGAN®), даунорубина гидрохлорида (CERUBIDINE®), липосомной инъекции даунорубина цитрата (DAUNOXOME®), дексаметазона, доцетаксела (TAXOTERE®), доксорубина гидрохлорида (ADRIAMYCIN®, RUBEX®), этопозид (VEPESID®), флударабинфосфата (FLUDARA®), 5-фторурацила (ADRUCIL®, EFUDEX®), флутамида (EULEXIN®), тезацитибина, гемцитабина (дифтордезоксидецитидина), гидроксимочевины (HYDREA®), идарубина (IDAMYCIN®), ифосфамида (IFEX®), иринотекана (CAMPTOSAR®), L-аспарагиназы (ELSPAR®), лейковорина кальция, мелфалана (ALKERAN®), 6-меркаптопурина (PURINETHOL®), метотрексата (FOLEX®), митоксантрона (NOVANTRONE®), гемтузумаб озогамин (MYLOTARG™), паклитаксела (TAXOL®), напаклитаксела (ABRAXANE®), феникса (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатина, полифепросана 20 с имплантатом кармустина (GLIADEL®), тамоксифена цитрата (NOLVADEX®), тенипозид (VUMON®), 6-тиогуанина, тиотепы, тирапазамина (TIRAZONE®), топотекана гидрохлорида для инъекции (HYCAMP-TIN®), винбластин (VELBAN®), винкристина (ONCOVIN®) и винорелбина (NAVELBINE®).

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению комбинируют с другим терапевтическим средством, способным ингибировать BRAF, MEK, CDK4/6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET,

mTOR, PI3K или АКТ или их комбинацией. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению комбинируют с другим терапевтическим средством, выбранным из вемурафиниба, дебрафиниба, LGX818, траметиниба, MEK162, LEE011, PD-0332991, панобиностата, вериностата, ромидеписина, цетуксимаба, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, панитумумаба, вандетаниба, INC280, эверолимуса, симолимуса, ВМК120, BYL719 или CLR457 или их комбинацию.

В другом варианте осуществления терапевтическое средство для применения с соединениями по настоящему изобретению выбирают на основе заболевания или состояния, которое подлежит лечению. Например, при лечении меланомы другое терапевтическое средство может быть выбрано из алдеслейкина (например, PROLEUKIN®), дабрафениба (например, TAFINLAR®), дакарбазина, рекомбинантного интерферона альфа-2b (например, INTRON® А), ипилимумаба, траметиниба (например, MEKINIST®), пегинтерферона альфа-2b (например, PEGINTRON®, SYLATRON™), вемурафениба (например, ZELBORAF®) и ипилимумаба (например, YERVOY®).

Для лечения рака яичников другое терапевтическое средство может быть выбрано из доксорубицина гидрохлорида (Adriamycin®), карбоплатина (PARAPLATIN®), циклофосфида (CYTOXAN®, NEOSAR®), цисплатина (PLATINOL®, PLATINOL-AQ®), липосомы доксорубицина гидрохлорида (DOXIL®, DOX-SL®, EVACET®, LIPODOX®), гемцитабина гидрохлорида (GEMZAR®), топотекана гидрохлорида (HYCAMTIN®) и пакситаксела (TAXOL®).

Для лечения рака щитовидной железы другое терапевтическое средство может быть выбрано из доксорубицина гидрохлорида (Adriamycin®), карбозантиниба-S-малата (COMETRIQ®) и вандетаниба (CAPRELSA®).

Для лечения рака толстой кишки другое терапевтическое средство может быть выбрано из фторурацила (например, ADRUCIL®, EFUDEX®, FLUOROPLEX®), бевацизумаба (AVASTIN®), иринотекана гидрохлорида (CAMPSTOSTAR®), капецитабина (XELODA®), цетуксимаба (ERBITUX®), оксалиплатина (ELOXATIN®), лейковорина кальция (WELLCOVORIN®), регорафениба (STIVARGA®), панитумумаба (VECTIBIX®) и зив-афлиберцепта (ZALTRAP®).

Для лечения рака легкого другое терапевтическое средство может быть выбрано из метотрексата, метотрексата LPF (например, FOLEX®, FOLEX PFS®, Abitrexate®, MEXATE®, MEXATE-AQ®), паклитаксела (TAXOL®), состава наночастиц паклитаксела, стабилизированного альбумином (ABRAXANE®), афатиниба дималеата (GILOTRIF®), пеметрекседа динатрия (ALIMTA®), бевацизумаба (AVASTIN®), карбоплатина (PARAPLATIN®), цисплатина (PLATINOL®, PLATINOL-AQ®), кризотиниба (XALKORI®), эрлотиниба гидрохлорида (TARCEVA®), гефитиниба (IRESSA®) и гемцитабина гидрохлорида (GEMZAR®).

Для лечения рака поджелудочной железы другое терапевтическое средство может быть выбрано из фторурацила (ADRUCIL®), EFUDEX®, FLUOROPLEX®), эрлотиниба гидрохлорида (TARCEVA®), гемцитабина гидрохлорида (GEMZAR®) и митомицина или митомицина С (MITOZYTREXTM, MUTAMYCIN®).

Для лечения рака шейки матки другое терапевтическое средство может быть выбрано из блеомицина (BLENOXANE®), цисплатина (PLATINOL®, PLATINOL-AQ®) и топотекана гидрохлорида (HYCAMTIN®).

Для лечения рака головы и шеи другое терапевтическое средство может быть выбрано из метотрексата, метотрексата LPF (например, FOLEX®, FOLEX PFS®, Abitrexate®, MEXATE®, MEXATE-AQ®), фторурацила (ADRUCIL®, EFUDEX®,

FLUOROPLEX®), блеомицина (BLENOXANE®), цетуксимаба (ERBITUX®), цисплатина (PLATINOL®, PLATINOL-AQ®) и доцетаксела (TAXOTERE®).

Для лечения лейкоза, включая хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), другое терапевтическое средство может быть выбрано из бозутиниба (BOSULIF®), циклофосфида (CYTOXAN®, NEOSAR®), цитарабина (CYTOSAR-U®, TARABINE PFS®), дазатиниба (SPRYCEL®), иматиниба мезилата (GLEEVEC®), понатиниба (ICLUSIG®), нилотиниба (TASIGNA®) и омацетаксина мепесукцината (SYNRIBO®).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I) или ее подформулы) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения человеку или животному либо отдельно, либо вместе с другими противораковыми средствами.

При комбинированной терапии композиции будут либо составлены вместе в виде комбинированного терапевтического средства, либо в виде отдельных композиций. Соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут производиться и/или быть составлены одними и теми же или разными производителями. Структура терапевтических средств, идентифицируемых кодовыми номерами, общими или торговыми названиями, может быть взята из актуального издания стандартного сборника "Спра-

вочник Мерк" или из баз данных, например, "Patents International" (например, IMS World Publications). Другие терапевтические средства, которые можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению, можно получить и вводить, как описано в данной области техники, например, в цитированных выше документах.

Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, как описано выше. Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть в стандартной дозе около 0,5-1000 мг активного ингредиента(ов) для субъекта весом около 50-70 кг, или около 1-500 мг, или около 1-250 мг, или около 1-150 мг, или около 0,5-100 мг, или около 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания или его тяжести, подлежащих лечению. Врач, лечащий персонал или ветеринар с обычной квалификацией может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или подавления развития нарушения или заболевания. Вышеупомянутые свойства дозы можно продемонстрировать в тестах *in vitro* и *in vivo*, предпочтительно с использованием млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян или отдельных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения человека или животного, страдающих клеточным пролиферативным заболеванием, таким как рак, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или отдельно, или в комбинации с другими противораковыми средствами. При комбинированной терапии соединение по настоящему изобретению и другое(е) противораковое(е) средство(а) можно вводить или одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Более того, соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до выдачи комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самим врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) у самого пациента, т.е. во время последовательного введения соединения по изобретению и другого терапевтического средства.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и другое противораковое средство(а) обычно вводят последовательно в любом порядке путем инфузии или перорально. Режим дозирования может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, физической подготовки пациента, профилей безопасности отдельных лекарственных средств и переносимости отдельных лекарственных средств, а также других критериев, хорошо известных лечащему врачу и практикующему(им) врачу(ам), которые вводят комбинации. Соединение по настоящему изобретению и другое противораковое средство(а) можно вводить с разницей в несколько минут, часов, дней или даже недель в зависимости от конкретного цикла, используемого для лечения. Кроме того, цикл может включать введение одного лекарственного средства чаще, чем другого, в течение цикла лечения и в разных дозах на одно введение лекарственного средства.

В еще другом аспекте соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с другими противораковыми средствами, противоаллергическими средствами, средствами против тошноты (или противорвотными средствами), болеутоляющими средствами, цитопротекторными средствами и их комбинациями.

В некоторых случаях у пациентов могут возникать аллергические реакции на соединения по настоящему изобретению и/или другие противораковые средства во время или после введения. Таким образом, противоаллергические средства могут быть введены, чтобы свести к минимуму риск аллергической реакции. Подходящие противоаллергические средства включают кортикостероиды, такие как дексаметазон (например, DECADRON®), беклометазон (например, BECLOVENT®), гидрокортизон (также известный как кортизон, сукцинат гидрокортизона натрия, фосфат гидрокортизона натрия; например, ALA-CORT®, гидрокортизона фосфат, Solu-CORTEF®, HYDROCORT Acetate® и LANACORT®), преднизолон (например, DELTA-Cortel®, ORAPRED®, PEDIAPRED® и PRELONE®), преднизон (например, DELTASONE®, LIQUID RED®, METICORTEN® и ORASONE®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, ацетат метилпреднизолон, сукцинат натрия метилпреднизолон); например, DURALONE®, MEDRALONE®, MEDROL®, M-PREDNISOL® и SOLU-MEDROL®); антигистаминные средства, такие как дифенгидрамин (например, BENADRYL®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронхолитические средства, такие как агонисты бета-адренергического рецептора, альбутерол (например, PROVENTIL®), и тербуталин (BRETHINE®).

В других случаях пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения соединения по настоящему изобретению и/или другого противоракового средства (средств). Таким образом, противо-

рвотные средства могут быть введены для предотвращения тошноты (верхняя часть желудка) и рвоты. Подходящие противорвотные средства включают апрепитант (EMEND®), ондансетрон (ZOFTRAN®), гранисетрон HCl (KYTRIL®), лоразепам (ATIVAN®), дексаметазон (DECADRON®), прохлорперазин (COMPAZINE®), касопитант (REZONIC® и Zunrisa®) и их комбинации.

В других случаях назначают лекарства для облегчения боли, испытываемой в период лечения, чтобы пациент чувствовал себя более комфортно. Часто используются обычные безрецептурные обезболивающие средства, такие как TYLENOL®.

Опиоидные анальгетики, такие как гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (например, VICODIN®), морфин (например, ASTRAMORPH® или AVINZA®), оксикодон (например, OXYCONTIN® или PERCOCET®), оксиморфона гидрохлорид (OPANA®) и фентанил (например, DURAGESIC®), также используются для умеренной или сильной боли.

Кроме того, цитопротекторы (такие как нейропротекторы, ловушки свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклина, питательные вещества и т.п.) могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для защиты здоровых клеток от терапевтической токсичности и для ограничения органной токсичности. Подходящие цитопротекторы включают амифостин (ETHYOL®), глутамин, димесну (TAVOCEPT®), месну (MESNEX®), дексразоксан (ZINECARD® или TOTECT®), ксалипроден (XAPRILA®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, цитроворум-фактор и фолиновая кислота).

В еще одном аспекте соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с известными терапевтическими способами, например, с введением гормонов или при лучевой терапии. В определенных случаях соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве радиосенсибилизатора, в частности, для лечения опухолей, которые проявляют низкую чувствительность к лучевой терапии.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены наборы, содержащие одно или более соединений по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство, как описано выше. Репрезентативные наборы содержат (а) соединение формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль; и (б) по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, например, как указано выше; при этом такой набор может дополнительно содержать листок-вкладыш или другую маркировку, включающую инструкцию по применению. Наборы по изобретению можно использовать для введения различных лекарственных форм, например, пероральных и парентеральных; для введения двух или более отдельных фармацевтических композиций с разными интервалами дозирования; или для титрования отдельных композиций друг против друга; где по меньшей мере одна фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или ее подформулы.

Примеры

Температуры даны в градусах Цельсия. Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими методами, например, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например, МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники.

Все исходные материалы, структурные звенья, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Если не указано иное, исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников.

Приведенные в данном документе примеры просто освещают изобретение и не ограничивают объем заявленного изобретения. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, как показано в следующих примерах. При необходимости для защиты реакционноспособных функциональных групп используют обычные защитные группы в соответствии со стандартной практикой, например, см. T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Сокращения

Сокращения, используемые в данном документе, имеют следующие значения: "1x" для одного раза, "2x" для двух раз, "3x" для трех раз, "°C" для градусов Цельсия, "водн." для водного, "FCC" для колоночной флеш-хроматографии, "экв." для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или граммов, "мг" для миллиграмма или миллиграммов, "л" для литра или литров, "мл" для миллилитра или миллилитров, "мкл" для микролитра или микролитров, "н." для нормального, "М" для молярного, "нМ" для наномолярного, "моль" для моля или молей, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "мин." для минуты или минут, "ч." для часа или часов, "к.т." для комнатной температуры, "ON" для в течение ночи, "атм." для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "конц." для концентрата, "насыщ." или "насыщенный" для насыщенного, "MW" для молекулярной массы, "mw" или "μwave" для микроволн, "mp" для точки плавления, "вес." для весового, "МС" или "масс-спектр." для масс-спектрометрии, "ИЭР" для масс-

спектроскопии с ионизацией электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии с высоким разрешением, "ЖХМС" или "ЖХ-МС" для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, "ВЭЖХ" для жидкостной хроматографии высокого давления, "ОФ ВЭЖХ" для ВЭЖХ с обращенной фазой, "ТСХ" или "тсх" для тонкослойной хроматографии, "ЯМР" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, "¹H" для протона, "δ" для дельта, "с" для синглета, "д" для дублета, "t" для триплета, "кв" для квартета, "м" для мультиплета, "уш." для уширенного, "Гц" для герц, "е" для "энантиомерного избытка" и "α", "β", "R", "Г", "S", "с", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

Следующие сокращения, используемые ниже, имеют соответствующие значения:

Δ	тепло
AIBN	азобисизобутиронитрил
AcOH	уксусная кислота
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
B(OMe) ₃	триметилборат
BSA	бычий сывороточный альбумин
Cbz	бензилоксикарбонил
CbzCl	бензилхлорформиат
CDCl ₃	хлороформ-d
CD ₃ OD	метанол-d ₄
dd	дублет дублетов
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DXM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMEM	среда Игла, модифицированная по Дульбекко
DMF	диметилформамид

DMP	периодинан Десса-Мартина
DMCO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
EA	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FBS	фетальная бычья сыворотка
HATU	гексафторфосфатазобензотриазол тетраметилуроний)
KHMDS	калия бис(триметилсилил)амид
LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
МГц	мегагерц
мин.	минуты
m/z	отношение массы к заряду
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
PBu ₃	трибутилфосфин
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
PE	петролейный эфир
PhI(OAc) ₂	(диацетоксид)бензол
ppm	частей на миллион
<i>rac</i>	рацемический
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	тетра-н-бутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMSI	триметилсилилийодид
УФ	ультрафиолетовое излучение

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с использованием системы ВЭЖХ Agilent 1260 (Санта-Клара, Калифорния).

Аналитическая колонка с обращенной фазой Phenomenex Kinetex C18-2,6 мкм, 4,6×50 мм. Использовали градиентное элюирование (скорость потока 2,0 мл/мин), начиная с 5% метанола/95% воды и постепенно переходя к 95% метанолу/5% воды в течение 10 мин. Все растворители содержали 0,1% муравьиной кислоты (FA). Соединения обнаруживали по поглощению ультрафиолетового света (УФ) при 214, 254 и 300 нм. Растворители для ВЭЖХ были приобретены у Sigma Aldrich (Сент-Луис, Миссури).

Масс-спектрометрический анализ проводили на системе Agilent (ВЭЖХ Agilent 1260 и масс-спектрометрический детектор Agilent 6130; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм C18, размер колонки 4,6×50 мм; температура колонки 40°C; градиент: 5-95% метанола в воде с 0,1% FA в течение 2 мин, скорость потока 2,0 мл/мин, (или полярный градиент 5-50% в течение 2,0 мин, или неполярный градиент 50-95% в течение 2,0 мин), диапазон сканирования молекулярной массы масс-спектрометра 100-1000 или 100-1500, капиллярное напряжение 4000 В. Все значения массы представлены как значения протонированных исходных ионов, если не указано иное.

Анализ методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием ЯМР Bruker

400 МГц. Спектральным эталоном служил либо TMS, либо известный химический сдвиг растворителя.

Методы хиральной препаративной ВЭЖХ, применяемые для очистки соединений примеров
Хиральный скрининг СФХ проводили на системе Thar Instruments Investigator.

Система Thar Investigator состоит из следующего.

Автоматический пробоотборник ALIAS.

Модуль подачи жидкости Thar (от 0 до 10 мл/мин).

Колоночная печь Thar SFC на 10 положений.

Фотодиодная матрица Waters 2998.

Автоматический регулятор обратного давления Thar.

Все компоненты Thar являются частью линейки серии SuperPure Discovery. Система работала со скоростью 3,0 мл/мин, и поддерживалась при 38°C. Противодавление в системе было установлено на 100 бар. Каждый образец подвергали скринингу через батарею из десяти 5-микрометровых колонок:

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralPak AD

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralCel OD

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralCel OJ

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralPak AS

5 мкм, 4,6×250 мм, ChiralPak AY

5 мкм, 4,6×250 мм, ChiralCel OZ

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralPak IC

5 мкм, 4,6×150 мм, ChiralPak IG

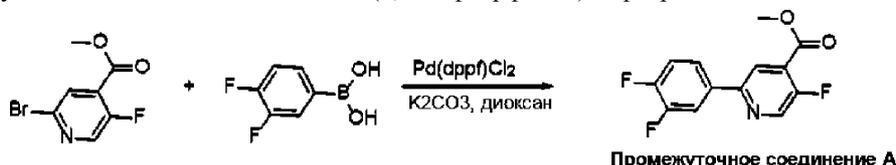
5 мкм, 4,6×250 мм, Regis Whelk-O1

5 мкм, 4,6×250 мм, ChromegaChiral CC4

Система работала с градиентом от 5% соразворителя до 50% соразворителя в течение 9 минут с последующей выдержкой в течение 10 мин при 50% соразворителя, переключением обратно на 5% соразворителя и 0,5-минутной выдержкой в начальных условиях Между каждым градиентом применялся 4-минутный метод уравнивания, при котором 5% соразворителя пропускают через следующую колонку для проверки. Типичными проверенными растворителями были MeOH, EtOH, IPA, MeOH+0,5%NH₃, EtOH+0,5%NH₃, IPA+0,1%NH₃. После обнаружения разделения с использованием одного из градиентных методов можно разработать изократический метод и, при необходимости, масштабировать его для разделения в системе Thar Prep 80.

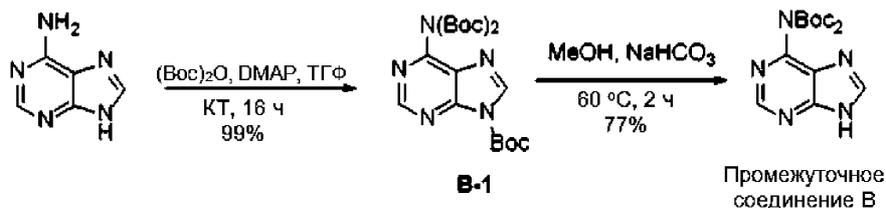
Промежуточные соединения

Промежуточное соединение А: метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотинат.

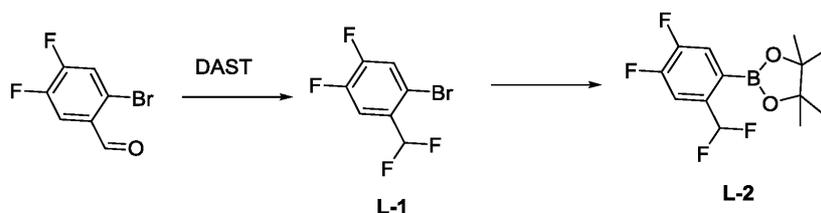


Смесь соединения метил-2-бром-5-фторизоникотината (110 г, 470,04 ммоль, 1,0 экв.), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (111,34 г, 705,06 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (8,60 г, 11,75 ммоль, 0,025 экв.) и карбоната калия (129,92 г, 940,08 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (1. Pd(dppf)Cl₂ 1 л) нагревали до 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью H₂O (500 мл) и EtOAc (1,3 л) и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали посредством CombiFlach (5%~50% EtOAc в PE) и растирания (PE:EA=50/1, 100 мл) с получением метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 5,856 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,4, 8,4, 10,8 Гц, 1H), 7,64 (тд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,26-7,11 (м, 1H), 3,94 (с, 3H).

Промежуточное соединение В.



В раствор соединения 9H-пурин-6-амин (15 г, 111 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли ди-трет-бутилкарбонат (Boc₂O) (96,91 г, 444 ммоль) и DMAP (1,36 г, 11,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc (400 мл) и раствором HCl (1,0 М в H₂O) (200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-9H-пурин-9-карбоксилата (промежуточное соединение В-1).

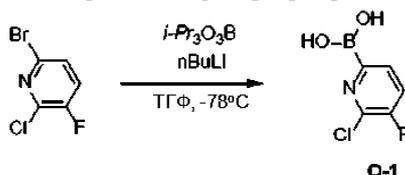


1-Бром-2-(диформетил)-4,5-дифторбензол (промежуточное соединение L-1) и 2-(2-(диформетил)-4,5-дифторфенил)-4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение L-2) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточных соединений F-1 и F-2 соответственно.

Промежуточное соединение L-1: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,54-7,45 (м, 2H), 6,97-6,70 (т, $J_1=54,8$ Гц, $J_2=109,6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение L-2: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,75-7,66 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,47-7,14 (м, 1H), 1,36 (с, 12H).

Промежуточное соединение O-1: 6-бром-2-хлор-3-фторпиридин.



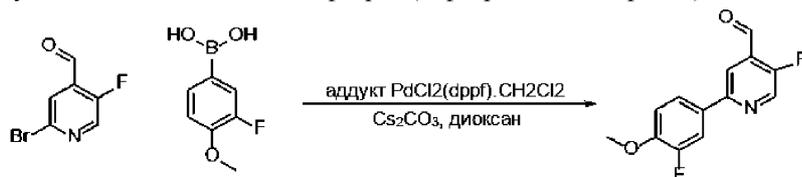
В раствор 6-бром-2-хлор-3-фторпиридина (3,0 г, 0,014 моль, 1,0 экв.) и $i\text{-Pr}_3\text{O}_3\text{B}$ (4,0 г, 0,021 моль, 1,5 экв.) в безводном ТГФ (30 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (9 мл, 0,021 моль, 2,5 М раств., 1,5 экв.) по каплям при -78°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и нагревали до 20°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), подкисляли с помощью конц. HCl до $\text{pH}=4$, перемешивали в течение 1 ч при 20°C . Экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением 6-бром-2-хлор-3-фторпиридина (промежуточное соединение O-1). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=176,0$.

Промежуточные соединения E-O получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения A, из реакции метил-2-бром-5-фторизоникотината и соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира.

Промежуточное соединение		Бороновая кислота/сложный эфир	ЖХ-МС и/или ^1H ЯМР
E			^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,70 (с, 1H), 8,31-8,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79-7,90 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 4,03 (с, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=286,1$.

F			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 300,1$
G			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 298,1,1$
H			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 312,1$
I			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 298,1$
J			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 330,1$
K			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 296,1$
L			$^1\text{H ЯМР (CDCl}_3\text{, 400МГц): } \delta$ 8,69-8,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97-7,95 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,21-7,97 (м, 1H), 4,02 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 318,2$.
M			ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 286,2$.
N			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d}_6\text{) } \delta$ 8,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,7, 7,1$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=11,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,93 (тд, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 280,0$.
O			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d}_6\text{) } \delta = 8,79$ (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,34 (дд, $J=3,5, 8,4$ Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 4,03 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 285,1$

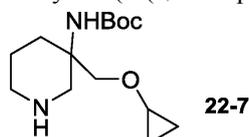
Промежуточное соединение 1-1: 5-фтор-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотинальдегид.



Промежуточное соединение 1-1

Суспензию 2-бром-5-фторизоникотинальдегида (8 г, 27,5 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (4,67 г, 27,5 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1,121 г, 1,373 ммоль) и карбоната цезия (13,42 г, 41,2 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением черного остатка. Остаток повторно растворяли в ДХМ (60 мл), промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексане и ДХМ, EtOAc/ДХМ/гексан = 8/20/100) с получением 5-фтор-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотинальдегида (промежуточное соединение 1-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=5,3, 2,1 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=12,5, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 4,01 (д, J=2,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 249,9.

Промежуточное соединение 22-7 : трет-бутил-(3-(циклопропоксиметил)пиперидин-3-ил)карбамат.



В раствор 1-(трет-бутил)-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (70,0 г, 272 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,4 л) добавляли по каплям LiHMDS (435 мл, 435 ммоль, 1,6 экв., 1M в ТГФ) при -70°C в атмосфере N₂. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч. ((хлорметокси)метил)бензол (56,0 г, 354 ммоль, 1,3 экв.) добавляли при -78°C. Обеспечивали нагревание полученной смеси до 15-20°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (800 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (10% EtOAc в PE) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((бензилокси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,20-7,40 (5H, м), 4,50 (2H, кв, J=12,8 Гц), 4,10-4,20 (2H, м), 3,65-3,85 (2H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,30-3,45 (2H, м), 1,90-2,10 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 1,50-1,60 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,20-1,30 (3H, м). ЖХ-МС: [M+H-100]⁺ = 278,1.

Смесь 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((бензилокси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-1) (50,0 г, 132 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (5,00 г, 10% влажн.) в диоксане/2 н. HCl (1 л, об./об. = 1/1) перемешивали в атмосфере H₂ из баллона при 20°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. pH остатка регулировали до 8-9 с помощью водного раствора NaHCO₃. Затем ТГФ (500 мл) и CbzCl (45,0 г, 265 ммоль, 2,0 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 5-10°C в течение 24 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (30% EtOAc в PE) с получением 1-бензил-3-этил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-2). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,40 (5H, м), 5,05-5,20 (2H, с), 4,05-4,20 (2H, м), 2,60-4,05 (7H, м), 1,55-1,95 (4H, м), 1,15-1,30 (3H, м).

В раствор 1-бензил-3-этил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-2) (31,0 г, 96,5 ммоль, 1,0 экв.) и Py (15,3 г, 193 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли по каплям Tf₂O (57,0 г, 193 ммоль, 2,0 экв.) при -70°C в атмосфере N₂. Затем обеспечивали нагревание смеси до 10-15°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (500 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (10% EtOAc в PE) с получением 1-бензил-3-этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-3). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,45 (5H, м), 5,05-5,25 (2H, с), 4,45-4,75 (2H, м), 4,05-4,25 (2H, м), 3,60-3,85 (2H, м), 3,20-3,40 (3H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 1,75-1,90 (1H, м), 1,60-1,75 (2H, м), 1,15-1,30 (3H, м).

В раствор соединения циклопропанола (3,20 г, 55,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 2,70 г, 66,1 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 10-15°C в течение 30 мин раствор 1-бензил-3-этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-3) (27,0 г, 60,6 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 10-15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагиро-

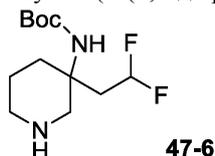
вали с помощью EtOAc (500 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (20% EtOAc в PE) до 1-бензил-3-этил-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-4). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, м), 5,05-5,25 (2H, с), 4,05-4,20 (2H, м), 3,86 (1H, д, J=13,2 Гц), 3,30-3,60 (5H, м), 3,10-3,25 (1H, м), 1,90-2,05 (1H, м), 1,50-1,70 (3H, м), 1,95 (3H, т, J=6,8 Гц), 0,30-0,55 (4H, м).

Смесь 1-бензил-3-этил-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-4) (10,0 г, 27,6 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H₂O (11,6 г, 276 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH/ТГФ/H₂O (120 мл, об./об./об.=1/1/1) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с удалением ТГФ и MeOH. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). pH водного слоя регулировали до 5 с помощью 1 н. HCl, затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 1-((бензилокси)карбонил)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (22-5). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, м), 5,14 (2H, с), 3,79 (1H, д, J=13,6 Гц), 3,15-3,65 (6H, м), 1,90-2,00 (1H, м), 1,50-1,80 (3H, м), 0,30-0,60 (4H, м).

Раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (22-5) (6,00 г, 18 ммоль, 1,0 экв.), DPPA (5,50 г, 19,8 ммоль, 1,1 экв.) и Et₃N (3,60 г, 36 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (100 мл). Затем KOH (3,03 г, 54 ммоль, 3,0 экв.) и воду (10 мл) добавляли. Смесь перемешивали при 15-20°C в течение 4 ч. Затем Вос₂O (5,90 г, 27 ммоль, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (10,0 г, 72 ммоль, 4,0 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 15-20°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (15% EtOAc в PE) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (22-6). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, м), 5,05-5,25 (2H, м), 4,40-4,80 (1H, уш. с), 3,50-4,05 (4H, м), 3,00-3,35 (3H, м), 2,15-2,55 (1H, м), 1,60-1,75 (1H, м), 1,35-1,55 (11H, м), 0,30-0,60 (4H, м).

Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (22-6) (4,90 г, 12,1 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10% влажн.) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере H₂ из баллона при 15-20°C в течение 1 ч. Затем Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(3-(циклопропоксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 22-7). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,82 (1H, уш. с), 3,80 (1H, д, J=10,0 Гц), 3,53 (1H, д, J=9,6 Гц), 3,20-3,30 (1H, м), 3,01 (1H, д, J=12,4 Гц), 2,85-2,95 (1H, м), 2,55-2,65 (2H, м), 2,05-2,20 (1H, уш. с), 1,30-1,70 (13H, м), 0,35-0,60 (4H, м).

Промежуточное соединение 47-6: трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)карбамат.



В раствор 1-бензил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (5 г, 18,03 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли 1 M LHMDS в ТГФ (19,83 мл, 19,83 ммоль) по каплям при -78°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин. Затем 1,1-дифтор-2-йодэтан (6,92 г, 36,1 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 2 ч. Затем обеспечивали медленное повышение температуры до к.т., и обеспечивали перемешивание смеси при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл). Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (30 мл×2), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 5% до 20% EtOAc в гексане за 40 мин) с получением 1-бензил-3-метил-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (47-1). ЖХ-МС: [M+H]⁺= 341,9.

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (47-1) (6 г, 17,58 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли гидроксид лития (4,21 г, 176 ммоль) в воде (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и растворитель удаляли. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем смесь промывали этилацетатом (5 мл), и водный слой подкисляли с помощью HCl до pH=3. Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 1-((бензилокси)карбонил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (47-2). ЖХ-МС: [M+H]⁺= 328,1.

В раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (47-2) (5 г, 15,28 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли TEA (4,26 мл, 30,6 ммоль) и DPPA (3,70 мл, 16,80 ммоль).

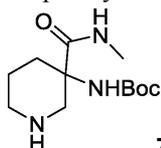
Смесь перемешивали при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью этилацетата (60 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (60 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-3-(2,2-дифторэтил)-3-изоцианатопиперидин-1-карбоксилата (47-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 325,1$.

В раствор бензил-3-(2,2-дифторэтил)-3-изоцианатопиперидин-1-карбоксилата (47-3) (5,7 г, 12,30 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 6 М HCl (25 мл, 150 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 30 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью 20 мл воды. Затем ее промывали этилацетатом (5 мл). Водную фазу подщелачивали с помощью гидроксида натрия для регулирования pH до 9, затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл*3). Органический слой объединяли и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (47-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 299,2$.

В раствор бензил-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 47-4) (4 г, 13,41 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли Вос-ангидрид (4,67 мл, 20,11 ммоль) и DIPEA (7,03 мл, 40,2 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 40°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью ДХМ (30 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 5% до 20% EtOAc в гексане за 30 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (47-5). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 399,0$.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (47-5) (4 г, 10,04 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% Pd(OH)₂ на угле, влажн. (1,410 г, 0,502 ммоль), смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-илкарбамата (промежуточное соединение 47-6). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 265,0$.

Промежуточное соединение 78-5: метил-трет-бутил-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбамат.



78-5

В раствор (NH₄)₂CO₃ (2,13 г, 22 ммоль) в H₂O (8 мл) добавляли другой раствор 1-бензилпиперидин-3-она (500 мг, 2 ммоль) в EtOH (8 мл). Затем триметилсилилцианид (TMSCN) (0,74 мл, 5,5 ммоль) добавляли в смесь по каплям при к.т. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. EtOH удаляли в вакууме. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Органический слой промывали H₂O (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно кристаллизовали из EtOAc: PE (1: 5) с получением 7-бензил-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (78-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,46-7,17 (м, 5H), 3,54 (дд, J=29,8, 13,2 Гц, 2H), 2,90 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,69 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,32 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,08 (т, J=10,6 Гц, 1H), 1,88-1,59 (м, 4H). ЖХ-МС (УФ 214): (M+H)⁺=260,1.

Смесь 7-бензил-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (78-1) (1 г, 3,86 ммоль) в 10 М водного раствора 2,0 М КОН нагревали при 120°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. Конц. раствор HCl (12,0 М в H₂O) добавляли в смесь для регулирования pH =4~5. H₂O удаляли в вакууме. Остаток промывали раствором MeOH: ДХМ (10%, 30 мл) и фильтровали. Фильтрат сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенной 3-амино-1-бензилпиперидин-3-карбоновой кислоты (78-2). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 235,3$.

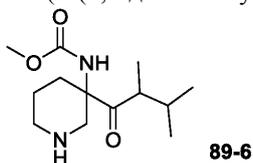
Смесь 3-амино-1-бензилпиперидин-3-карбоновой кислоты (78-2) (5,7 г, 24,33 ммоль), K₂CO₃ (13,45 г, 97,31 ммоль), Вос₂O (8,2 мл, 36,49 ммоль), ТГФ (100 мл) и H₂O (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (силикагель, KMnO₄, NH₃.H₂O: MeOH: ДХМ, 20: 100: 1000) с получением 1-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (78-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 335,3$.

В раствор 1-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (78-3) (670 мг, 2,00 ммоль), NATU (1,5 г, 4,00 ммоль) и DIPEA (778 мг, 6,00 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли CH₃NH₂ (35% в MeOH, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-1-бензил-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбамата (78-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 348,3$.

В раствор трет-бутил-1-бензил-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбамата (78-4) (290 мг, 0,836 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd(OH)₂ (87 мг). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч в ат-

мосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного метил-трет-бутил-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбата (промежуточное соединение 78-5). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,87 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,62-3,59 (м, 1H), 3,04-2,87 (м, 3H), 2,61-2,60 (м, 3H), 1,83-1,76 (м, 3H), 1,53-1,51 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,27-1,25 (м, 1H). ЖХ-МС (УФ 214): $[M+H]^+ = 258,4$.

Промежуточное соединение 89-6: метил(3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-3-ил)карбат.



В раствор трет-бутил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (10 г, 47,6 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) добавляли 1 М LiHMDS (71,4 мл, 71,4 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при $-78^\circ C$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 40 мин. Затем 3-метилбутаналь (6,1 г, 71,4 ммоль, 1,5 экв.) добавляли одной порцией при $-78^\circ C$. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*2), промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA = от 92/8 до 90/10 до 70/30) с получением трет-бутил-3-циано-3-(1-гидрокси-3-метилбутил)пиперидин-1-карбоксилата (89-1). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 4,57 (д, $J=13,6$ Гц, 0,5H), 4,24-3,93 (м, 1,5H), 3,56 (дд, $J=1,6, 10,8$ Гц, 0,5H), 3,52-3,42 (м, 0,5H), 3,09-2,56 (м, 2H), 2,22-2,09 (м, 0,5H), 2,01-1,82 (м, 1,5H), 1,78-1,53 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,41-1,29 (м, 1H), 0,99 (дд, $J=1,6, 6,8$ Гц, 3H), 0,95-0,89 (м, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 297,2$

В раствор трет-бутил-3-циано-3-(1-гидрокси-3-метилбутил)пиперидин-1-карбоксилата (89-1) (5,5 г, 18,5 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли DMP (11,8 г, 27,8 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (100 мл*2). Органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством CombiFlash (PE/EA = 80/20) с получением трет-бутил-3-циано-3-(3-метилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-2). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 4,59-3,90 (м, 2H), 3,22-2,92 (м, 1H), 2,87-2,58 (м, 3H), 2,29-2,03 (м, 2H), 1,98-1,69 (м, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,03-0,89 (м, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 295,1$.

В раствор трет-бутил-3-циано-3-(3-метилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-2) (3,3 г, 11,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли LiHMDS (12,3 мл, 12,3 ммоль, 1,1 экв. 1М в ТГФ) по каплям при $-78^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 20 мин. Затем MeI (1,8 г, 12,3 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл*2). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством CombiFlash (5% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-3-циано-3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-3). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 4,50-4,02 (м, 2H), 3,23-2,64 (м, 3H), 2,27-1,72 (м, 5H), 1,49 (с, 9H), 1,16-1,06 (м, 3H), 1,01-0,88 (м, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 310,2$.

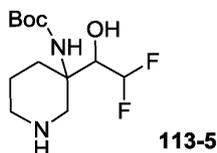
В смесь трет-бутил-3-циано-3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-3) (3,3 г, 11 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли NaOH (21 мл, 21 ммоль, 1 М/л) и H_2O_2 (17 мл, 30% водн. раствор). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (15%-30% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-3-карбамоил-3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-4). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,15 (уш. с, 1H), 5,35 (уш. с, 1H), 4,78-2,28 (м, 5H), 1,94-1,57 (м, 5H), 1,47 (с, 9H), 1,00 (дд, $J=7,2, 20,0$ Гц, 3H), 0,90-0,80 (м, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 327,0$.

В раствор трет-бутил-3-карбамоил-3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (89-4) (1,37 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $PhI(OAc)_2$ (1,6 г, 5,04 ммоль, 1,2 экв.) и KOH (589 мг, 10,5 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 15 минут. Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (89-5). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,74-4,42 (м, 1H), 4,14-3,91 (м, 1H), 3,80-3,48 (м, 3H), 3,29-3,12 (м, 1H), 2,96-2,64 (м, 2H), 1,98-1,50 (м, 5H), 1,43 (с, 9H), 1,01-0,85 (м, 9H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 357,1$.

В раствор трет-бутил-3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (89-5) (500 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли с помощью

H₂O (15 мл), подщелачивали с помощью NH₃·H₂O до pH = 11, экстрагировали с помощью CHCl₃/i-PrOH (3:1, 20 мл*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил-(3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 89-6). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,63 (с, 3H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,94-1,76 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 3H), 0,91-0,74 (м, 6H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 257,1.

Промежуточное соединение 113-5: трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамат.



В раствор 1-бензил-3-этил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 12,30 ммоль) в ТГФ (80 мл) и метаноле (80 мл) добавляли хлорид лития (10,43 г, 246 ммоль) и тетрагидроборат натрия (9,31 г, 246 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в PE за 30 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (113-1). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 365,2.

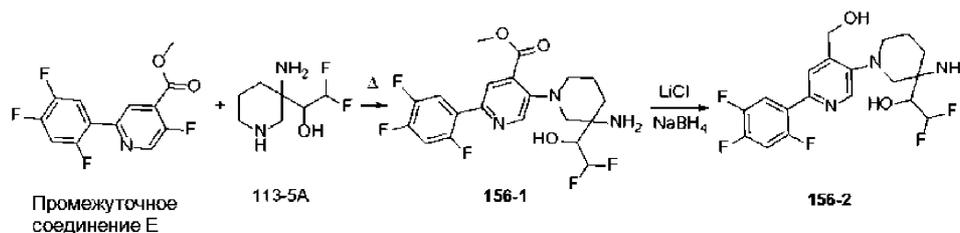
В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (113-1) (6,2 г, 17,01 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (14,43 г, 34,0 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью 30 мл насыщ. водного раствора NaHCO₃, экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 40% EtOAc в PE за 30 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (113-2). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 362,1.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (113-2) (3 г, 8,28 ммоль) и (дифтор(фенилсульфонил)метил)триметилсилана (4,38 г, 16,56 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли раствор ТВАТ (0,447 г, 0,828 ммоль) в 15 мл безводного ТГФ по каплям при -78°C в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. в атмосфере N₂. И затем ТВАФ (10,76 мл, 10,76 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaCl, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в гексане за 40 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидрокси-2-(фенилсульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (113-3). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 555,2.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидрокси-2-(фенилсульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (113-3) (2,4 г, 4,33 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 40 мл буферного раствора HOAc/NaOAc (1:1) (4 моль/л). Магниевою стружку (1,578 г, 64,9 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 40% EtOAc в PE за 40 мин) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (113-4). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 415,2.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (113-4) (1,0 г, 2,413 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd(OH)₂ (0,068 г, 0,483 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 113-5). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 281.

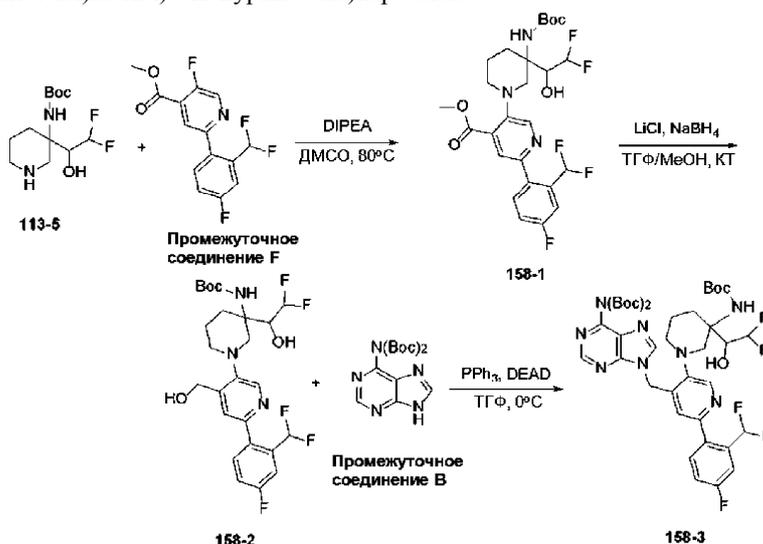
Промежуточное соединение 156-2: 1-(3-амино-1-(4-(гидроксиметил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол.



В смесь метил-5-фтор-2-(2,4,5-трифторфенил)изоникотината (промежуточное соединение E) (2,5 г, 8,77 ммоль) и 1-(3-аминопиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (промежуточное соединение 113-5A) (3,58 г, 8,77 ммоль) в ДМСО (40 мл) добавляли DIPEA (40 мл, 229 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали с помощью EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с элюированием с помощью EtOAc в н-гексане (от 0 до 50%) с получением метил-5-(3-амино-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4,5-трифторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 156-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (с, 1H), 8,09-7,98 (м, 1H), 7,92 (ддд, J=11,3, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=10,2, 6,4 Гц, 1H), 5,92 (тд, J=55,2, 3,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,65 (тд, J=12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,36-3,21 (м, 2H), 3,11 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,99 (ддд, J=12,2, 10,2, 3,2 Гц, 1H), 2,02 (тд, J=15,2, 9,7, 4,6 Гц, 1H), 1,88-1,65 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 446,1.

В смесь метил-5-(3-амино-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4,5-трифторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 156-1) (3,2 г, 7,18 ммоль) и LiCl (6,09 г, 144 ммоль) в MeOH (100 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли NaBH₄ (5,44 г, 144 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХ-МС демонстрировала поглощение большей части исходного материала. Смесь гасили с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл*4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Фильтрат концентрировали и очищали с элюированием с помощью MeOH в ДХМ (от 0 до 10%) с получением 1-(3-амино-1-(4-(гидроксиметил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (промежуточное соединение 156-2). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (с, 1H), 7,89 (ддд, J=11,2, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=10,2, 6,5 Гц, 1H), 5,92 (тд, J=55,2, 3,6 Гц, 1H), 5,12-4,62 (м, 2H), 3,68 (тд, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=25,6, 10,6 Гц, 3H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,09-1,72 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 418,2, 419,1.

Промежуточное соединение 158-3: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-ил)карбамат.



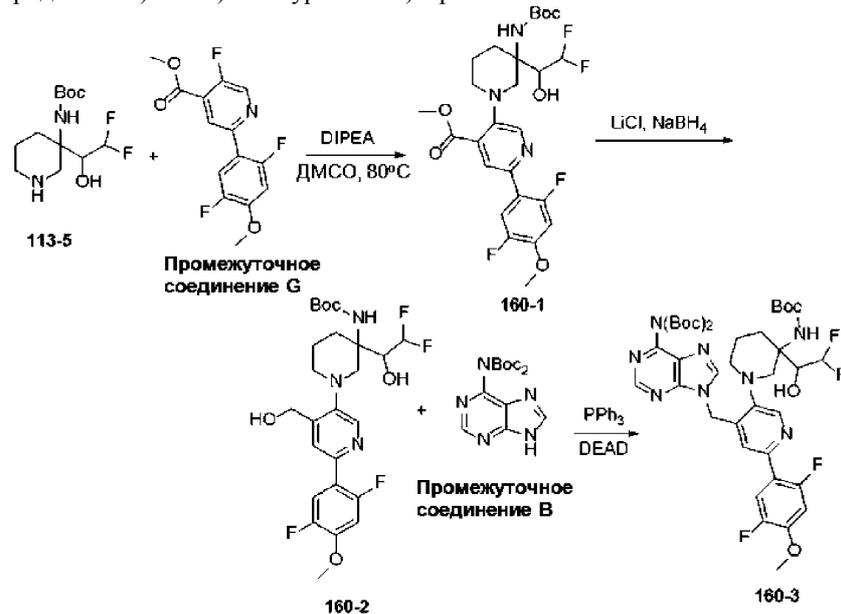
В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 113-5) (1,828 г, 4,48 ммоль) и метил-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение F) (1,34 г, 4,48 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли DIPEA (15,64 мл, 90 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл*3), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии

(градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 40 мин) с получением метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 158-1). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 460,1$.

В раствор метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 158-1) (1,5 г, 3,27 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (2,471 г, 65,3 ммоль) и LiCl (2,77 г, 65,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью 30 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH ДХМ за 30 мин) с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 158-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 432$.

В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 158-2) (500 мг, 1,159 ммоль), промежуточного соединения В (389 мг, 1,159 ммоль) и PPh_3 (912 мг, 3,48 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли DEAD (0,550 мл, 3,48 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 158-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 749$.

Промежуточное соединение 160-3: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



В раствор метил-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение G) (2,0 г, 6,73 ммоль) и трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 113-5) (2,263 г, 8,07 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (23,50 мл, 135 ммоль) в атмосфере N_2 , и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в н-гексане за 30 мин) с получением метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 160-1). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 558,1$.

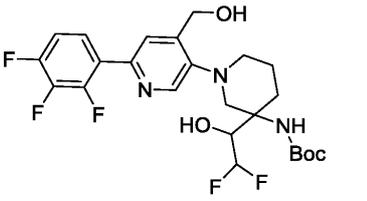
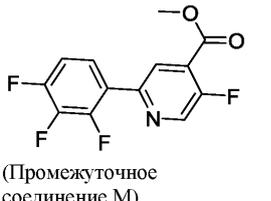
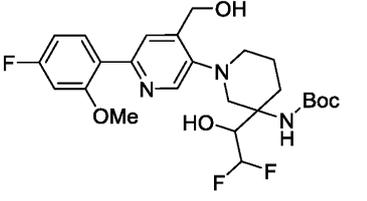
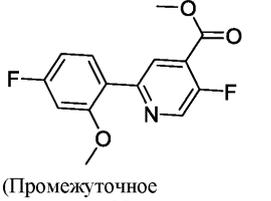
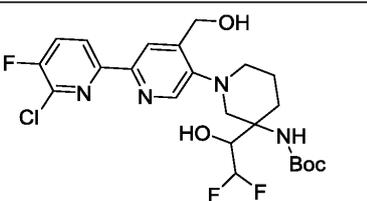
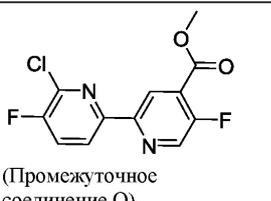
В раствор метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 160-1) (1,9 г, 3,41 ммоль) в ТГФ (30 мл) и метаноле (30 мл) добавляли LiCl (0,068 г, 3,41 ммоль) и NaBH_4 (0,068 г, 3,41 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли во-

дой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 60% EtOAc в н-гексане за 40 мин) с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 160-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 530,2$.

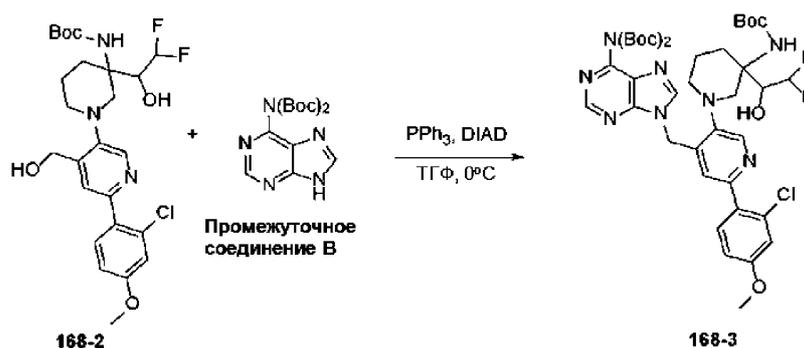
В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 160-2) (1,2 г, 2,3 ммоль), промежуточного соединения В (0,76 г, 2,3 ммоль) и PPh_3 (1,783 г, 6,80 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DEAD (1,1 мл, 6,8 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 , реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в н-гексане за 50 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 160-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 847,3$.

Следующие промежуточные соединения получали согласно процедурам, аналогичным получению трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 160-2), из реакции соответствующего фторизоникотината с 1-(3-аминопиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-олом (промежуточное соединение 113-5А) (промежуточные соединения №№ 162-2, 164-2 и 166-2) или трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбаматом (промежуточное соединение 113-5) (промежуточные соединения №№ 168-2, 170-2, 172-2).

№ промежуточного соединения			ЖХ-МС
162-2			$[M+H]^+ = 444,2, 445,2$
164-2			$[M+H]^+ = 430,1$
166-2			$[M+H]^+ = 462,1$
168-2			$[M+H]^+ = 528,2$
170-2			$[M+H]^+ = 550,2$

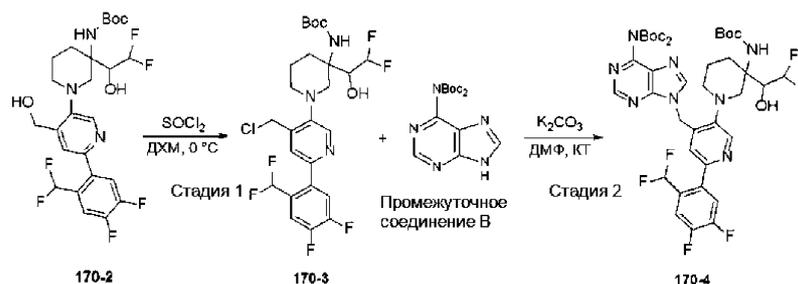
172-2		 (Промежуточное соединение М)	$[M+H]^+$ = 518,2
174-2		 (Промежуточное соединение N)	$[M+H]^+$ = 512,0
175-2		 (Промежуточное соединение O)	$[M+H]^+$ = 517,1

Промежуточное соединение 168-3: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



В раствор трет-бутил-(1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 168-2) (0,5 г, 0,947 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (0,318 г, 0,947 ммоль, 1,1 экв.) и PPh_3 (0,745 г, 2,84 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли DIAD (0,552 мл, 2,84 ммоль, 3 экв.) по каплям при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение 20 мин. После добавления реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью $EtOAc$ (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 20% до 70% $EtOAc$ в н-гексане за 50 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 168-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ =845,4.

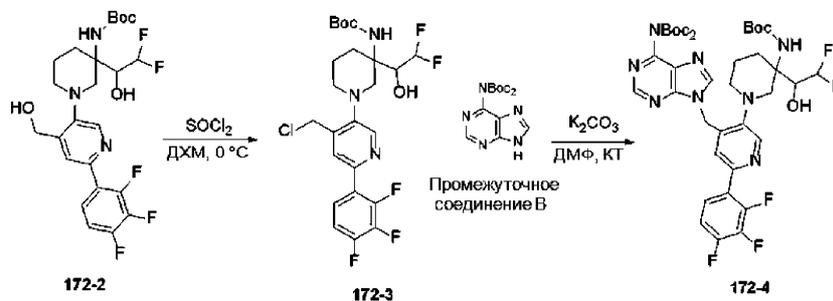
Промежуточное соединение 170-4: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



Стадия 1. В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 170-2) (0,22 г, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (0,146 мл, 2,02 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора K₂CO₃, экстрагировали с помощью ДХМ, промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл × 2) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1-(4-(хлорметил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 170-3). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 568,1.

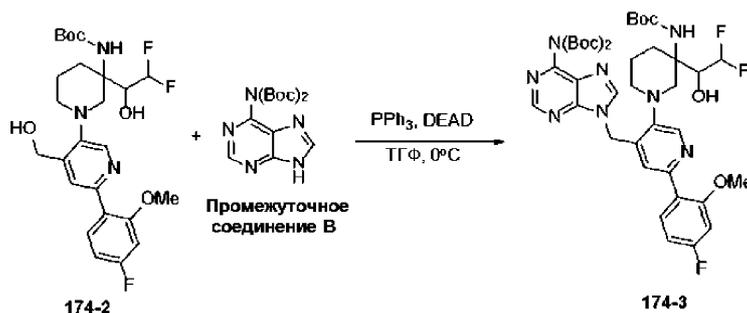
Стадия 2. Суспензию трет-бутил-(1-(4-(хлорметил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 170-3) (0,24 г, 0,42 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (0,14 г, 0,42 ммоль) и K₂CO₃ (0,175 г, 1,27 ммоль, 3,0 экв.) в сухом DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 часов и гасили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл × 3), соевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 70% EtOAc в м-гексане 50 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 170-4). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 867,3.

Промежуточное соединение 172-4: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



Трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат (промежуточное соединение 172-4) получали согласно аналогичным процедурам, описанным для промежуточного соединения 170-4, из трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(4-(гидроксиметил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 172-2). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 835,2.

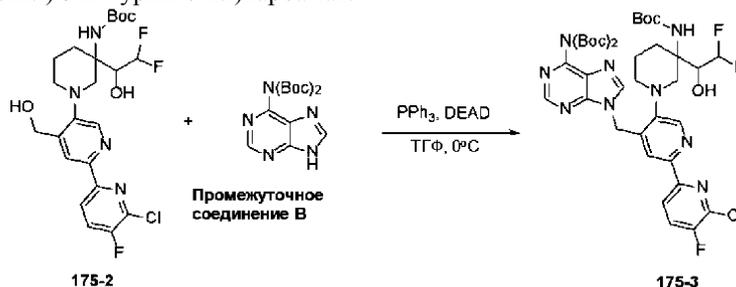
Промежуточное соединение 174-3: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-

(гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 174-2) (310 мг, 0,61 ммоль), промежуточного соединения В (203 мг, 0,61 ммоль) и PPh_3 (477 мг, 1,82 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DEAD (0,288 мл, 1,82 ммоль) по каплям при 0°C , после добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 70% EtOAc в PE за 50 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 174-3). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=829,2$.

Промежуточное соединение 175-3: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



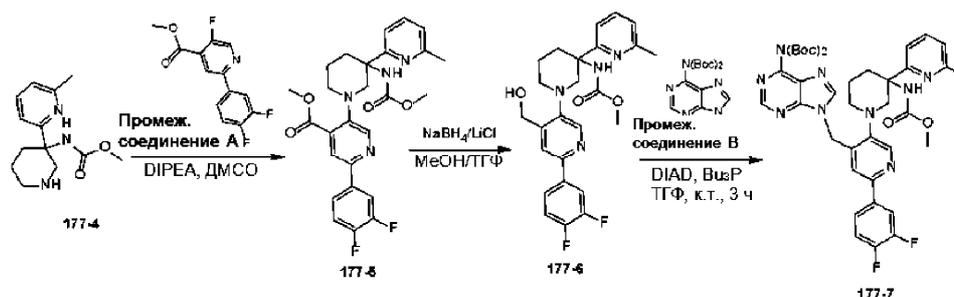
Трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат (промежуточное соединение 175-3) получали согласно процедурам, аналогичным для промежуточного соединения 174-3. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=834,1$.

Промежуточное соединение 177-4: метил-(3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат гидрохлорид.

Промежуточное соединение 177-5: метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)изоникотинат.

Промежуточное соединение 177-6: метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)-3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточное соединение 177-7: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиперидин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



В раствор трет-бутил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фтор-6-метилпиперидина (1,66 г, 14,9 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям KHMDs (17 мл, 17 ммоль, 1,2 экв., 1М в ТГФ) при -70°C в атмосфере N_2 . Обеспечивали нагревание полученной смеси до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (20% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-3-циано-3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,64 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,61-4,14 (м, 2H), 3,54-3,21 (м, 1H), 2,94-2,73 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,40-2,24 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,51 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=302,0$.

В раствор трет-бутил-3-циано-3-(6-метилпиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-1) (2,70 г, 8,97 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли NaOH (10 мл, 1 М) и H_2O_2 (5 мл, 30%). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 (100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме с удалением MeOH. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл*3). Объединенные органические слои сушили над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (PE/EtOAc, от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-3-карбамоил-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,54 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,48 (уш. с, 1H), 4,67-4,24 (м, 1H), 3,91-3,43 (м, 2H), 3,21-2,95 (м, 1H), 2,72-2,55 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,32-2,02 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=320,1$.

В раствор трет-бутил-3-карбамоил-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-2) (2,40 г, 7,51 ммоль, 1,0 экв.) и KOH (1,05 г, 18,8 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2,42 г, 7,51 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (PE/EtOAc, от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-3). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,55 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,31-3,98 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,14-2,82 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,48-2,09 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,50 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=350,3$.

В смесь трет-бутил-3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (177-3) (1,5 г, 4,30 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/диоксан (10 мл, 4 M), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением метил-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 177-4). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,48-8,39 (м, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,30-3,17 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,30-2,14 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=250,0$.

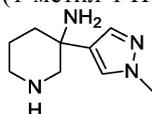
В раствор метил-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 177-4) (1,22 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (3,86 г, 29,9 ммоль, 7,0 экв.) и метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотинат (промежуточное соединение А) (1,14 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, от 10/1 до 3/1) с получением метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)изоникотината (177-5). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,52 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87-7,78 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,57 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,12-2,95 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=497,3$.

В смесь метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)изоникотината (177-5) (600 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) и LiCl (512 мг, 12,1 ммоль, 10 экв.) в MeOH/ТГФ (20 мл, об./об. = 1/1) добавляли NaNH_4 (914 мг, 24,2 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (177-6). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=469,1$.

В раствор метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (177-6) (500 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (537 мг, 1,60 ммоль, 1,5 экв.) и Bu_3P (324 мг, 1,60 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (324 мг, 1,60 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюенты: PE/EtOAc, от 10/1 до 3:1) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пуридин-6-ил)карбамата (177-7). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,96 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,84 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,48-2,37 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,47 (с, 18H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=786,3$.

Промежуточное соединение 269-4: 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-амин.



269-4

В раствор 4-бром-1H-пиразола (10,0 г, 68 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли NaNH (5,44 г, 136 ммоль, 1,5 экв.) при 10°C . Через 30 мин добавляли MeI (15,0 г, 102 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при $30-35^\circ\text{C}$ в течение 2 ч., гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл \times 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с полу-

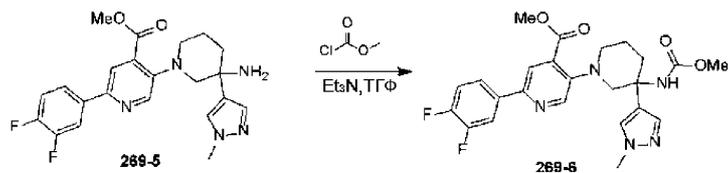
чением 4-бром-1-метил-1Н-пиразола (269-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,43 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 3,88 (с, 3H).

В раствор 4-бром-1-метил-1Н-пиразола (269-1) (10,6 г, 66,1 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (140 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (29,4 мл, 72,1 ммоль, 1,2 экв., 2,5 М в ТГФ) при -70°C в атмосфере N_2 . Через 30 мин раствор бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (14,0 г, 60,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл \times 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (70-90% EtOAc в PE) с получением бензил-3-гидрокси-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (269-2). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=316,1$.

В смесь NaN_3 (1,3 г, 19 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (6,00 г, 47,6 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C . Через 10 мин. раствор бензил-3-гидрокси-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 269-2) (3,00 г, 9,52 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при $30\text{-}35^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (300 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (40% EtOAc в PE) с получением бензил-3-азидо-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (269-3). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=341,1$.

Смесь бензил 3-азидо-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (269-3) (1,00 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (100 мг, 10% влажн.) в EtOAc (10 мл) перемешивали с помощью H_2 из баллона при $30\text{-}35^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-амина (промежуточное соединение 269-4).

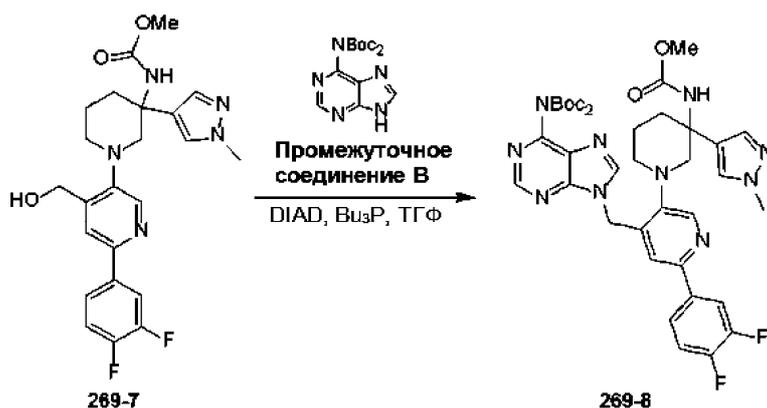
Промежуточное соединение 269-6: метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)изоникотинат.



Метил-5-(3-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотинат (промежуточное соединение 269-5) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-5 и соответствующих промежуточных соединений. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,46 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75-7,85 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,10-3,30 (м, 3H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 1,65-1,90 (м, 3H).

В раствор промежуточного соединения 269-5 (500 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (400 мг, 3,51 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли метилхлорформиат (200 мг, 1,75 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при $25\text{-}30^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (60% EtOAc в PE) с получением промежуточного соединения 269-6, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,51 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80-7,90 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H), 6,66 (уш. с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 2H), 2,85-3,10 (м, 2H), 2,80 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 1,60-1,85 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=486,3$.

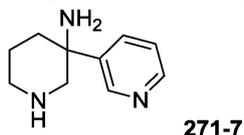
Промежуточное соединение 269-8: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(1-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)карбамат.



Метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение 269-7) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-6 и соответствующих промежуточных соединений. ЖХ-МС: [M+H]⁺=458,2.

Промежуточное соединение 269-8 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-7 в примере 177 путем замены промежуточного соединения 177-6 промежуточным соединением 269-7. ЖХ-МС: [M+H]⁺= 717,4.

Промежуточное соединение 271-7: 3-(пиридин-3-ил)пиперидин-3-амин.



В раствор никотинальдегида (17,85 г, 166,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (250 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли раствор 3-бутенилмагния бромида (400 мл, 200 ммоль, 0,5M, 1,2 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч., гасили насыщенным раствором хлорида аммония (300 мл) и отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (ЕА в РЕ: 30-50%) с получением 1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ола (271-1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=1,6 Гц и 4,8 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=8,0 Гц и 2,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,8 Гц и 8,0 Гц, 1H), 5,90-5,79 (м, 1H), 5,06 (дд, J=1,6 Гц и 17,2 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=1,2 Гц и 10,4 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=5,6 Гц и 8,0 Гц), 2,34 (уш. с, 1H), 2,24-2,10 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H).

В раствор 1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ола (271-1) (10 г, 61,27 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (38,98 г, 91,9 ммоль, 1,5 экв.) порциями при 16-24°C, суспензию перемешивали в течение 30 мин при 16-24°C. Смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (300 мл) медленно и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (100 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (ЕА в РЕ: 20~30%) с получением 1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-она (271-2). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,78 (дд, J=1,6 Гц и 4,8 Гц, 1H), 8,23 (дт, J=8,0 Гц и 2,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=4,8 Гц и 8,0 Гц, 1H), 5,94-5,84 (м, 1H), 5,12-5,06 (м, 1H), 5,05-5,01 (м, 1H), 2,10 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,55-2,48 (м, 2H).

В смесь 1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-она (271-2) (8,64 г, 53,6 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (12,99 г, 107,2 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли этюксид титана (30,57 г, 134,0 ммоль, 2,5 экв.), реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в солевой раствор (300 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (ЕА в РЕ: 20~30%) с получением (Е)-2-метил-N-(1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-илиден)пропан-2-сульфинамида (271-3). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,05 (с, 1H), 8,70 (дд, J=1,6 Гц и 4,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=4,8 Гц и 8,0 Гц, 1H), 5,93-5,81 (м, 1H), 5,09-5,01 (м, 2H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,55-2,35 (м, 2H).

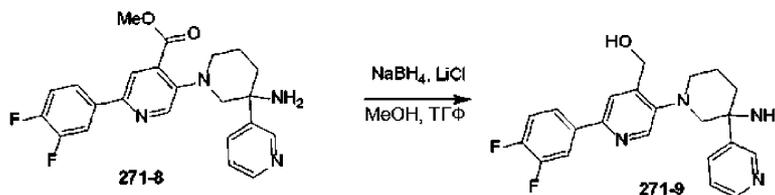
В раствор (Е)-2-метил-N-(1-(пиридин-3-ил)пент-4-ен-1-илиден)пропан-2-сульфинамида (271-3) (9,85 г, 37,3 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (120 мл) при -78°C добавляли раствор винилмагния бромида (90 мл, 90 ммоль, 2,4 экв., 1M в Et₂O) по каплям, полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -

78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл*3), объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA в PE: 30~70%) с получением 2-метил-N-(3-(пиридин-3-ил)гепта-1,6-диен-3-ил)пропан-2-сульфинамида (271-4). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=1,6$ Гц и 4,8 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=4,8$ Гц и 8,0 Гц, 1H), 6,03 (дд, $J=10,8$ Гц и 17,2 Гц, 1H), 5,87-5,78 (м, 1H), 5,37 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,05-4,96 (м, 2H), 3,75 (с, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

В раствор 2-метил-N-(3-(пиридин-3-ил)гепта-1,6-диен-3-ил)пропан-2-сульфинамида (271-4) (6,90 г, 23,6 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (400 мл) при -78°C барботировали O_3 до тех пор, пока раствор не стал голубым. Избыток O_3 удаляли посредством N_2 . Смесь концентрировали в вакууме с удалением около 200 мл метанола. Дифенилметаниламин (6,48 г, 35,4 ммоль, 1,5 экв.), цианоборогидрид натрия (3,72 г, 59,0 ммоль, 2,5 экв.) и укусную кислоту (1,42 г, 23,6 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в указанный выше раствор, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 11-17°C. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл*3). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме, остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA в PE: 30~100%) с получением N-(1-бензгидрил-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (271-6). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,47 (дд, $J=1,6$ Гц и 4,8 Гц, 1H), 7,64 (дт, $J=8,0$ Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 4H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 3H), 5,53 (уш. с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,06-2,99 (м, 2H), 2,58 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,28 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=448,2$.

В раствор N-(1-бензгидрил-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (271-6) (2,34 г, 5,23 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (24 мл) добавляли Et_3SiH (4,68 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл*2) с удалением примесей. Водный слой нейтрализовали гидроксидом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-(пиридин-3-ил)пиперидин-3-амина (промежуточное соединение 217-7). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=177,9$.

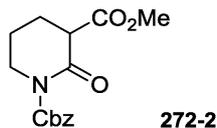
Промежуточное соединение 271-9: (5-(3-амино-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метанол.



Метил-5-(3-амино-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотинат (промежуточное соединение 271-8) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-5 и соответствующих промежуточных соединений. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,90 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,54 (дд, $J=1,6$ Гц и 4,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,98 (дт, $J=8,0$ Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=4,8$ Гц и 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,34-3,23 (м, 3H), 2,97 (тд, $J=12$ Гц и 2,4 Гц, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,08 (дт, $J=12,8$ Гц и 4,4 Гц, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=425,2$.

Промежуточное соединение 271-9 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-6 в примере 177 путем замены промежуточного соединения 177-5 промежуточным соединением 271-8. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,52 (дд, $J=1,6$ Гц и 4,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,88 (дт, $J=8,0$ Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=4,8$ Гц и 8,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 4,92 (д, $J=14$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=14$ Гц, 1H), 3,20 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,09 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=397,3$.

Промежуточное соединение 272-2: 1-бензил-3-метил-2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилат.

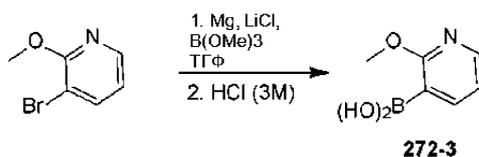


В раствор пиперидин-2-она (10 г, 100 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (200 мл) добавляли по частям NaNH (6 г, 60 мас.%, 150 ммоль, 1,5 экв.) ниже 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0° в течение 0,5 ч и 30°C в течение 1 ч. Затем раствор бензилхлорформиата (26 г, 151,31 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли в суспензию ниже 0°C в течение 30 мин, полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью

EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрации остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением бензил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (272-1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ ppm 7,45-7,32 (м, 5H), 5,28 (с, 2H), 3,78-3,70 (м, 2H), 2,56-2,50 (м, 2H), 1,86-1,80 (м, 4H).

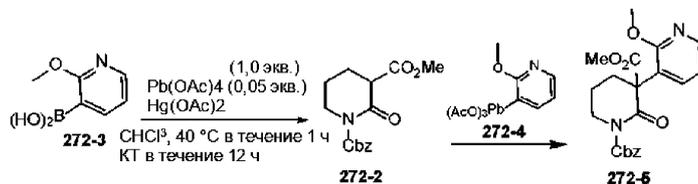
В раствор бензил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (272-1) (9,1 г, 39,1 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (200 мл) добавляли LDA (30 мл, 2 М, 60 ммоль, 1,54 экв.) ниже -70°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 1 ч. при -70° метилхлорформиат (6,23 г, 65,93 ммоль, 1,69 экв.) добавляли в смесь ниже -70°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) ниже -70°C . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрации остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с получением 1-бензил-3-метил-2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 272-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,32 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 3,80-3,79 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,58-3,54 (дд, $J=6,8$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,30-2,16 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H).

Промежуточное соединение 272-3: (2-метоксипиперидин-3-ил)бороновая кислота.



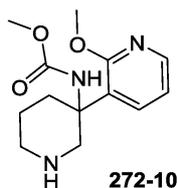
Суспензию 3-бром-2-метоксипиперидина (9 г, 47,87 ммоль, 1,0 экв.), Mg (2,33 г, 95,73 ммоль, 2,0 экв.) и LiCl (2,54 г, 59,83 ммоль, 1,25 экв.) в сухом ТГФ (200 мл) перемешивали при 35°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Затем $\text{B}(\text{OMe})_3$ (10 г, 96,23 ммоль, 2,01 экв.) добавляли в реакционную смесь ниже 0°C . Затем обеспечивали нагревание полученной смеси до 35°C с перемешиванием в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью HCl (0,1 М, 200 мл) до pH=6. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрации остаток промывали хлороформом (10 мл) с получением (2-метоксипиперидин-3-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 272-3). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,19-8,17 (дд, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=4,8$ Гц, 1H), 7,89-7,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,98-6,95 (дд, $J_1=4,8$ Гц, $J_2=6,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

Промежуточное соединение 272-5: 1-бензил-3-метил 3-(2-метоксипиперидин-3-ил)-2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилат.



В суспензию $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (6,38 г, 14,39 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (1,17 г, 3,67 ммоль, 0,26 экв.) в хлороформе (20 мл) добавляли (2-метоксипиперидин-3-ил)бороновую кислоту (272-3) (2,2 г, 14,38 ммоль, 1,0 экв.) при 30°C в атмосфере N_2 . Суспензию перемешивали при 40°C в течение 1 ч и 30° в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь (2-метоксипиперидин-3-ил)плюмбантриила триацетата (272-4) использовали непосредственно на следующей стадии. Затем раствор 1-бензил-3-метил 2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (272-2) (3,9 г, 13,23 ммоль, 0,93 экв.) в хлороформе (20 мл) и пиридине (3 мл) добавляли в суспензию. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС демонстрировала поглощение промежуточного соединения 272-4. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат промывали H_2SO_4 (1 М, 20 мл×4), водой (20 мл×2) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрации остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ФА) с получением 1-бензил-3-метил 3-(2-метоксипиперидин-3-ил)-2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 272-5). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,12-8,11 (м, 1H), 7,45-7,44 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 4H), 6,88-6,85 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,69 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,56-2,50 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=398,9$.

Промежуточное соединение 272-10: метил-(3-(2-метоксипиперидин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамат.



В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 272-5) (1,7 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (50 мл) и сухом ТГФ (50 мл) добавляли NaBH_4 (0,3 г, 7,93 ммоль, 1,86 экв.) ниже 0°C . После добавления обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 30°C в течение 2 ч. Затем Pd/C (0,45 г, 0,427 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь, полученную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере H_2 (15 Psi) в течение 12 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата (272-6).

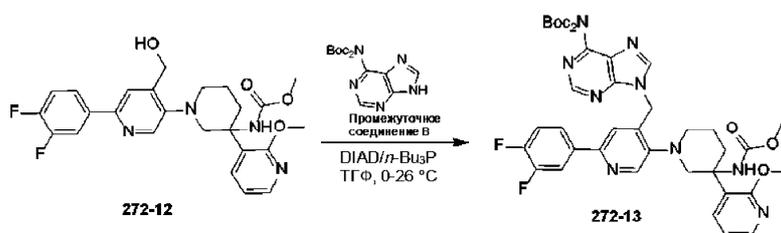
В раствор метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата (272-6) (2,2 г, 8,79 ммоль, 1,0 экв.) и Woc_2O (5,75 г, 26,37 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 1-(трет-бутил)-3-метил 3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (272-7). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,08-8,07 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,63-7,61 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=8,6$ Гц, 1H), 6,90-6,86 (дд, $J_1=5,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82-3,66 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,22 (м, 1H), 2,23-2,19 (м, 2H), 1,71 (м, 4H), 1,32 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=351,0$.

Раствор 1-(трет-бутил)-3-метил 3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (272-7) (0,85 г, 2,43 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH (0,233 г, 9,70 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) и H_2O (2 мл) нагревали до 40°C с перемешиванием в течение 2 ч и 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток подкисляли с помощью HCl (2 н.) до pH=3-4. Смесь экстрагировали с помощью хлороформа / *i*-PrOH (об./об. =3:1, 10 мл×4). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (272-8). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,05-8,04 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,75-7,73 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 4H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 2,33-2,28 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (272-8) (0,8 г, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (20 мл) добавляли DPPA (1,31 г, 4,76 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (0,963 г, 9,51 ммоль, 4,0 экв.) последовательно при 28°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Затем MeOH (20 мл) добавляли в смесь и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле до трет-бутил-3-((метоксикарбонил)амино)-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (272-9). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,098,074 (дд, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=5,2$ Гц, 1H), 7,67-7,64 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H), 6,92-6,88 (дд, $J_1=4,8$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H), 5,78-5,49 (м, 1H), 4,72-4,68 (д, 13,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,98-2,80 (м, 3H), 1,91-1,71 (м, 4H), 1,83 (с, 9H).

В раствор трет-бутил-3-((метоксикарбонил)амино)-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (272-9) (0,6 г, 1,64 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл) ниже 0°C . После добавления обеспечивали нагревание смеси до 30°C с перемешиванием в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении до метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 272-10). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=266,2$.

Промежуточное соединение 272-13: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)пирин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-ил)карбамат.

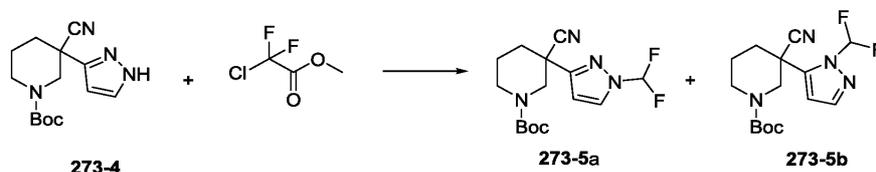


Промежуточное соединение 272-13 получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-7 и соответствующих промежуточных соединений. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,93 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14-8,12 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=5,2$ Гц, 1H), 7,77-7,75 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,20-7,13 (дд, $J_1=5,2$ Гц, $J_2=7,6$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,89-5,85 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,43-5,39 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,36-3,34 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 2H), 2,21-2,18 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 1H), 1,47 (с, 18

Н). ЖХ-МС: $[M+H]^+=802,5$.

Промежуточное соединение 273-5a: трет-бутил-3-циано-3-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Промежуточное соединение 273-5b: трет-бутил-3-циано-3-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор трет-бутил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (25 г, 119,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) при -70°C в атмосфере N_2 добавляли LiHMDS (178 мл, 178,57 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, затем CH_3CHO (7,85 г, 178,57 ммоль, 3 экв.) добавляли. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH_4Cl (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 10-50%) с получением трет-бутил-3-циано-3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (273-1). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ ppm 4,39-4,05 (м, 2H), 3,75-3,68 (м, 2H), 2,94-2,76 (м, 2H), 2,39-2,20 (м, 1H), 1,94-1,70 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,39 (т, $J=6,4$ Гц, 3H).

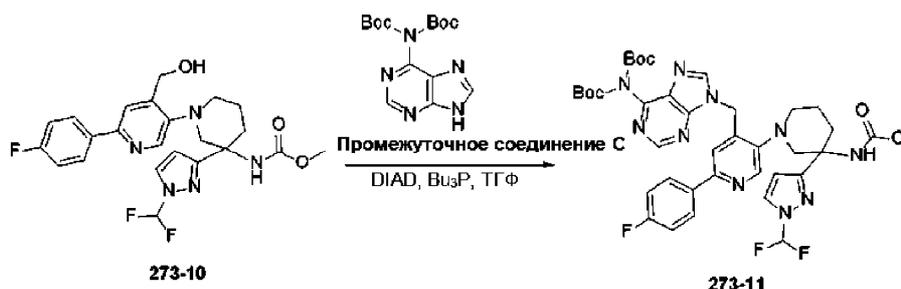
В раствор трет-бутил-3-циано-3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (273-1) (9 г, 35,43 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли DMP (22,5 г, 53,15 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 (150 мл) и водн. раствора Na_2SO_3 (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл*3). Объединенные органические слои промывали с помощью водн. раствора NaHCO_3 (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (273-2). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 4,50-3,85 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,95-2,60 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 9H).

В раствор трет-бутил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (273-2) (12 г, 47,62 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли DMF-DMA (28,3 г, 238,1 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХ-МС демонстрировала основной продукт. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил-(Е)-3-циано-3-(3-(диметиламино)акрилоил)пиперидин-1-карбоксилата (273-3). ЖХМС: $[M+H]^+=308,0$.

В смесь трет-бутил-(Е)-3-циано-3-(3-(диметиламино)акрилоил)пиперидин-1-карбоксилата (273-3) (5,6 г, 18,22 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидрат гидразина (8,85 мл, 182 ммоль), затем смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. в атмосфере Ar. Воду (50 мл) добавляли, смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу выделяли в водных условиях и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA, EA: 40% в течение 30 мин) с получением трет-бутил-3-циано-3-(1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (273-4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,63 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,56-4,46 (м, 1H), 4,25-4,07 (м, 1H), 3,20 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,80-2,90 (м, 1H), 2,37 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,10-1,91 (м, 2H), 1,77 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,48 (с, 9H).

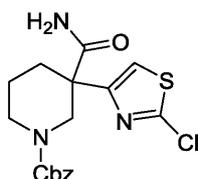
В раствор трет-бутил-3-циано-3-(1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (273-4) (500 мг, 1,809 ммоль) и CS_2CO_3 (2948 мг, 9,05 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли метил-2-хлор-2,2-дифторацетат (523 мг, 3,62 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA, EA: 40% в течение 30 мин) с получением трет-бутил-3-циано-3-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 273-5a) и трет-бутил-3-циано-3-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 273-5b). ЖХ-МС: $[M-100]^+=227,1$.

Промежуточное соединение 273-11: трет-бутил-трет-бутоксикарбонил(9-((5-(3-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



Промежуточное соединение 273-11 получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-7 и соответствующих промежуточных соединений. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 792,3$.

Промежуточное соединение 281-7: бензил-3-карбамоил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

**281-7**

Раствор 1-бензил-3-метил пиперидин-1,3-дикарбоксилата (20 г, 72,12 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (120 мл) охлаждали до -78°C и раствор LiHMDS (108,18 мл, 108,18 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям в течение 20 мин, и затем перемешивали при -78°C в течение 30 мин, с последующим добавлением CH_3CHO (3,81 г, 86,54 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь затем перемешивали при 32°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: EtOAc=9:1~5:1) с получением 1-бензил-3-метил 3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-1). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 7,36-7,28 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,66-3,46 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,11-2,92 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,54-1,36 (м, 1H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

В смесь 1-бензил-3-метил 3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-1) (17 г, 52,9 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (300 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (29,2 г, 68,8 ммоль, 1,3 экв.) порциями в течение 10 мин при 0°C . Затем смесь перемешивали при 32°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл) и перемешивали в течение 30 минут до pH до 8, разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (300 мл), продолжали перемешивание в течение 30 минут, фильтровали, отделяли и концентрировали органическую фазу. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: EtOAc =10:1) с получением 1-бензил-3-метил-3-ацетилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-2). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 7,34-7,28 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,20-3,16 (м, 7H), 2,28-1,84 (м, 5H), 1,76-1,59 (м, 2H).

В раствор 1-бензил-3-метил-3-ацетилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 281-2) (15,0 г, 46,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли Br_2 (2,6 мл, 51,67 ммоль, 1,1 экв.) порциями в течение 5 минут. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и неочищенное вещество разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали насыщенным раствором Na_2SO_3 (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-бензил-3-метил-3-(2-бромацетил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-3). ЖХМС: $[M+H]^+ = 399,9$.

В смесь 1-бензил-3-метил-3-(2-бромацетил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-3) (16 г, 32,14 ммоль, 1,0 экв.) и тиомочевины (4,89 г, 64,28 ммоль, 2,0 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли NaHCO_3 (5,40 г, 64,28 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 ч с перемешиванием, и смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали насыщенным раствором солевым раствором (300 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: EtOAc=8:1-1:1) с получением 1-бензил-3-метил-3-(2-аминотиазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-4). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 7,41-7,30 (м, 5H), 6,41-6,23 (м, 1H), 5,53-5,47 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,36-4,09 (м, 2H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 3H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,37-3,18 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 2H).

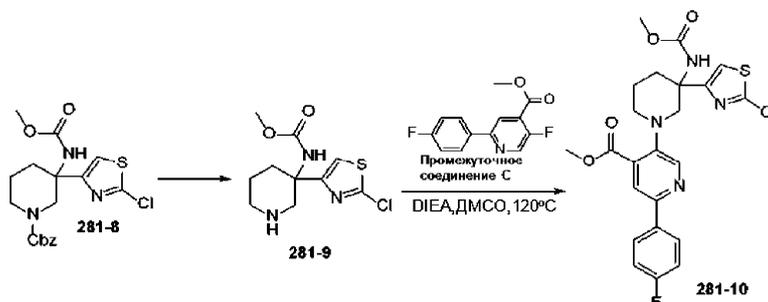
В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2-аминотиазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-4) (5 г,

13,32 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (50 мл) добавляли CuCl (3,30 г, 33,29 ммоль, 2,5 экв.) и нагревали до 60°C с последующим добавлением $t\text{-BuONO}$ (3,43 г, 33,29 ммоль, 2,5 экв.) порциями в течение 5 минут. Полученную смесь затем перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 30°C , разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл*3) и органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Две партии одинакового объема реализовывали и объединяли. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 15:1 \sim 5:1$) с получением 1-бензил 3-метил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-5). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 400 МГц): δ : 7,57 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 4,28-4,13 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,28-3,18 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,61-1,42 (м, 2H).

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (281-5) (7,0 г, 17,73 ммоль, 1,0 экв.) в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (80 мл/10 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7,4 г, 177,27 ммоль, 10,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 2,0 часа. Смесь подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH 5~6, разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-((бензилокси)карбонил)-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (281-6). ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 403,0$.

В раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (281-6) (5,6 г, 14,70 ммоль, 1,0 экв.) и NH_4Cl (1,57 г, 29,41 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (60 мл) добавляли DIEA (7,60 г, 58,82 ммоль, 4,0 экв.) и NATU (11,18 г, 29,41 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч и необходимая МС наблюдалась посредством ЖХ-МС. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл*5), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 5:1 \sim 1:1$) с получением бензил-3-карбамоил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 281-7). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 400 МГц): δ : 7,44-7,31 (м, 6H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,78-3,63 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 1H), 3,18 (уш. с, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,61-1,46 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 1H).

Промежуточное соединение 281-10: метил-5-(3-(2-хлортиазол-4-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)изоникотинат.



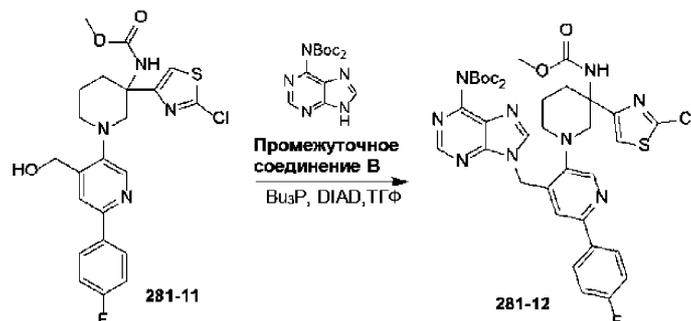
Бензил-3-(2-хлортиазол-4-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 281-8) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-3 и соответствующих промежуточных соединений. ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ : 7,37-7,30 (м, 5H), 7,18-7,07 (м, 1H), 5,44-5,11 (м, 3H), 4,23-4,08 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,74-3,56 (м, 4H), 3,14 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,71-2,50 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H).

Раствор бензил-3-(2-хлортиазол-4-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 281-8) (1,5 г, 3,66 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (12,0 мл) перемешивали при 66°C в течение 4,0 часа. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (40 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (281-9).

В раствор метил-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (281-9) (1,3 г, 3,63 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточного соединения С (903,7 мг, 3,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMCO (20 мл) добавляли DIEA (1,87 г, 14,51 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Необходимая МС наблюдалась посредством ЖХМС. Смесь охлаждали до 30°C , разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 15:1 \sim 6:1$) с получением метил-5-(3-(2-хлортиазол-4-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 281-10). ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ : 8,53 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 3H), 6,82 (уш. с, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=10,0$ Гц,

1H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H).

Промежуточное соединение 281-12: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(2-хлортиазол-4-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-ил)карбамат.



Метил-(3-(2-хлортиазол-4-ил)-1-(6-(4-фторфенил)-4-(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение 281-11) получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-6. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ. 8,45 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,15-7,11 (м, 3H), 7,15-7,10 (м, 2H), 5,75 (уш. с, 1H), 4,89-4,78 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,60-2,57 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H).

Промежуточное соединение 281-12 получали согласно процедурам, аналогичным получению промежуточного соединения 177-7 и соответствующих промежуточных соединений. ЖХМС: [M+H]⁺=794,4

Промежуточное соединение 282-4: 1-бензил-3-метил 3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.



В раствор 1-бензил-3-метил-пиперидин-1,3-дикарбоксилата (30 г, 108 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (350 мл) добавляли LiHMDS (163 мл, 163 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -65°C в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 мин параформальдегид (9,72 г, 324 ммоль, 3,0 экв.) добавляли. Реакционную суспензию перемешивали при 13-23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл*3), промывали солевым раствором (500 мл*2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством CombiFlash (20~40% EtOAc в PE) с получением 1-бензил-3-метил-3-(гидрокси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (282-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,40-7,26 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,06-3,80 (м, 1H), 3,75-3,60 (м, 6H), 3,50-3,25 (м, 1H), 3,15-2,85 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=308,0.

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(гидрокси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (282-1) (13,4 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (150 мл) добавляли DMP (36,97 г, 87,21 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 11-20°C в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (300 мл*3), промывали водн. раствором NaHCO₃ (400 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA =80/20) с получением 1-бензил-3-метил-3-формилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (282-2). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,69-9,53 (м, 1H), 7,43-7,28 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,42-4,04 (м, 1H), 3,86-3,55 (м, 5H), 3,35-3,11 (м, 1H), 2,28-1,90 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 2H).

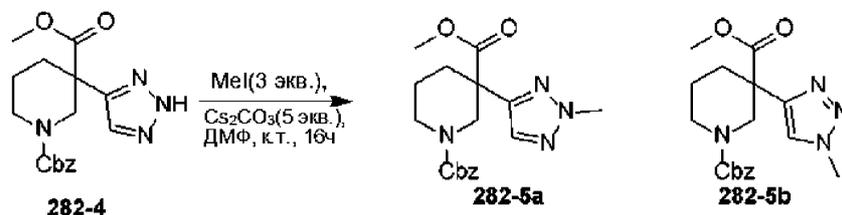
В раствор 1-бензил-3-метил-3-формилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (282-2) (6,5 г, 21,29 ммоль, 1,0 экв.) и соединения диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (8,17 г, 42,58 ммоль, 2,0 экв.) в сухом метаноле (120 мл) добавляли K₂CO₃ (8,8 г, 63,87 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 15-22°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA=60/40) с получением 1-бензил-3-метил-3-этинилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (282-3). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,41-7,29 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,21-4,07 (м, 1H), 4,00-3,82 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,10-1,82 (м, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H).

В раствор 1-бензил-3-метил 3-этинилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 282-3) (4 г, 13,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMF/MeOH (40 мл/4 мл) TMSN₃ (2,3 г, 19,91 ммоль, 1,5 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 100-110°C в течение 16 часов, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*4), промывали солевым раствором (100 мл*3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством CombiFlash (ДХМ/MeOH =10/1) с получением 1-бензил-3-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 282-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 345,0$.

Промежуточное соединение 282-5a: 1-бензил-3-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Промежуточное соединение 282-5b: 1-бензил-3-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

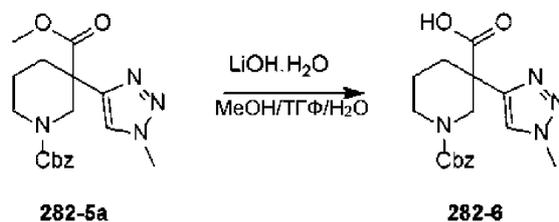


В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 282-4) (3,3 г, 9,58 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл), CS_2CO_3 (15,6 г, 47,9 ммоль, 5 экв.) и MeI (9,3 г, 28,74 ммоль, 3 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 13-18°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 1-бензил-3-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 282-5a) и 1-бензил-3-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 282-5b).

Промежуточное соединение 282-5a: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 7,63-7,47 (м, ш), 7,44-7,27 (м, 5H), 5,15-5,07 (м, 2H), 4,40-4,15 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,90-3,70 (м, 1H), 3,60 (шир.с, 4H), 3,48-3,32 (м, 1H), 2,38 (шир.с, 1H), 2,26-2,10 (м, 1H), 1,70-1,55 (м, 2H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 359,3$.

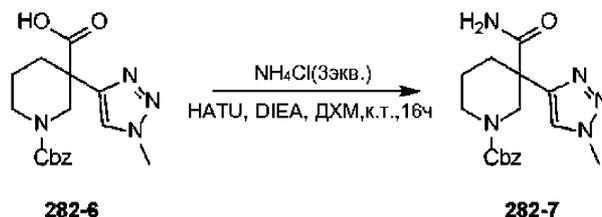
Промежуточное соединение 282-5b: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 7,81 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,48-4,04 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,94-3,82 (м, 0,6H), 3,73-3,43 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,28-3,17 (м, 0,4H), 2,48-2,10 (м, 2H), 1,82-1,47 (м, 2H).

Промежуточное соединение 282-6: 1-((бензилокси)карбонил)-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота.



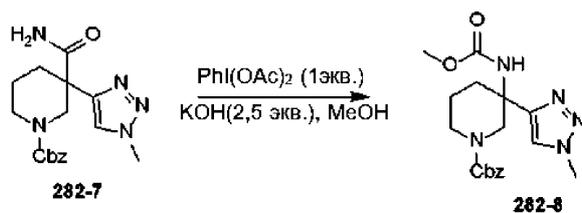
Промежуточное соединение 282-6 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 281-6 в примере 281, путем замены промежуточного соединения 281-5 промежуточным соединением 282-5a. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 345,4$.

Промежуточное соединение 282-7: бензил-3-карбамоил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



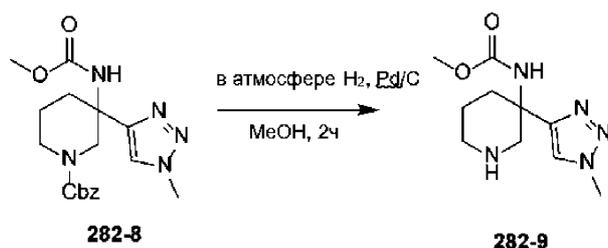
Промежуточное соединение 282-7 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 281-7 в примере 281, путем замены промежуточного соединения 281-6 промежуточным соединением 282-6. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 344,1$.

Промежуточное соединение 282-8: бензил-3-((метоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



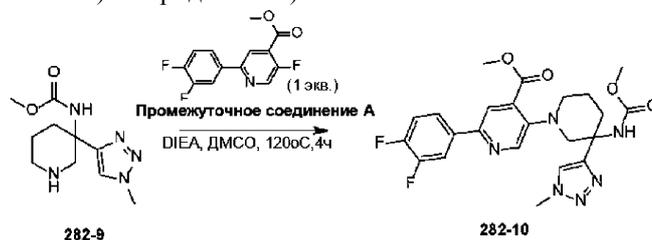
Промежуточное соединение 282-8 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-3 в примере 177, путем замены промежуточного соединения 177-3 промежуточным соединением 281-7. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,64-7,30 (м, 6H), 5,29-5,10 (м, 2H), 4,09-3,71 (м, 6H), 3,57 (с, 3H), 3,30 (уш. с, 1H), 2,69-2,45 (м, 1H), 2,37-2,15 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=374,1$.

Промежуточное соединение 282-9: метил-(3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат.



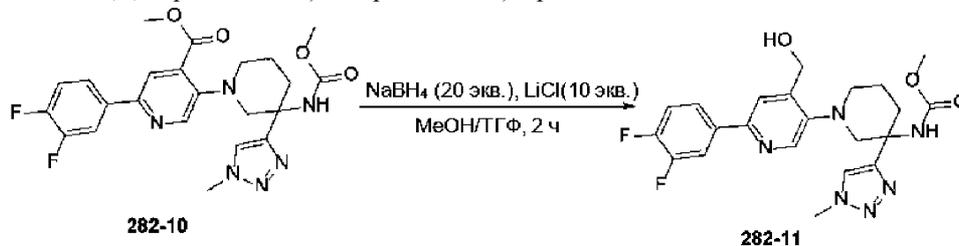
Промежуточное соединение 282-9 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 269-4 в примере 269, путем замены промежуточного соединения 269-3 промежуточным соединением 281-8. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,81 (с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,13-2,89 (м, 2H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,39 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H).

Промежуточное соединение 282-10: метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)изоникотинат.



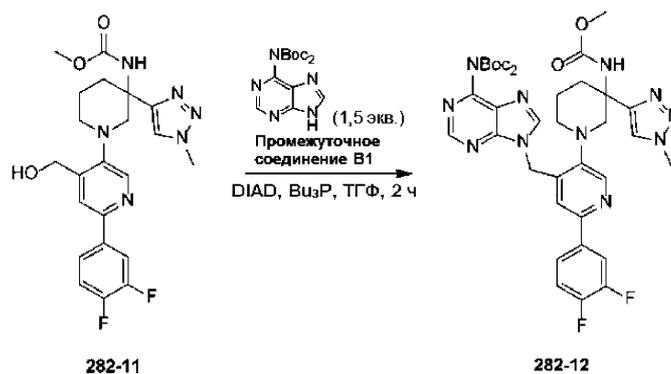
Промежуточное соединение 282-10 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-5 в примере 177, путем замены промежуточного соединения 177-4 промежуточным соединением 282-9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,56 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 12 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,87 (уш. с, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,72-3,68 (м, 0,5H), 3,66 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 0,5H), 3,35 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,10 (тд, $J=11,6$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 2,94 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,09-1,70 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=487,5$.

Промежуточное соединение 282-11: метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидрокси)метил)пиперидин-3-ил)-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат.



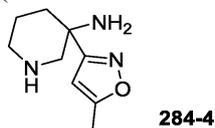
Промежуточное соединение 282-11 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-6 в примере 177, путем замены промежуточного соединения 177-5 промежуточным соединением 282-10. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,46 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 5,75 (уш. с, 1H), 4,85-4,77 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,95 (уш. с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,69-3,52 (м, 1H), 3,42 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=459,1$.

Промежуточное соединение 282-12: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



Промежуточное соединение 282-12 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-7 в примере 177, путем замены промежуточного соединения 177-6 промежуточным соединением 282-11. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 776,3$.

Промежуточное соединение: 284-4: 3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-3-амин.



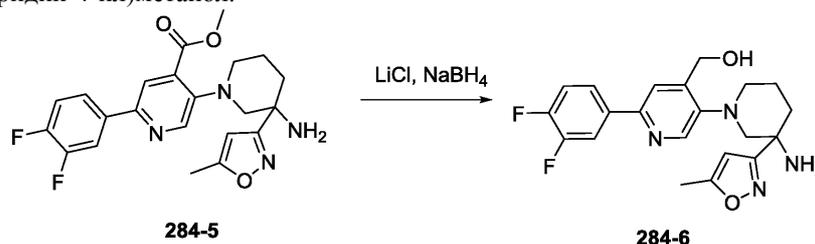
Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (238 мг, 0,656 ммоль) и гидросиламина HCl (38 мг, 0,547 ммоль) и K_2CO_3 (91 мг, 0,656 ммоль) в EtOH /H₂O (1:1, 20 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи, и смесь обрабатывали с помощью EA (20 мл) и H₂O (10 мл). Слои разделяли и водные слои экстрагировали с помощью EA (10 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением бензил-(E)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((гидроксиимино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (284-1). ЖХ-МС: $[M+H-100]^+ = 277,9$.

Смесь бензил-(E)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((гидроксиимино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (284-1) (2 г, 5,3 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NCS (1,061 г, 7,95 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Затем смесь обрабатывали с помощью EA (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли и водные слои экстрагировали с помощью EA (20 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SC_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного бензил-(Z)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(хлор(гидроксиимино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (284-2).

В смесь неочищенного бензил-(Z)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(хлор(гидроксиимино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (284-2) (2 г, 4,86 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 2-хлорпроп-1-ен (7,43 г, 97 ммоль) и TEA (3,41 мл, 24,28 ммоль). Смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали, с элюированием с помощью EA в n-гексане (от 0 до 50%) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (284-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 415,9$.

Смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (284-3) (700 мг, 1,685 ммоль) в НВг в HOAc (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Смесь концентрировали и остаток регулировали до pH=10~12 с помощью 1 М водн. раствора NaOH. Смесь затем экстрагировали с помощью i-PrOH/ДХМ (1:3 20 мл*3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали до 3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-3-амин (промежуточное соединение 284-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 182,0$.

Промежуточное соединение 284-6: (5-(3-амино-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метанол.

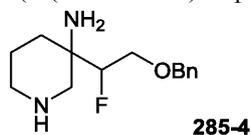


Метил-5-(3-амино-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотинат

(промежуточное соединение 284-5) получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 177-5 и из соответствующих промежуточных соединений. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 428,9, 429,8$.

Промежуточное соединение 284-6 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для промежуточного соединения 177-6 в примере 177 путем замены промежуточного соединения 177-5 промежуточным соединением 284-5. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 400,9, 401,9$.

Промежуточное соединение 285-4: 3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)пиперидин-3-амин.



В раствор 2-(бензилокси)ацетальдегида (0,652 г, 4,34 ммоль) в 0,025 М водном растворе NaOH (15 мл, 0,375 ммоль) добавляли 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-нитропиперидин и N,N,N-триметилгексадекан-1-аминия хлорид (0,139 г, 0,434 ммоль) при к.т., смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-3-(2-(бензилокси)-1-гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (285-1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm. 40-7,24 (м, 6H), 5,84 (дд, J=28,5, 6,2 Гц, 1H), 4,79-4,56 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 2H), 4,07-3,91 (м, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,59 (дд, J=27,8, 10,5, 4,9 Гц, 1H), 3,39 (дд, J=12,0, 10,4, 6,3 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=22,8, 13,2 Гц, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,41 (т, J=15,6 Гц, 1H), 1,95-1,77 (м, 1H), 1,61 (дт, J=14,0, 3,9 Гц, 1H), 1,37 (д, J=2,5 Гц, 9H). ЖХ-МС: $[M+H-100]^+ = 281,2$.

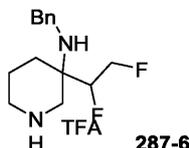
В раствор трет-бутил-3-(2-(бензилокси)-1-гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (285-1) (0,93 г, 2,445 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DAST (0,646 мл, 4,89 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3) и выделяли в водных условиях с получением остатка при концентрировании в вакууме.

Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0 до 40% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (285-2). ЖХ-МС: $[M+H-100]^+ = 383,1$.

В раствор трет-бутил-3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (285-2) (200 мг, 0,684 ммоль) в EtOH (10 мл), добавляли пыль Zn (44,7 мг, 0,684 ммоль) при к.т., затем 4 М HCl (2,281 мл, 6,84 ммоль) добавляли по каплям при 0°C, после добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 40% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-3-амино-3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (285-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 263,2$.

В раствор трет-бутил-3-амино-3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (285-3) (180 мг, 0,511 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (5 мл, 64,9 ммоль) при к.т., смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением 3-(2-(бензилокси)-1-фторэтил)пиперидин-3-амин (промежуточное соединение 285-4) в виде соли ТФУ. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 253,2$.

Промежуточное соединение 287-6: соединение 2,2,2-трифторацетальдегид с N-бензил-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-3-амином (1:1).



AlLiH₄ (13,42 г, 353,45 ммоль) в ТГФ (200 мл) перемешивали при 80 оС в течение 2 ч. Затем смесь добавляли этил-2-фторацетат (150 г, 1,41 моль) в ТГФ (100 мл) при -60°C и перемешивали при -60°C в течение 1 ч. Смесь гасли EtOH (20 мл) при -60°C, выливали в раствор ледяной воды (500 мл) и H₂SO₄ (50 мл), и экстрагировали с помощью МТВЕ (150 мл*3). Органические слои концентрировали в вакууме (25°C) с получением остатка. Остаток очищали перегонкой (-0,095 МПа, 25~50°C) с получением 1-этокси-2-фторэтан-1-ола (287-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 4,30-4,16 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,20-1,18 (м, 3H).

В раствор трет-бутил-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (40 г, 173,72 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли 1-этокси-2-фторэтан-1-ол (287-1) (93,90 г, 868,58 ммоль), K₂CO₃ (12,00 г, 86,86 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE/EA=50:1~10:1) с получением трет-бутил-3-(2-фтор-1-

гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (287-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 4,78-4,62 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,22-4,02 (м, 1H), 3,99-3,60 (м, 1H), 3,48-2,92 (м, 2H), 2,57-2,37 (м, 1H), 2,34-2,10 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,47 (м, 9H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=237,3$.

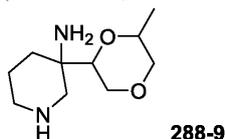
В раствор трет-бутил-3-(2-фтор-1-гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (287-2) (25 г, 85,53 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DAST (85,15 г, 384,87 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 (1,0 л), экстрагировали с помощью EA (200 мл*3). Органический слой концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE: EA=100:1~20:1) с получением трет-бутил-3-(1,2-дифторэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (287-3). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=239,3$.

В раствор трет-бутил-3-(1,2-дифторэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (287-3) (10,0 г, 33,98 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (5,0 г, чистота 10%) и перемешивали в атмосфере H_2 (15 Psi) при 40°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-3-амино-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (287-4). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=209,3$.

В раствор трет-бутил-3-амино-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (287-4) (8,1 г, 30,65 ммоль) и бензальдегида (4,88 г, 45,97 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Затем NaNH_4 (5,8 г, 153,23 ммоль) добавляли в смесь и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. ЖХМС обнаруживала реакцию. Смесь гасили водн. раствором NH_4Cl (100 мл), разбавляли с помощью H_2O (200 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл*3). Органический слой концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(бензиламино)-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (287-5). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=355,4$.

В раствор трет-бутил-3-(бензиламино)-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (287-5) (7,0 г, 19,75 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (10 мл) и перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь гасили водн. раствором NaHCO_3 (200 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл*3). Органический слой концентрировали в вакууме с получением соединения 2,2,2-трифторацетальдегида с N-бензил-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-3-амином (1:1) (промежуточное соединение 287-6). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=254,9$.

Промежуточное соединение 288-9: 3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-3-амин.



В перемешиваемый раствор NaH (7,7 г, 180 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (120 мл) при 0°C добавляли проп-2-ен-1-ол (10,4 г, 180 ммоль, 1,0 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и перемешивали при 15°C в течение еще 15 мин. Кроме того, к другой суспензии NaH (7,7 г, 180 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (60 мл) добавляли 2-хлоруксусную кислоту в безводном ТГФ при 0°C, после перемешивания при 0°C в течение 15 мин., предварительно полученный раствор добавляли и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), водный слой подкисляли и экстрагировали с помощью EA (200 мл*3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(аллилокси)уксусной кислоты (288-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,98-5,85 (м, 1H), 5,39-5,22 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,13 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=161,1$.

В раствор 2-(аллилокси)уксусной кислоты (288-1) (9,2 г, 79,23 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (60 мл) добавляли DMF (115 мг, 1,58 ммоль, 0,02 экв.) и $(\text{COCl})_2$ (12,1 г, 95,07 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-(аллилокси)ацетилхлорида (288-2). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{C}_7\text{H}_9\text{N}-\text{HCl}+\text{H}]^+=206,2$.

В раствор 1-бензил-3-метил-пиперидин-1,3-дикарбоксилата (16,9 г, 60,94 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (170 мл) добавляли раствор LiHMDS (61 мл, 60,94 ммоль, 1,0 экв.) по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, 2-(аллилокси)ацетилхлорид (288-2) (8,2 г, 60,94 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям при -78°C, реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и при 15°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-бензил-3-метил-3-(2-(аллилокси)ацетил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-3). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=376,2$.

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2-(аллилокси)ацетил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-3) (20,4 г, 53,34 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли NaNH_4 (2,0 г, 53,34 ммоль, 1,0 экв.) порциями при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH=4~5, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EA=от 20:1 до 1:1) с получением 1-бензил-3-метил-3-(2-(аллилокси)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-4). ЖХ-МС: [M+H]⁺=378,3.

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(2-(аллилокси)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-4) (10,4 г, 27,55 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeCN (100 мл) добавляли NIS (10,6 г, 4,684 ммоль, 1,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EA=от 20/1 до 2/1) с получением 1-бензил-3-метил-3-(6-(йодметил)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-5). ЖХ-МС: [M+H]⁺=504,2.

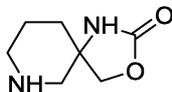
В раствор 1-бензил-3-метил-3-(6-(йодметил)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-5) (4,3 г, 8,54 ммоль, 1,0 экв.) и n-Bu₃SnH (2,5 г, 8,54 ммоль, 1,0 экв.) и в безводном толуоле (200 мл) добавляли AIBN (140 мг, 0,85 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили раствором KF (0,5 г, 8,54 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (50 мл), разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EA=от 20/1 до 1/1) с получением 1-бензил-3-метил-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-6). ЖХ-МС: [M+H]⁺=378,3.

В раствор 1-бензил-3-метил-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (288-6) (3,6 г, 9,54 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (4,0 г, 95,38 ммоль, 10,0 экв.) в H₂O (50 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с удалением большей части MeOH, разбавляли 20 мл воды, водную фазу промывали EA (10 мл*3). Затем водную фазу подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH=3~4, экстрагировали с помощью EA (50 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением 1-((бензилокси)карбонил)-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (288-7). ЖХ-МС: [M+H]⁺=364,3.

В раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (288-7) (2,1 г, 5,78 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (800 мл) добавляли TEA (1,7 г, 17,34 ммоль, 3,0 экв.) и DPPA (2,2 г, 8,09 ммоль, 1,4 экв.) при 20°C, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч и охлаждали до 20°C, затем раствор KOH (1,0 г, 17,34 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (10 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, экстрагировали с помощью EA (50 мл*3), промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EA=от 20/1 до EA) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением бензил-3-амино-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (288-8). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,39-7,21 (м, 5H), 5,06 (м, 2H), 3,96-2,86 (м, 10H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,52-1,31 (м, 2H), 1,30-0,96 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=335,3.

В раствор бензил-3-амино-3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (288-8) (1,0 г, 2,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(OH)₂ (104 мг, 10 мас.%), реакционную смесь перемешивали при 20°C в атмосфере H₂ (16 Psi) в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-(6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-3-амин (промежуточное соединение 288-9).

Промежуточное соединение 292-3: 3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-он.



292-3

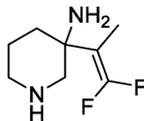
В раствор 1-бензил-3-этил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 22-2) (2,0 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/MeOH/H₂O (1:1:1, 30 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,87 г, 20,9 ммоль, 3,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч. Воду (50 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*3). Водную фазу подкисляли с помощью 1 М HCl до pH=2-3 и затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(гидроксиметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (292-1). ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 4,05-3,85 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 3H), 3,45-3,20 (м, 1H), 3,14-2,95 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(гидроксиметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (292-1) (1,8 г, 6,94 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли TEA (1,4 г, 13,9 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (2,7 г, 10,4 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере N₂ при 20°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. H₂O (100 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл*3). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=1:1) с получением трет-бутил-2-оксо-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (292-2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 5,87 (уш. с, 1H), 4,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,66-3,42 (м, 2H), 3,38-3,18 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Раствор трет-бутил-2-оксо-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (292-2) (0,6 г, 2,34 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/диоксане (5 мл, 4 н.) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного 3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-она (промежуточное соединение 292-3).

Промежуточное соединение 293-8: 3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-3-амин.



293-8

В раствор трет-бутил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (25 г, 119,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) при -70°C в атмосфере N_2 добавляли LiHMDS (178 мл, 178,57 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, затем CH_3CHO (7,85 г, 178,57 ммоль, 3 экв.) добавляли. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH_4Cl (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 10%-50%) с получением трет-бутил-3-(1-гидроксиэтил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (293-1).

В раствор трет-бутил-3-(1-гидроксиэтил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 293-1) (9 г, 35,43 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли DMP (22,5 г, 53,15 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO_3 (150 мл) и водн. раствором Na_2SO_3 (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои промывали водн. раствором NaHCO_3 (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (293-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,50-3,85 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,95-2,60 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 9H).

В раствор трет-бутил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (293-2) (5 г, 19,84 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), и водн. раствор NaHCO_3 (150 мл) добавляли. Затем CbzCl (4,0 г, 23,81 ммоль, 1,2 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение еще 1 ч. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 0%-30%) с получением бензил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (293-3). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,30 (м, 5H), 5,25-5,10 (м, 2H), 4,50-4,05 (м, 2H), 3,20 (д, $J=13,6$ МГц, 1H), 2,95-2,75 (м, 1H), 2,47 (д, $J=16,8$ МГц, 3H), 2,25-1,60 (м, 4H).

В раствор бензил-3-ацетил-3-цианопиперидин-1-карбоксилата (293-3) (5 г, 17,46 ммоль, 1,0 экв.) и 2-((диформетил)сульфонил)пиридина (5 г, 26,19 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли KHMDS (26 мл, 26,19 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -70°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бензил-3-циано-3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-1-(пиридин-2-илсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-4). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=480,0$.

В раствор бензил-3-циано-3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-1-(пиридин-2-илсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-4) (12 г, неочищенный) в DMF (30 мл) добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (30 мл) и водн. раствор HCl (30 мл, 6 M). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли с помощью H_2O (50 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 0%-20%) с получением бензил-3-циано-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-5). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,30 (м, 5H), 5,30-5,15 (м, 2H), 4,65-4,15 (м, 2H), 3,10-2,70 (м, 2H), 2,25 (д, $J=11,2$ МГц, 1H), 2,10-1,60 (м, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=320,9$.

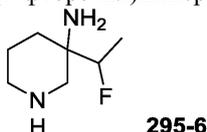
В смесь бензил-3-циано-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-5) (2,7 г, 8,44 ммоль, 1,0 экв.), 1 M раствора NaOH (12,6 мл, 1,5 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли H_2O_2 (30%, 6,68 г, 59 ммоль, 7,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 36 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 0-40%) с получением бензил-3-карбамоил-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-6). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ ppm 7,42-7,30 (м, 5H), 5,22-5,08 (м, 2H), 4,48 (уш. с, 1H), 3,99 (уш. с, 1H), 3,17-2,88 (м, 2H), 2,53 (уш. с, 1H), 1,76-1,46 (м, 7H).

В раствор бензил-3-карбамоил-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (293-6) (1,34 г, 4 ммоль, 1,0 экв.) и KOH (560 мг, 10 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,53 г, 4,8 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc в PE, 0-30%) с получением бензил-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (293-7). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,42-7,30 (м, 5H), 5,24-5,08 (м, 2H), 4,30 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,82 (уш. с, 2H), 1,73-1,60 (м, 4H), 1,57 (с, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=369,0$.

В раствор бензил-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (293-7) (600 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли TMSI (977 мг, 4,89 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 16°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Водный слой регулировали до pH=4-5 посредством 1 М раствора HCl. Смесь разделяли между ДХМ и водой. Водный слой лиофилизировали с получением 3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-3-амина соли HCl (промежуточное соединение 293-8). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 3,73 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,27 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,01-1,78 (м, 2H), 1,71 (т, $J=3,4$ Гц, 3H), 1,65-1,50 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=177,1$

Промежуточное соединение 295-6: 3-(1-фторэтил)пиперидин-3-амин.



В раствор 1-бензил-3-метил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (160 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли LiCl (510 мг, 12,3 ммоль) и NaNH_4 (462 мг, 12,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре до исчезновения исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA, промывали 1 н. HCl и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного спирта. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}-100]^+=265,0$.

В раствор спирта (560 мг, 1,537 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (782 мг, 1,844 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водн. раствором NaHCO_3 (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с элюированием с помощью EA в н-гексане (от 0 до 50%) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (295-1). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}-100]^+=624,8$.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (295-1) (100 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям водн. раствор CH_3MgBr в 2-Ме ТГФ (3 М, 0,138 мл, 0,414 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 ч. и обеспечивали нагревание до 0°C в течение еще 2 ч. Смесь гасили с помощью водн. раствора NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с элюированием с помощью EA в н-гексане (от 0 до 50%) с получением спирта. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}-100]^+=279,0$. В раствор спирта (100 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме (ниже 40°C) с получением бензил-3-амино-3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (295-2). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+=279,0$.

В раствор бензил-3-амино-3-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (295-2) (330 мг, 1,186 ммоль), DMAP (14,48 мг, 0,119 ммоль) и DIPEA (0,958 мл, 5,34 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (NsCl) (657 мг, 2,96 ммоль) порциями. Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали с помощью водн. раствора NaHCO_3 (20 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с элюированием с помощью н-гексана в EA (от 0 до 30%) с получением бензил-2-метил-1-((4-нитрофенил)сульфонил)-1,5-дiazаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата (295-3). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=445,8$.

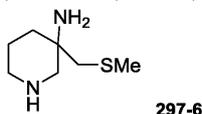
В раствор бензил-2-метил-1-((4-нитрофенил)сульфонил)-1,5-дiazаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата

(295-3) (420 мг, 0,943 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1 М TBAF в ТГФ (0,606 мл, 0,606 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 45°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и обрабатывали с помощью EA (15 мл) и H_2O (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EA (15 мл *3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением бензил-3-(1-фторэтил)-3-((4-нитрофенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (295-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 465,8$.

Смесь тиогликолевой кислоты (71,2 мг, 0,773 ммоль) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (98 мг, 1,547 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 в течение 5 мин. Затем бензил-3-(1-фторэтил)-3-((4-нитрофенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат (295-4) (120 мг, 0,258 ммоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью EA (10 мл) и промывали водн. раствором $NaHCO_3$ (5 мл *2), H_2O (10 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением бензил-3-амино-3-(1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (295-5). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 281,1$.

В раствор бензил-3-амино-3-(1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (295-5) (120 мг, 0,428 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd(OH)₂ (60 мг) в атмосфере N_2 . Смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3-(1-фторэтил)пиперидин-3-амина (промежуточное соединение 295-6). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 147,1$.

Промежуточное соединение 297-6: 3-((метилтио)метил)пиперидин-3-амин.



В раствор 1-бензил-3-этил 3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (22-3) (18,0 г, 39,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли MeSNa (11,0 г, 159 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 15-20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (30% EtOAc в PE) с получением 1-бензил-3-этил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (297-1). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,25-7,45 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 3,80-4,00 (1H, m), 3,25-3,60 (3H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 1,55-1,75 (3H, m), 1,10-1,30 (3H, m).

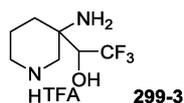
Смесь 1-бензил-3-этил 3-((метилтио)метил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (297-1) (10,0 г, 28,5 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H₂O (12,0 г, 285 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH/ТГФ/ H_2O (120 мл, об./об./об. = 1/1/1) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью MTBE (100 мл). Затем pH водного слоя регулировали до 5 посредством 1 н.

HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 1-((бензилокси)карбонил)-3-((метилтио)метил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (297-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 324,1$.

Смесь 1-((бензилокси)карбонил)-3-((метилтио)метил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (297-2) (8,00 г, 24,7 ммоль, 1,0 экв.), DPPA (7,50 г, 27,2 ммоль, 1,1 экв.) и Et₃N (5,00 г, 48,5 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в диоксане (50 мл) и 6 н. HCl (50 мл), и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25-30°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. pH водного слоя регулировали до 9 посредством 1 н. NaOH. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), DIPEA (10,0 г, 74,2 ммоль, 3,0 экв.) и Woc_2O (11,0 г, 48,4 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (20% EtOAc в PE) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (297-5). ЖХ-МС: $[M+H-100]^+ = 295,1$.

В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (297-5) (2,37 г, 6,00 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (50 мл) добавляли по каплям TMSI (3,60 г, 18 ммоль, 3 экв.) при около 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью MeOH (20 мл) и HCl/диоксане (5 мл, 4 М). Реакционную смесь концентрировали. Воду (20 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью MTBE (40 мл*4). Водный слой лиофилизировали с получением неочищенного 3-((метилтио)метил)пиперидин-3-амина (промежуточное соединение 297-6).

Промежуточное соединение 299-3: соединение 2,2,2-трифторацетальдегида с 1-(3-аминопиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-олом (1:1).

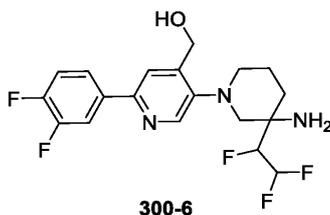


В смесь трет-бутил-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 21,71 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1,1-диола (10,08 г, 86,86 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1,8 г, 13,03 ммоль, 0,6 экв.) при 60°C в течение 16 часов. 1 н. HCl (10 мл) добавляли в смесь и экстрагировали с помощью EA (40 мл*3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-нитро-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (299-1). Н ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 5,01-4,71 (м, 2H), 4,67-4,34 (м, 1H), 4,07-3,35 (м, 2H), 2,88-2,13 (м, 2H), 1,95-1,52 (м, 2H), 1,50-1,36 (м, 9H). ЖХМС: $[M+H]^+=273,3$.

В раствор трет-бутил-3-нитро-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (299-1) (4,0 г, 12,89 ммоль, 1,0 экв.) и NH_4Cl (3,45 г, 64,45 ммоль, 5,0 экв.) в EtOH/ H_2O (40 мл, об./об. =4:1) добавляли Zn (8,43 г, 128,91 ммоль, 10,0 экв.) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., выделяли в водных условиях, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (РЕ: EA=10:1) с получением трет-бутил-3-амино-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (299-2). Н ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 4,05-3,93 (м, 1H), 3,69-3,50 (м, 2H), 3,22-2,74 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

В раствор трет-бутил-3-амино-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (299-2) (1,2 г, неочищенный) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл) по каплям в защитной атмосфере азота и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 2,2,2-трифторацетальдегида с 1-(3-аминопиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-олом (1:1) (промежуточное соединение 299-3).

Промежуточное соединение 300-6: (5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанол.



В раствор трет-бутил-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (3 г, 13,03 ммоль) в ТГФ (30 мл), добавляли K_2CO_3 (0,540 г, 3,91 ммоль) и 1-этокси-2,2-дифторэтанол (4,93 г, 39,1 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 40% EtOAc в РЕ за 30 мин) с получением трет-бутил-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (300-1). ЖХ-МС: $[M+H]^+=311,1$.

Раствор трет-бутил-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-3-нитропиперидин-1-карбоксилата (300-1) (2,0 г, 6,45 ммоль) в DAST (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, насыщ. раствором $NaHCO_3$, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в РЕ за 30 мин) с получением трет-бутил-3-нитро-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (300-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+=313,1$.

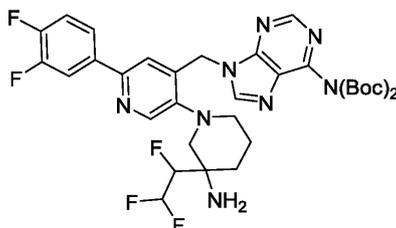
В раствор трет-бутил-3-нитро-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (300-2) (1,36 г, 4,35 ммоль) в EtOH (30 мл) и воды (15 мл) добавляли Fe (2,432 г, 43,5 ммоль) и NH_4Cl (1,165 г, 21,77 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 50% EtOAc в РЕ за 30 мин) с получением трет-бутил-3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (300-3). ЖХ-МС: $[M+H]^+=283,2$.

В раствор трет-бутил-3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (300-3) (700 мг, 2,480 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФУ (4 мл), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали с получением 3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-амин (300-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+=183,2$.

В раствор метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (0,847 г, 3,17 ммоль) и 3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-амин (300-4) (1,3 г, 3,17 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли DIPEA (15 мл) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), выделяли в водных условиях и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением метил-5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (300-5). ЖХ-МС: $[M+H]^+=430,1$.

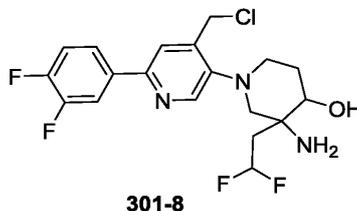
В раствор метил-5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (300-5) (0,65 г, 1,514 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метаноле (20 мл), добавляли хлорид лития (1,284 г, 30,3 ммоль) и тетрагидроборат натрия (1,145 г, 30,3 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 40% EtOAc в PE за 30 мин) с получением (5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (промежуточное соединение 300-6). ЖХ-МС: $[M+H]^+=402,2$.

Промежуточное соединение 300-7.



В раствор (5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (промежуточное соединение 300-6) (500 мг, 1,246 ммоль), промежуточного соединения В (501 мг, 1,495 ммоль) и трифенилфосфина (980 мг, 3,74 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли DEAD (0,592 мл, 3,74 ммоль) по каплям при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 50 мин) с получением промежуточного соединения 300-7. ЖХ-МС: $[M+H]^+=719,2$.

Промежуточное соединение 301-8: 3-амино-1-(4-(хлорметил)-6-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ол.



301-8

В раствор LDA (6,94 мл, 13,88 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляли раствор 1-(трет-бутил)-3-метил-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (1,5 г, 5,78 ммоль) в ТГФ при -78°C в атмосфере N_2 , после перемешивания в течение 10 мин. при этой же температуре раствор 1,1-дифтор-2-йодэтана (1,443 г, 7,52 ммоль) в НМРА (5 мл, 28,7 ммоль) добавляли -15°C, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2,2-дифторэтил)-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (301-1). ЖХ-МС: $[M+H]^+=324,1$.

В раствор 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2,2-дифторэтил)-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (301-1) (0,6 г, 1,856 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор LiOH (700 мг, 29,2 ммоль) в воде (5 мл) при к.т. в атмосфере N_2 , реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. pH реакционной смеси

регулировали до 4 путем добавления 3 М раствора HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением неочищенной 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2,2-дифторэтил)-4-гидроксипиперидин-3-карбоновой кислоты (301-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+=310,1$.

В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2,2-дифторэтил)-4-гидроксипиперидин-3-карбоновой кислоты (301-2) (0,4 г, 1,293 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли DPPA (0,534 г, 1,940 ммоль) и TEA (0,721 мл, 5,17 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 50% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-3а-(2,2-дифторэтил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (303-3). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 6,43-5,89 (м, 1H), 4,41-4,15 (м, 2H), 4,13 (дт, J=12,9, 2,5 Гц, 1H), 3,03-2,75 (м, 2H), 2,03-1,74 (м, 4H), 1,39 (с, 9H). ЖХ-МС: $[M+H]^+=307,1$.

В раствор трет-бутил-3а-(2,2-дифторэтил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (301-3) (400 мг, 1,306 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3а-(2,2-дифторэтил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (301-4). ЖХ-МС: $[M+H]^+=207,1$.

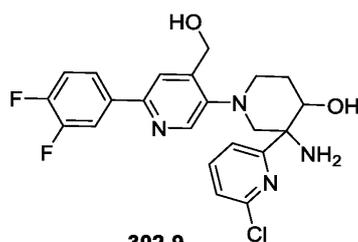
В раствор метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (259 мг, 0,970 ммоль) и 3а-(2,2-дифторэтил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (301-4) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (10 мл, 57,3 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл*3), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением метил-5-(3а-(2,2-дифторэтил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (301-5). ЖХ-МС: $[M+H]^+=454,1$.

В раствор метил-5-(3а-(2,2-дифторэтил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (301-5) (40 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) добавляли LiCl (74,8 мг, 1,764 ммоль) и NaBH₄ (33,4 мг, 0,882 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением 3а-(2,2-дифторэтил)-5-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (301-6). ЖХ-МС: $[M+H]^+=426,2$.

В раствор 3а-(2,2-дифторэтил)-5-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (301-6) (100 мг, 0,235 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (10 мл) добавляли КОН (132 мг, 2,351 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением 3-амино-3-(2,2-дифторэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (301-7). ЖХ-МС: $[M+H]^+=400,1$.

В раствор 3-амино-3-(2,2-дифторэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (301-7) (130 мг, 0,325 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,119 мл, 1,627 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщ. водного раствора K₂CO₃ при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-амино-1-(4-(хлорметил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ола (промежуточное соединение 301-8). ЖХ-МС: $[M+H]^+=418,1$.

Промежуточное соединение 302-9: 3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ол.



В раствор *m*-CPBA (23,17 г, 94 ммоль) и 2-хлор-6-йодпиридина (15 г, 62,6 ммоль) в ДХМ (450 мл) добавляли TfOH (22,25 мл, 251 ммоль) по каплям при 0°C. И затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч., мезитилен (9,54 мл, 68,9 ммоль) добавляли по каплям при 0°C, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. в атмосфере N₂. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно кристаллизовали в Et₂O при -20°C с получением (6-хлорпиридин-2-ил)(мезитил)йодония трифторметансульфоната (302-1). ЖХ-МС: [M+H]⁺=358.

В раствор 1-трет-бутил-3-метил-4-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (1,3 г, 5,05 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,680 г, 6,06 ммоль) при к.т., после перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение 10 мин. (6-хлорпиридин-2-ил)(мезитил)йодония трифторметансульфонат (промежуточное соединение 302-1) (3,52 г, 5,56 ммоль) добавляли при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в гексане за 30 мин) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (302-2). ЖХ-МС: [M+H]⁺=369,0.

В раствор 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 302-2) (1,0 г, 2,71 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (0,205 г, 5,42 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в гексане за 30 мин) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (302-3). ЖХ-МС: [M+H]⁺=371,0

В раствор 1-(трет-бутил)-3-метил 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (302-3) (0,9 г, 2,427 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли LiOH (0,581 г, 24,27 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. в атмосфере N₂. pH реакционной смеси регулировали до 4 путем добавления 5 М водного раствора HCl, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-карбоновой кислоты (302-4). ЖХ-МС: [M+H]⁺=357,1.

В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-карбоновой кислоты (302-4) (0,8 г, 2,242 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли DPPA (0,926 г, 3,36 ммоль) и TEA (1,250 мл, 8,97 ммоль) при к.т., после перемешивания реакционной смеси при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂ метанол (0,091 мл, 2,242 ммоль) добавляли, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением трет-бутил-3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (302-5). ЖХ-МС: [M+H]⁺=354,1.

В раствор трет-бутил-3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (302-5) (400 мг, 0,113 ммоль) в ДХМ (9 мл) и добавляли ТФУ (3 мл) при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 3а-(6-хлорпиридин-2-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (302-6). ЖХ-МС: [M+H]⁺=254,1.

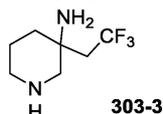
В раствор метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (87 мг, 0,326 ммоль) и 3а-(6-хлорпиридин-2-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (302-6) (120 мг, 0,326 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли DIPEA (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную

органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением метил-5-(3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (302-7). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 501,1$.

В раствор метил-5-(3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (302-7) (70 мг, 0,140 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли хлорид лития (59,2 мг, 1,398 ммоль) и тетрагидроборат натрия (52,9 мг, 1,398 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением 3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (302-8). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 473,1$.

В раствор 3а-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)гексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2(3Н)-она (302-8) (50 мг, 0,106 ммоль) в метаноле (5 мл) и добавляли раствор КОН (59,3 мг, 1,057 ммоль) в воде (5 мл) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением 3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (промежуточное соединение 302-9). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 447,1$

Промежуточное соединение 303-3: 3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-амин.

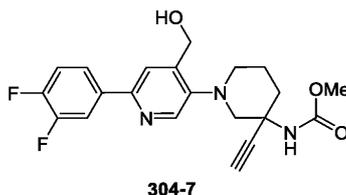


Реагент Тогни (6,42 г, 19,46 ммоль) и тетракис(ацетонитрил)меди(1) гексафторфосфат (483 мг, 1,297 ммоль) растворяли в DMA (50 мл) в атмосфере N_2 . Затем реагент 1 (3 г, 12,97 ммоль) и $TMSN_3$ (2,99 г, 25,9 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь обрабатывали с помощью EA (50 мл) и H_2O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EA (30 мл *3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с элюированием с помощью EA в н-гексане (от 0 до 20%) с получением бензил-3-азидо-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (303-1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,31-7,51 (м, 1H), 5,03-5,34 (м, 1H), 3,86 (д, $J=12,80$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=13,55$ Гц, 1H), 2,39 (уш. с, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H), 1,81 (д, $J=9,54$ Гц, 2H), 1,54-1,72 (м, 1H).

В раствор бензил-3-азидо-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (303-1) (1,3 г, 0,15 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли порошок индия (1,3 г, 11,4 ммоль) и NH_4Cl (0,609 г, 11,38 ммоль). Смесь нагревали до температуры флегмы в герметичной пробирке в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением бензил-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата соли ТФУ (303-2). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 316,9$.

В раствор бензил-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (303-2) (500 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (222 мг, 1,581 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до 3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-амин (промежуточное соединение 303-3). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,57-3,35 (м, 4H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,43 (кв, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,25 (дддд, $J=17,3, 13,2, 8,6, 4,2$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,84-1,59 (м, 2H) ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 183,0$.

Промежуточное соединение 304-7: метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-этинилпиперидин-3-ил)карбамат.



В раствор 1-бензил-3-этил-3-формилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (6,5 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (7,8 г, 40,8 ммоль, 2,0 экв.) в сухом метаноле (120 мл) добавляли K_2CO_3 (8,5 г, 61,2 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 1~7°C в течение 18 ч., фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA = 70/30) с полу-

чением 1-бензил-3-метил-3-этинилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (304-1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,28 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,25-4,09 (м, 1H), 4,00-3,84 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,48 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,06-1,80 (м, 3H), 1,64-1,60 (м, 1H).

В раствор 1-бензил-3-метил-3-этинилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 304-1) (3,1 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) и воде (15 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,7 г, 41,1 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EA (80 мл). Водный слой подкисляли до $\text{pH}=2$ с помощью 1 н. HCl (водн.). Суспензию экстрагировали с помощью ДХМ (80 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенной 1-((бензилокси)карбонил)-3-этинилпиперидин-3-карбоновой кислоты (304-2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,03 (уш. с, 1H), 7,40-7,31 (м, 5H), 5,17 (с, 2H), 4,29-4,16 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 1H), 3,49 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,15-2,98 (м, 1H), 2,24 (с, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 1H).

В раствор 1-((бензилокси)карбонил)-3-этинилпиперидин-3-карбоновой кислоты (304-2) (2,7 г, 9,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (125 мл) добавляли NH_4Cl (1 г, 18,8 ммоль, 2,0 экв.), NATU (7,1 г, 18,8 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (4,9 г, 37,6 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь промывали водой (100 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA = 50/50) с получением бензил-3-карбамоил-3-этинилпиперидин-1-карбоксилата (304-3). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35-7,21 (м, 5H), 6,68-6,59 (д, $J=36,8$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,11-5,01 (м, 2H), 4,25-4,02 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,89-2,64 (м, 1H), 2,26 (д, $J=20,8$ Гц, 1H), 2,12-1,71 (м, 3H), 1,57 (д, $J=10$ Гц, 1H).

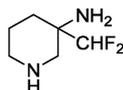
В раствор бензил-3-карбамоил-3-этинилпиперидин-1-карбоксилата (304-3) (2,5 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли KOH (1,2 г, 21,8 ммоль, 2,5 экв.). Затем $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2,8 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 3–10°C в течение 30 мин. Цвет становился от бесцветного до желтого. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл*2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA=70/30) с получением бензил-3-этинил-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (304-4). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48-7,30 (м, 5H), 5,20-4,86 (м, 3H), 4,13-3,83 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,51-3,22 (м, 2H), 2,69-2,30 (м, 2H), 1,95-1,64 (м, 3H).

Смесь бензил-3-этинил-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (304-4) (800 мг, 2,53 ммоль, 1,0 экв.) и ТФУ (10 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью ДХМ (20 мл), выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}=3/1$ (50 мл*4), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного метил-(3-этинилпиперидин-3-ил)карбамата (304-5). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=182,9$.

В смесь метил-(3-этинилпиперидин-3-ил)карбамата (304-5) (600 мг, 2,53 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (670 мг, 2,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли DIEA (2,3 г, 7,0 экв.). Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл*2), промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA=от 10/1 до 70/30) с получением метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-этинил-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)изоникотината (304-6). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=430,2$.

В раствор метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-этинил-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)изоникотината (промежуточное соединение 304-6) (280 мг, 0,652 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (12 мл) добавляли L-селектрид (3,9 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (PE/EA=1/1) с получением метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ил)-3-этинилпиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 304-7). ЖХМС: 402,1 $[\text{M}+\text{H}]^+=402,1$.

Промежуточное соединение 305-5: 3-(диформетил)пиперидин-3-амин.



305-5

В раствор 1-бензил-3-этил-3-формилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (7,0 г, 21,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли DAST (14,1 г, 87,8 ммоль, 4,0 экв.) по каплям. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 10°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 (100 мл) осторожно. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл*3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (PE/EA=10/1) с получением 4,0 г неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ в качестве добавки) с получением 1-бензил-3-этил-3-(диформетил)пиперидин-1,3-

дикарбоксилата (305-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45-7,28 (м, 5H), 5,89 (т, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,55-4,37 (м, 1H), 4,27-4,05 (м, 2H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 3H), 1,30-1,12 (м, 3H).

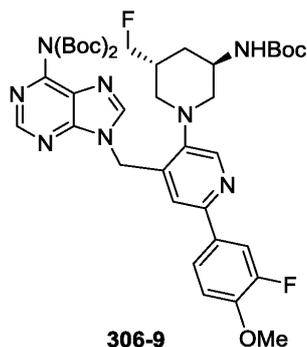
В смесь 1-бензил-3-этил-3-(дифторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (305-1) (2,6 г, 7,62 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,2 г, 76,2 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и подщелачивали до pH=3 с помощью 6 М HCl, затем экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-((бензилокси)карбонил)-3-(дифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (305-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45-7,25 (м, 5H), 5,93 (т, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,55-4,42 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 1,85-1,68 (м, 3H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=314$.

В смесь 1-((бензилокси)карбонил)-3-(дифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (305-2) (3,4 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (2,2 г, 21,72 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли DPPA (3,3 г, 11,9 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), затем промывали H_2O (50 мл \times 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-3-(дифторметил)-3-изоцианатопиперидин-1-карбоксилата (305-3).

В раствор бензил-3-(дифторметил)-3-изоцианатопиперидин-1-карбоксилата (305-3) (3,4 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли 6 М HCl (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением диоксана, затем разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Водную фазу подщелачивали до pH =10 с помощью водн. раствора NaOH. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бензил-3-амино-3-(дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (305-4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45-7,28 (м, 5H), 5,56 (т, $J=16,0$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,35-3,00 (м, 2H), 1,87-1,65 (м, 4H), 1,30-1,15 (м, 2H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=285$.

Смесь бензил 3-амино-3-(дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 305-4) (1,8 г, 6,33 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (10%, 1,5 г) в EtOH (36 мл) гидрогенизовали в атмосфере H_2 из баллона в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 3-(дифторметил)пиперидин-3-амин (промежуточное соединение 305-5). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,68 (т, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,63-2,52 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 2H).

Промежуточное соединение 306-9: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-((3R,5R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат.



Смесь этил-5-бромникотината (20,0 г, 86,9 ммоль, 1 экв.), NH_2Boc (12,2 г, 104 ммоль, 1,2 экв.), Xant-Phos (1,60 г, 2,77 ммоль, 0,03 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,60 г, 1,75 ммоль, 0,02 экв.) и CS_2CO_3 (40,0 г, 123 ммоль, 1,4 экв.) и диоксана (300 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Воду (800 мл) добавляли и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EtOAc/PE=0-40%) с получением этил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)никотината (306-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 6,99 (уш. с, 1H), 4,41 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

В раствор LАH (3,05 г, 80,3 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям раствор этил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)никотината (306-1) (13,5 г, 50,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при около 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой (3 мл), 10% NaOH (3 мл) и водой (10 мл). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash

(EtOAc/PE=0-100%) с получением трет-бутил-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамата (306-2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,33 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,23 (уш. с, 1H), 4,69 (с, 2H), 1,53 (с, 9H).

Смесь трет-бутил-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 306-2) (10,0 г, 44,6 ммоль, 1 экв.) и PtO_2 (3,0 г) в AcOH (3 мл) и EtOH (300 мл) гидрогенизовали в атмосфере H_2 (50 psi) при 50°C в течение 7 дней. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением трет-бутил-(5-(гидроксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (306-3). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=230,1$.

В суспензию трет-бутил-(5-(гидроксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (306-3) (10,0 г, неочищенный, 1 экв.) и NaHCO_3 (10,9 г, 130 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (100 мл) и H_2O (100 мл) добавляли по каплям CbzCl (8,20 г, 47,4 ммоль, 1,1 экв.) при около 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при около 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл*3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии CoMbiFlach (EtOAc/PE=0-70%) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (306-4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,25 (м, 5H), 5,25-5,05 (м, 2H), 4,80-4,10 (м, 3H), 3,65-3,40 (м, 4H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,98-1,65 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,15-1,00 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=387,1$.

В смесь бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (306-4) (3,50 г, 9,60 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли Et_3N (13,6 г, 134 ммоль, 14,0 экв.), $\text{FSO}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ (5,80 г, 19,2 ммоль, 2,0 экв.) и TEA.3HF (6,19 г, 38,4 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюенты: PE/EA от 10/1 до 3/1) с получением бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (306-5). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=389,1$.

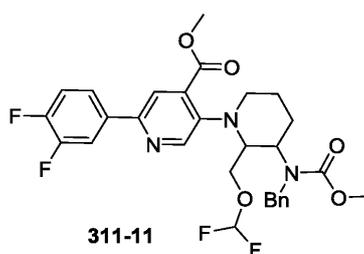
В раствор бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (306-5) (2,50 г, 6,83 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (250 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(5-(фторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (305-6). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=233,1$.

В раствор трет-бутил-(5-(фторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (306-6) (1,50 г, 6,51 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли DIEA (5,89 г, 45,6 ммоль, 7,0 экв.) и метил-5-фтор-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотинат (промежуточное соединение D) (1,82 г, 6,51 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA от 10/1 до 2/1) и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве добавки) с получением метил-5-((3R,5R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотината (306-7). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,45 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,19 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,35-3,24 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,46-2,31 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,42-1,41 (м, 10H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=492,2$.

В смесь метил-5-((3R,5R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотината (306-7) (120 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и LiCl (102 мг, 2,44 ммоль, 10 экв.) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaBH_4 (181 мг, 4,88 ммоль, 20 экв.) небольшими порциями. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем воду (20 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл*2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-((3R,5R)-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-5-(фторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (306-8). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=464,3$.

В смесь трет-бутил-((3R,5R)-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-5-(фторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 306-8) (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (109 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (66,0 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) и ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (66,0 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (PE/EA= от 5:1 до 1:1) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)-9-((5-((3R,5R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-9H-пуридин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 306-9). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=803,4$.

Промежуточное соединение 311-11: метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((дифторметокс)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотинат.



В раствор 3-аминопиколиновой кислоты (50 г, 360 ммоль, 1,0 экв.) в безводном MeOH (500 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (106 г, 1090 ммоль, 3,0 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. SOCl₂ (130 г, 1090 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивали при 80°C в течение еще 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (500 мл), подщелачивали с помощью K₂CO₃(s) до pH=9, экстрагировали с помощью EA (500 мл×3), промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением метил-3-аминопиколината (311-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =8,04 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=4,3, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 5,76 (уш. с, 2H), 3,98-3,92 (м, 3H).

В раствор метил-3-аминопиколината (311-1) (27 г, 180 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (48 г, 350 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (500 мл) добавляли метилхлорформиат (33 г, 350 ммоль, 2,0 экв.) при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), концентрировали. Остаток подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=3, экстрагировали с помощью EA (500 мл×3), промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (500 мл) и солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением метил-3-((метоксикарбонил)амино)пиколината (311-2). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =10,39 (уш. с, 1H), 8,82 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=1,5, 4,4 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

Раствор метил-3-((метоксикарбонил)амино)пиколината (промежуточное соединение 311-2) (22 г, 105 ммоль, 1,0 экв.) и PtO₂(5 г, 23 мас.%) в AcOH (220 мл) перемешивали при 25°C и 5 МПа в атмосфере H₂ в течение 144 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением метил-(2S,3R)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-2-карбоксилата (311-3).

В раствор метил-(2S,3R)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-2-карбоксилата (311-3) (30 г, около 105 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли ТЕА (53 г, 525 ммоль, 5,0 экв.) и Вос2О (69 г, 315 ммоль, 3,0 экв.) при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (100 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=3, экстрагировали с помощью EA (100 мл×3), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=0%~50%) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил-(2S,3R)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (311-4).

В раствор 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,3R)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (311-4) (33 г, 104 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (660 мл) добавляли LiAlH₄ (5,15 г, 136 ммоль, 1,3 экв.) при -78°C~ -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH₄Cl (700 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=5, экстрагировали с помощью EA (500 мл×3), промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=0%~70%) с получением трет-бутил-(2S,3R)-2-(гидроксиметил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (311-5). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,70 (уш. с, 1H), 4,44 (уш. д, J=5,5 Гц, 1H), 3,92 (уш. д, J=10,9 Гц, 2H), 3,86-3,71 (м, 2H), 3,64 (уш. с, 3H), 2,98-2,64 (м, 2H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=289,2.

В смесь трет-бутил-(2S,3R)-2-(гидроксиметил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (311-5) (5 г, 17 ммоль, 1,0 экв.), BnBr (12 г, 69 ммоль, 1,0 экв.) и TBAI (3,1 г, 9 ммоль, 0,5 экв.) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли NaNH (2,6 г, 65 ммоль, 3,8 экв.) при 20°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в раствор насыщ. NH₄Cl (200 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл×3), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=0%~50%) с получением трет-бутил-(2S,3R)-3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (311-6). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,53-6,90 (м, 10H), 4,90-3,31 (м, 12H), 3,08-2,74 (м, 1H), 1,97-1,79 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,41-1,28 (м, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=469,4.

Раствор трет-бутил-(2S,3R)-3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 311-6) (7,2 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) и ТФУ (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (100 мл), подщелачивали с помощью K₂CO₃(s) до pH=9, экстрагировали с помощью EA (100 мл×3), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением метилбензил((2S,3R)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-3-ил)карбамата (311-7). ЖХ-МС: [M+H]⁺=369,5.

Смесь метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (30 г, 0,112 ммоль, 1,0 экв.) и *m*-CPBA (30 г, 0,174 ммоль, 1,55 экв.) в CDCl_3 (500 мл) перемешивали при 65°C в течение 20 ч. Больше *m*-CPBA (30 г, 0,174 ммоль, 1,55 экв.) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл), подщелачивали с помощью $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ до $\text{pH}=8$, экстрагировали с помощью EA (300 мл×3), промывали соевым раствором (300 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством растирания с помощью PE/MTBE=1/1 (100 мл) с получением 2-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-оксида (311-7А). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=284,2$.

В смесь метилбензил((2S,3R)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-3-ил)карбамата (311-7) (17 г, 0,06 моль, 4,0 экв.) и 2-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-оксида (311-7А) (6 г, около 15 ммоль, 1,0 экв.) в DIPEA (40 мл) и ДМСО (40 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл×3), промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=10%~100%) с получением 5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-оксида (311-8). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632,5$.

В смесь 5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)-4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-оксида (311-8) (5200 мг, около 4,69 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2000 мг, 38 мас.%) в MeOH (25 мл) и EA (25 мл) перемешивали при 60°C и 50 Psi в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=0%~60%) с получением метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (311-9).

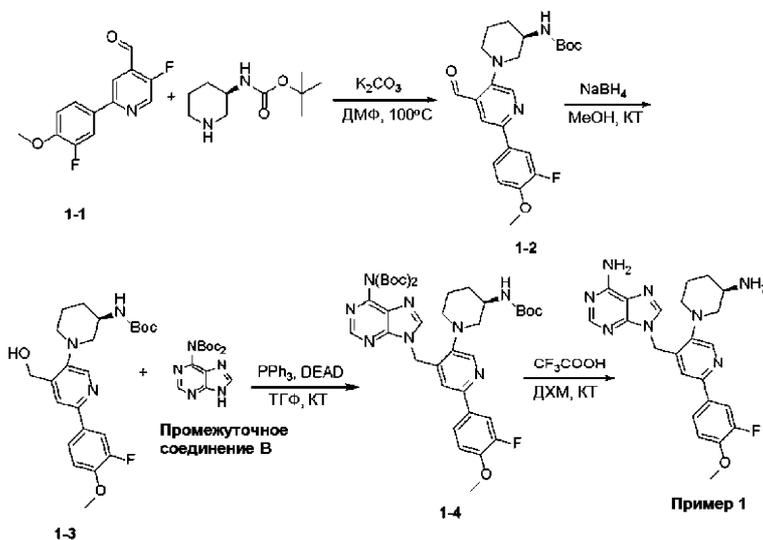
ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=616,7$.

В смесь метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (311-9) (1500 мг, 2,44 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1500 мг, 100 мас.%) в EA (45 мл) перемешивали при 60°C и 50 Psi в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (EA%=0%~50%) с получением метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (311-10). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=526,5$.

В раствор метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (311-10) (300 мг, 0,571 ммоль) и CuI (21,74 мг, 0,114 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (0,113 мл, 1,142 ммоль) по каплям при 55°C, реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA, промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 40% EtOAc в PE за 30 мин) с получением метил-5-(3-(бензил(метоксикарбонил)амино)-2-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (промежуточное соединение 311-11). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=576,3$.

Примеры

Пример 1. (11)-9-((5-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин.



Суспензию 5-фтор-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изоникотинальдегида (промежуточное соединение 1-1) (800 мг, 3,21 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (643 мг, 3,21 ммоль) и карбоната калия

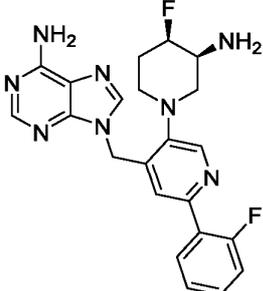
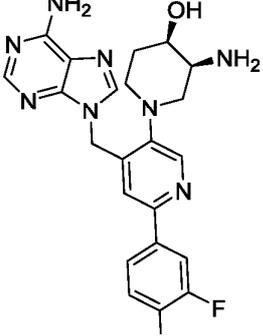
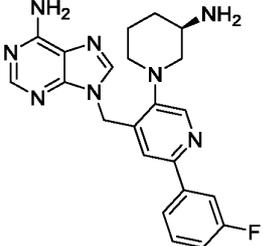
(887 мг, 6,42 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли с помощью H₂O (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл*2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-(R)-(1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-формилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1-2). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,27 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,63 (с, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,84 (дд, J=11,7, 9,0 Гц, 1H), 1,85 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,70 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,40 (с, 10H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=429,9.

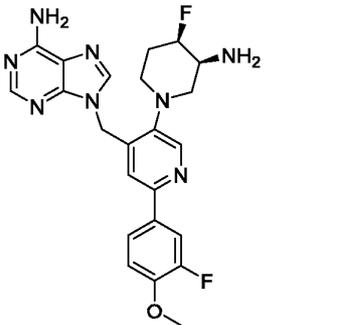
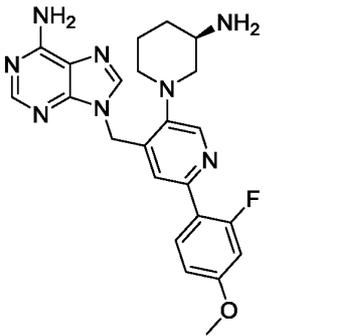
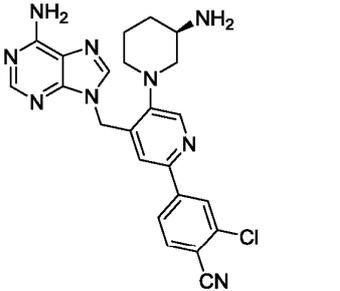
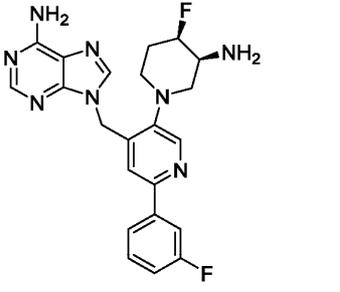
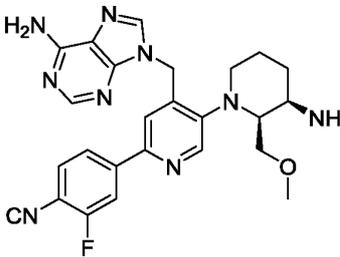
В суспензию трет-бутил-(11)-(1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-формилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1-2) (260 мг, 0,605 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли борогидрид натрия (22,9 мг, 0,605 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ (30 мл), выделяли в водных условиях и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (10-50% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-(R)-(1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1-3). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,26 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,21 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,88-4,72 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,71 (дт, J=9,5, 4,8 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 3,07 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,83 (т, J=10,7 Гц, 1H), 2,66 (т, J=10,0 Гц, 1H), 2,06-1,86 (м, 2H), 1,78 (кв, J=13,1, 11,6 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=431,9.

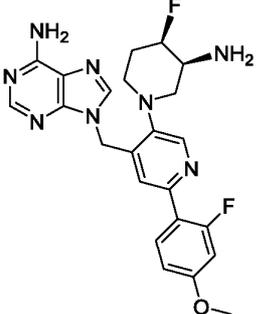
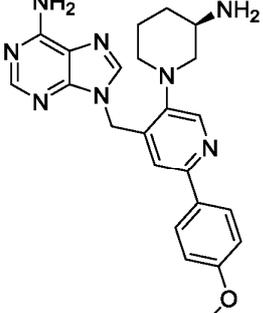
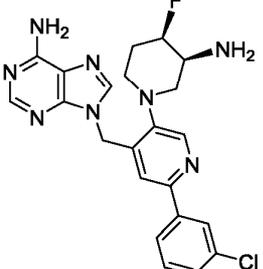
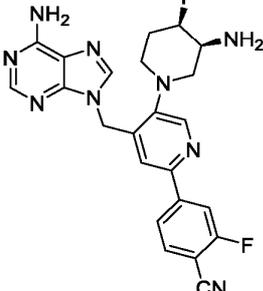
В раствор трет-бутил-(R)-(1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1-3) (370 мг, 0,857 ммоль), промежуточного соединения В (300 мг, 0,895 ммоль) и PPh₃ (704 мг, 2,68 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли DEAD (0,425 мл, 2,68 ммоль) по каплям при 0°C, смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc в гексане за 40 мин) с получением трет-бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (1-4). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,88 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (т, J=8,6 Гц, 1H), 5,90-5,72 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 2,99 (т, J=10,1 Гц, 1H), 2,88 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,97 (д, J=10,2 Гц, 2H), 1,82 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,36 (с, 18H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=749,0.

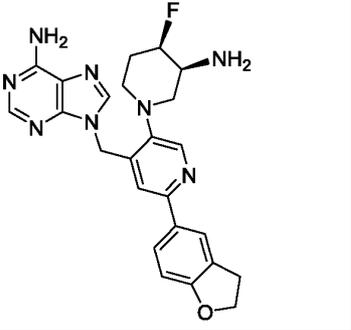
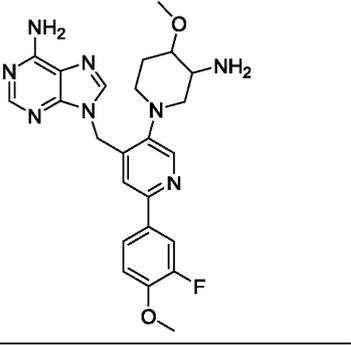
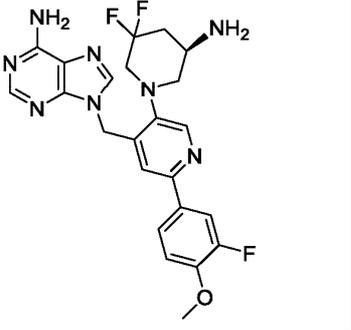
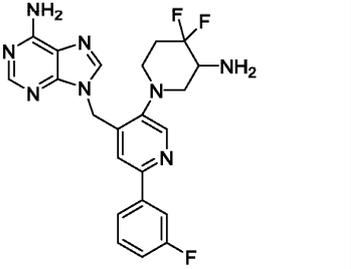
В раствор трет-бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (1-4) (360 мг, 0,481 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, NH₃H₂O%=0,05%, MeCN/H₂O=0-95% за 12 мин) с получением (R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин (пример 1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59-8,32 (м, 3H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,17 (тд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 5,85-5,63 (м, 2H), 3,93 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,62 (с, 1H), 3,56-3,44 (м, 1H), 3,19-3,07 (м, 2H), 3,04 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,04 (с, 1H), 1,89 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H), 1,76 (д, J=10,1 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=449,1.

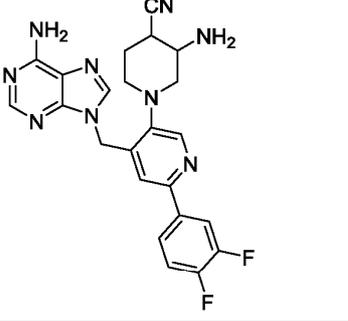
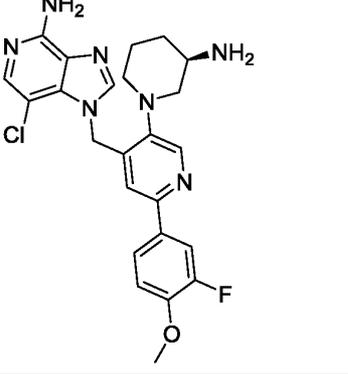
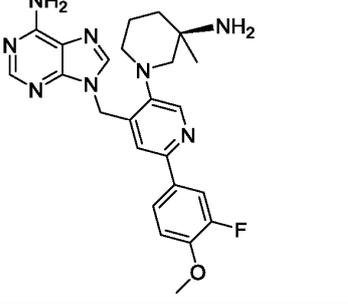
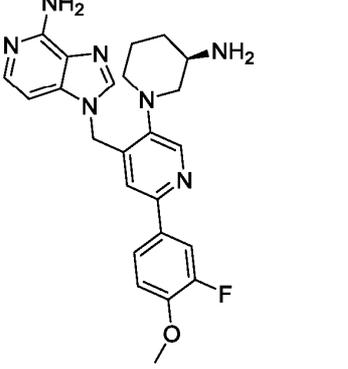
Пример 2-21 может быть получен согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 1.

№ примера	Структура	¹ H ЯМР и МС
2		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,56 (с, 1 H) 8,26 (с, 1 H) 8,11 (с, 1 H) 7,85 (тд, J=8,03, 1,76 Гц, 1 H) 7,35 - 7,43 (м, 1 H) 7,32 (с, 2 H) 7,17 - 7,29 (м, 2 H) 6,97 (с, 1 H) 5,42 - 5,68 (м, 2 H) 4,66 - 4,94 (м, 1 H) 2,86 - 3,19 (м, 4 H) 1,87 - 2,23 (м, 2 H) 1,73 (шир. с., 1 H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 436,9, 437,9.
3		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,22 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 7,73 (ддд, J = 12,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (ддт, J = 8,2, 3,8, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 5,63 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 3,90 (дт, J = 7,4, 3,5 Гц, 1H), 3,25 - 2,98 (м, 4H), 2,89 (ддд, J = 11,5, 7,4, 3,8 Гц, 1H), 1,90 (дддд, J = 33,5, 13,2, 6,7, 3,6 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 453,2, 454,2.
4		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,68 - 7,56 (м, 2H), 7,50 - 7,39 (м, 2H), 7,15 (тд, J = 8,2, 7,7, 2,3 Гц, 1H), 5,85 - 5,67 (м, 2H), 3,62 (тт, J = 8,1, 3,7 Гц, 1H), 3,51 (дд, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,14 (дк, J = 10,5, 6,5, 4,5 Гц, 2H), 3,05 (тд, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 2,24 - 2,11 (м, 1H), 2,05 (дтт, J = 9,5, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 1,90 (ддк, J = 13,2, 8,8, 4,0 Гц, 1H), 1,82 - 1,69 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 418,9.

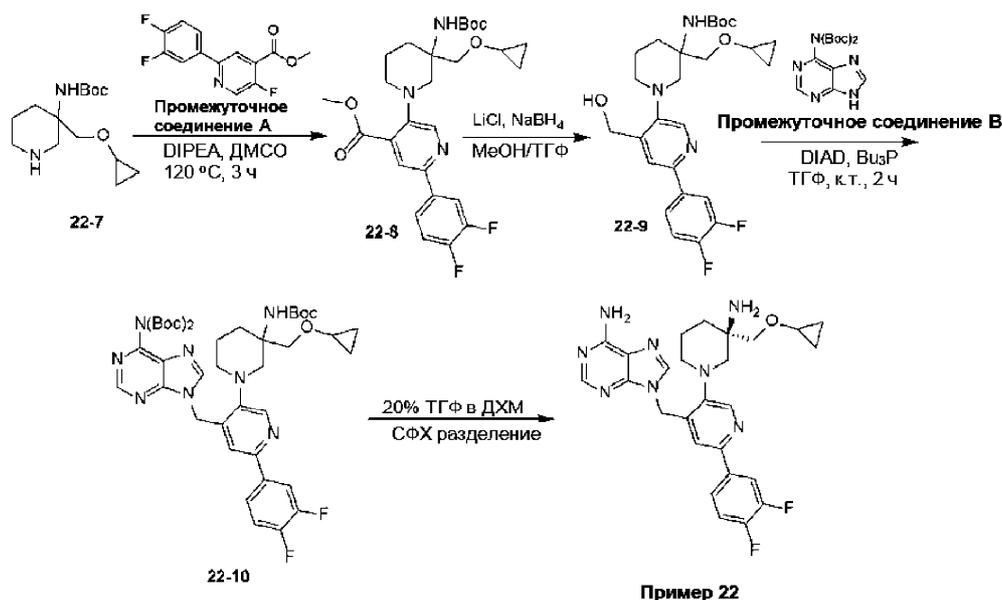
5		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 7,58 (дд, J = 12,6, 2,2 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J = 8,5, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (дд, J = 5,4, 2,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,22 – 3,02 (м, 4H), 3,02 – 2,88 (м, 1H), 2,20 (ддд, J = 15,0, 9,6, 4,9 Гц, 1H), 2,03 (ддд, J = 36,1, 14,0, 10,3 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 466,9, 467,9.
6		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,71 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 13,3, 2,5 Гц, 1H), 5,84 – 5,67 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (дт, J = 8,3, 4,5 Гц, 1H), 3,55 – 3,48 (м, 1H), 3,19 – 3,11 (м, 2H), 3,05 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 2,11 – 2,02 (м, 1H), 1,91 (ддк, J = 13,2, 8,6, 4,3 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 9,2 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 448,9.
7		¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) : 8,61 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,92 – 5,49 (м, 2H), 3,60 (тт, J = 7,7, 3,5 Гц, 1H), 3,50 (дд, J = 11,5, 3,4 Гц, 1H), 3,23 – 2,97 (м, 3H), 2,09 (ддд, J = 41,4, 10,0, 7,1, 3,5 Гц, 2H), 1,92 – 1,62 (м, 2H) ЖХ-МС: [M+H] ⁺ =459,8
8		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,24 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,43 (тт, J = 8,3, 6,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,12 (тт, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,80 – 4,57 (м, 1H), 3,25 – 3,06 (м, 4H), 3,06 – 2,91 (м, 1H), 2,21 (тт, J = 11,0, 10,3, 5,7 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J = 36,2, 14,1, 10,4 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 436,9, 437,9.
9		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,80 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (дд, J = 10,8, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 8,2, 6,7 Гц, 1H), 6,03 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 5,43 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 3,88 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 3,64 – 3,50 (м, 2H), 3,42 – 3,34 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,11 – 2,95 (м, 2H), 2,15 – 1,97 (м, 2H), 1,69 – 1,57 (м, 1H), 1,57 – 1,39 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 487,9, 488,9.

10		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (т, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,91 – 6,71 (м, 3H), 5,54 (с, 2H), 4,81 (ддт, $J = 49,4, 5,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,18 – 2,83 (м, 5H), 2,20 – 1,88 (м, 2H), 1,85 – 1,58 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,9, 470,9$.
11		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,50 (д, $J = 26,4$ Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,14 – 6,93 (м, 2H), 5,93 – 5,62 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,57 (ддд, $J = 44,7, 9,9, 3,8$ Гц, 2H), 3,22 – 3,01 (м, 3H), 2,22 – 1,99 (м, 2H), 1,94 – 1,69 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,9$
12		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,57 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,32 – 8,17 (м, 2H), 7,87 (п, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,67 (ддт, $J = 5,1, 3,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,47 – 7,30 (м, 3H), 5,65 (с, 2H), 5,15 – 4,95 (м, 1H), 3,63 (дд, $J = 39,0, 22,1$ Гц, 1H), 3,38 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,22 – 3,13 (м, 1H), 3,04 (дк, $J = 12,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,32 – 2,04 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,9, 453,9$.
13		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,6 (с, 1H), 8,23 (д, 2H), 7,9 (д, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 5,6 (с, 2H), 4,9 – 4,81 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,21 – 3,12 (м, 4H), 3,05 – 3,01 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,14 – 1,88 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461,9, 462,9$.

14		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,76 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,58 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 3,20 – 3,04 (м, 4H), 3,00 – 2,92 (м, 1H), 2,26 – 2,13 (м, 1H), 2,12 – 1,93 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,9, 461,9$.
15		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,44 (с, 1H), 8,23 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 12,7, 2,2 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 8,5, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,09 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 3,48 (дт, J = 7,1, 3,3 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,22 – 2,95 (м, 4H), 2,85 (ддд, J = 11,4, 7,4, 3,6 Гц, 1H), 2,06 (ддт, J = 18,0, 7,4, 3,0 Гц, 1H), 1,87 – 1,73 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478,9, 479,9$.
16		^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ : 8,52 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 13,0, 2,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,27 – 7,07 (м, 2H), 5,50 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,32 – 3,09 (м, 3H), 2,71 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 2,36 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,09 – 1,54 (м, 3H), 1,06 (т, J = 7,0 Гц, 1H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,1$
17		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 8,64 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,67 – 7,55 (м, 2H), 7,52 – 7,35 (м, 2H), 7,22 – 7,02 (м, 1H), 5,87 – 5,64 (м, 2H), 4,10 (ддт, J = 18,1, 9,6, 4,6 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,46 – 3,37 (м, 1H), 3,32 – 3,26 (м, 2H), 2,57 – 2,37 (м, 2H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,9$

18		^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): д 8,51 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,49 (к, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,20-2,02 (м, 3H), 1,95-1,80 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,3$
19		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 8,54 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,79 – 7,45 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,14 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,92 – 5,61 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,62 – 3,51 (м, 1H), 3,47 (дд, $J = 11,4, 3,5$ Гц, 1H), 3,12 (дк, $J = 14,0, 4,9, 4,0$ Гц, 2H), 3,04 – 2,94 (м, 1H), 2,17 (дт, $J = 10,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,81 (м, 1H), 1,72 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,8$
20		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,61 (дд, $J = 12,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (дт, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,76 (к, $J = 16,4$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,26 (с, 2H), 3,20 – 3,13 (м, 1H), 2,96 (т, $J = 10,9$ Гц, 1H), 1,98 (т, $J = 10,9$ Гц, 3H), 1,89 – 1,80 (м, 1H), 1,52 (с, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,9$.
21		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 8,54 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,66 – 7,41 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,14 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,89 – 5,68 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,58 (тт, $J = 8,3, 4,0$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J = 11,3, 3,5$ Гц, 1H), 3,20 – 3,08 (м, 2H), 3,04 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,17 (дт, $J = 10,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,10 – 1,99 (м, 1H), 1,90 (кст, $J = 9,4, 4,2$ Гц, 1H), 1,80 – 1,62 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,8$

Пример 22: (R)-9-((5-(3-амино-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин.

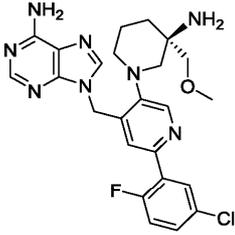
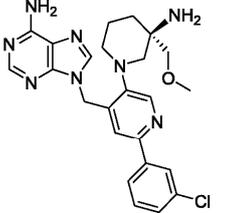
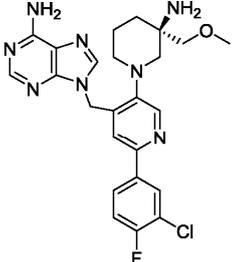
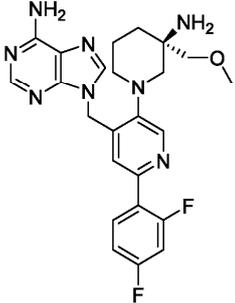


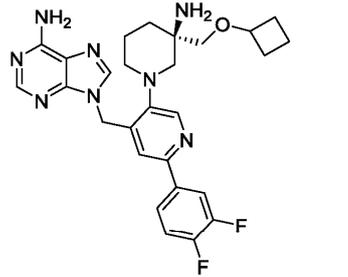
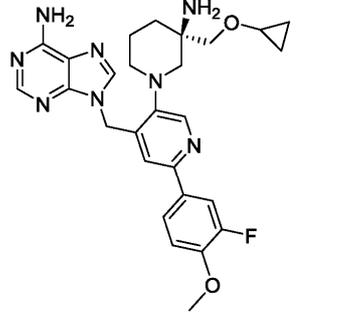
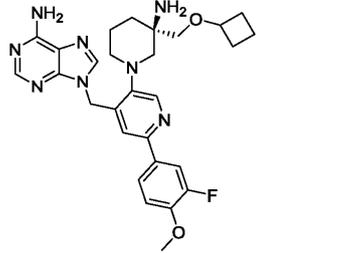
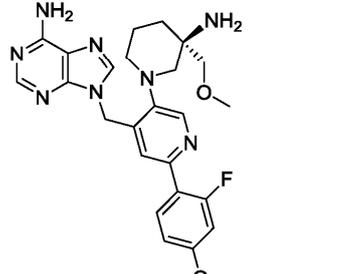
Смесь трет-бутил-(3-(циклопропоксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 22-7) (300 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (296 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (1,00 г, 7,77 ммоль, 7,0 экв.) в ДМСО (3 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь гасили водой (200 мл) при 10°C и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (20% EtOAc в PE) с получением метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (22-8). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (1H, c), 7,86 (1H, c), 7,83 (1H, дд, J=10,0, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23 (1H, дд, J=8,4, 1,6 Гц), 5,63 (1H, уш. c), 3,80-4,05 (4H, м), 3,57 (1H, д, J=9,6 Гц), 3,15-3,35 (3H, м), 2,80-2,95 (2H, м), 2,30-2,45 (1H, м), 1,85-2,00 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 1,46 (9H, c), 1,25-1,40 (1H, м), 0,40-0,60 (4H, м).

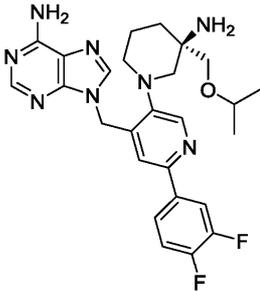
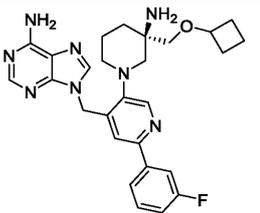
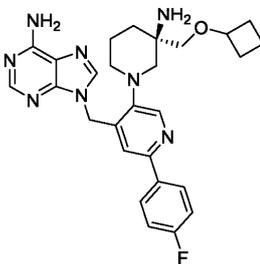
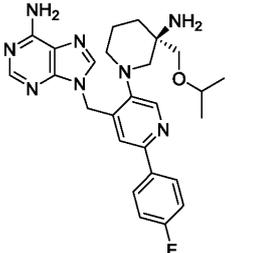
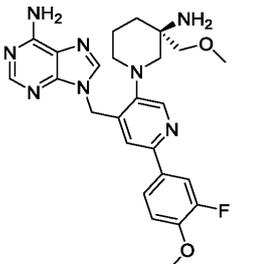
В раствор метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (22-8) (330 мг, 0,638 ммоль, 1,0 экв.) в TGФ/MeOH (10 мл, об./об. =1/1) добавляли LiCl (270 мг, 6,38 ммоль, 10,0 экв.), затем NaBH₄ (480 мг, 12,75 ммоль, 20,0 экв.) при 15-20°C. Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(3-(циклопропоксиметил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (22-9). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,43 (1H, c), 7,75-7,85 (1H, м), 7,60-7,70 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 4,79 (2H, c), 4,76 (1H, уш. c), 3,65-3,85 (3H, м), 3,35-3,45 (1H, м), 3,25-3,35 (1H, м), 3,05-3,15 (1H, м), 2,80-2,95 (2H, м), 2,05-2,15 (1H, м), 1,85-1,95 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 1,55-1,60 (1H, м), 1,44 (9H, c), 0,40-0,60 (4H, м).

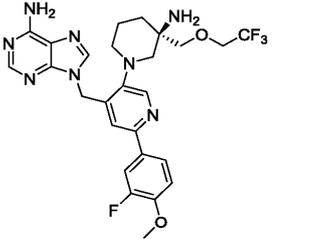
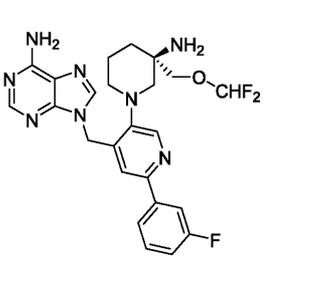
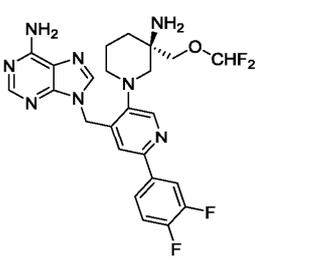
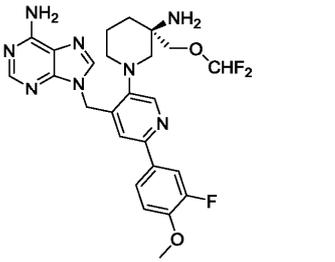
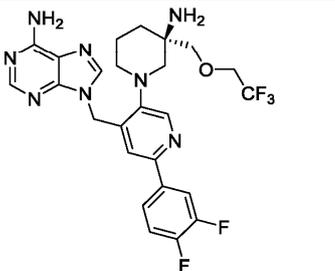
В раствор трет-бутил-(3-(циклопропоксиметил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (22-9) (300 мг, 0,613 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (310 мг, 0,919 ммоль, 1,5 экв.) и Bu₃P (372 мг, 1,84 ммоль, 3,0 экв.) в TGФ (10 мл) добавляли DIAD (372 мг, 1,84 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии CombiFlash (30-40% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)-9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (22-10). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,88 (1H, c), 8,52 (1H, c), 8,25 (1H, c), 7,60-7,70 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,10-7,25 (2H, м), 5,70 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,53 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,19 (1H, уш. c), 3,75-3,90 (2H, м), 3,40-3 промежуточное соединение.50 (1H, м), 3,25-3,35 (1H, м), 2,90-3,10 (3H, м), 2,15-2,30 (1H, м), 1,90-2,00 (1H, м), 1,70-1,80 (1H, м), 1,55-1,65 (1H, м), 1,45 (18H, c), 1,35 (9H, c), 0,40-0,60 (4H, м).

Раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)-9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (22-10) (270 мг, 0,335 ммоль) в 20% TGФУ в DХМ (7,5 мл) перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч. Затем pH реакционной смеси регулировали до 8-9 с помощью NH₃·H₂O и экстрагировали с помощью DХМ (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в ва-

26		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (дд, $J = 6,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,45 (ддд, $J = 8,7, 4,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,40 – 7,22 (м, 3H), 7,00 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,63 – 5,47 (м, 2H), 3,46 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,23 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,08 – 2,93 (м, 3H), 2,75 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,61 (тд, $J = 8,7, 4,5$ Гц, 1H), 1,40 (дт, $J = 12,6, 5,2$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,8, 497,8$.
27		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J = 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 – 7,38 (м, 2H), 7,32 (д, $J = 13,0$ Гц, 3H), 5,61 – 5,42 (м, 2H), 3,41 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,21 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,04 – 2,86 (м, 3H), 2,73 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 1,92 – 1,52 (м, 5H), 1,37 (дт, $J = 10,6, 8,0, 3,9$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478,9, 479,9$.
28		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,22–8,27 (м, 2H), 7,96 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,64–7,71 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,57 (шир. д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,36–3,39 (м, 4H), 3,04–3,16 (м, 2H), 2,86–3,04 (м, 2H), 1,75–1,93 (м, 2H), 1,50–1,73 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,8$.
29		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 (тд, $J = 8,8, 6,7$ Гц, 1H), 6,96 (тд, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (ддд, $J = 11,3, 8,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,48–5,65 (м, 2H), 3,53–3,61 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,29–3,35 (м, 1H), 2,91–3,09 (м, 4H), 1,88–2,01 (м, 2H), 1,63 (шир. с, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,9$.

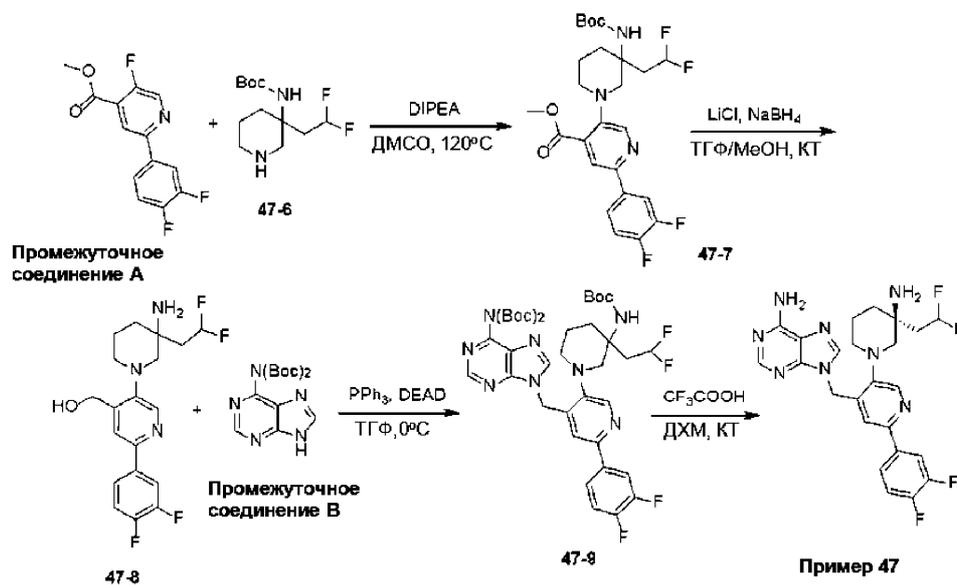
30		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,54-7,52 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 5,67 (с, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,32 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,12 – 2,94 (м, 3H), 1,93 – 1,50 (м, 8H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,7$.
31		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м. д. 8,44 (1H, с), 8,31 (1H, с), 8,12 (1H, с), 7,66 (1H, дд, $J = 13,2, 2,0$ Гц), 7,50 (1H, д, $J = 8,4$ Гц), 7,30 (2H, шир.с), 7,15-7,25 (2H, м), 5,45-5,60 (2H, м), 3,84 (3H, с), 3,53 (1H, д, $J = 8,8$ Гц), 3,20-3,35 (2H, м), 2,85-2,95 (3H, м), 2,68 (1H, д, $J = 11,2$ Гц), 1,25-1,85 (6H, м), 0,25-0,50 (4H, м). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,1$.
32		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,43 (дд, $J = 2,0, 12,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 5,59-5,50 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,12 (д, $J = 8,8$ Гц), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 3H), 1,68-1,16 (м, 5H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,2$.
33		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,80 (т, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,90 – 6,75 (м, 3H), 5,61 – 5,43 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J = 11,8$ Гц, 3H), 2,75 – 2,66 (м, 1H), 1,94 – 1,77 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,60 (ддд, $J = 13,0, 8,6, 4,3$ Гц, 1H), 1,39 (ддд, $J = 12,3, 7,4, 4,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,9, 493,9$.

34		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (ддд, <i>J</i> = 12,2, 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (дт, <i>J</i> = 10,8, 8,5 Гц, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> = 5,8 Гц, 3H), 5,64 – 5,38 (м, 2H), 3,60 – 3,41 (м, 2H), 3,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,08 – 2,85 (м, 3H), 2,70 (д, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,68 (с, 3H), 1,58 (ддд, <i>J</i> = 13,0, 8,7, 4,2 Гц, 1H), 1,46 – 1,31 (м, 1H), 1,07 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 1,02 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 508,9, 509,9.
35		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 1,73-2,05 (7H, м), 2,84-2,90 (1H, м), 3,03-3,07 (2H, м), 3,84 (3H, с), 3,88 (3H, с), 5,49-5,59 (2H, м), 7,01 (1H, т, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,21 (1H, с), 7,38 (1H, д, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,48 (1H, дд, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2,4 Гц), 8,14 (1H, д, <i>J</i> = 7,2 Гц), 8,38 (1H, с). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 503,3.
36		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,15 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 5,69 (дд, <i>J</i> ₁ = 13,2 Гц, <i>J</i> ₂ = 15,2 Гц, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 1H), 3,58 (шир., 1H), 3,25 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,22 – 3,15 (м, 1H), 3,13-2,97 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,26 – 2,17 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 1,97 – 1,75 (м, 4H), 1,72 – 1,45 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 503,2.
37		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,25 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,86 – 7,70 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,21 – 7,08 (м, 2H), 5,68 (с, 2H), 3,78 – 3,55 (м, 2H), 3,41 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 3,24 – 3,15 (м, 1H), 3,11 – 2,86 (м, 3H), 2,01 – 1,77 (м, 2H), 1,71 (дд, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Гц, 2H), 1,17 (дд, <i>J</i> = 18,3, 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 490,9, 491,9.
38		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 1,46-1,85 (4H, м), 2,80-3,00 (4H, м), 3,20 (1H, т), 3,26 (3H, с), 3,46 (1H, д), 3,78 (3H, с), 5,53 (3H, с), 7,00 (1H, т), 7,09 (1H, с), 7,33-7,46 (2H, м), 8,12 (2H, д), 8,34 (1H, с). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 493,1.

39		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H), 7,57 (дд, $J = 12,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,52 – 7,39 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,02 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,59 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,10 – 2,86 (м, 3H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,85 – 1,50 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,8, 561,8$.
40		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,60-1,92 (4H, м), 2,94-3,14 (4H, м), 3,84-4,04 (2H, дд), 5,66 (2H, с), 6,46 (1H, т), 7,07-7,11 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,37-7,54 (3H, м), 8,23 (2H, д), 8,50 (1H, с). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,1$.
41		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,40 (с, 1H), 8,12 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 6,54-6,17 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,93 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,90-2,84 (м, 3H), 1,80-1,48 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2$.
42		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,58-1,90 (4H, м), 2,98-3,14 (4H, м), 3,84-4,05 (5H, м), 5,65 (2H, с), 6,46 (1H, т), 7,11 (1H, м), 7,19 (1H, с), 7,55 (2H, к), 8,23 (2H, д), 8,46 (1H, с). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,1$.
43		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 7,75 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (ддт, $J = 8,2, 4,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,37 – 7,23 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,02 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,11 – 2,83 (м, 3H), 1,92 (с, 1H), 1,86 – 1,66 (м, 2H), 1,66 – 1,51 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,8, 549,8$.

44		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,59-1,94 (4H, м), 2,95-3,15 (4H, м), 3,85-4,05(2H, дд), 5,66 (2H, с), 6,46 (1H, т), 7,10-7,15 (2H, м), 7,20 (1H, с), 7,73-7,76 (2H, м), 8,23(2H, д), 8,49 (1H, с). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,1$.
45		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,82 – 7,70 (м, 2H), 7,23 – 7,09 (м, 3H), 5,67 (с, 2H), 4,03 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,16 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,09 – 2,85 (м, 3H), 1,92 (с, 1H), 1,86 – 1,51 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,8, 531,8$.
46		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,46 -7,33 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,00 (т, 1H), 5,53 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,20 (т, 1H), 3,00 -2,80 (м, 4H), 1,85 - 1,46 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,1$.

Пример 47: (S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин.



В раствор метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (1,35 г, 5,05 ммоль) и трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 47-6) (1,3 г, 5,05 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли DIPEA (20 мл) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением метил-5-(3-((tert-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (47-7). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,0$.

В раствор метил-5-(3-((tert-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (47-7) (1,2 г, 2,346 ммоль) в ТГФ (30 мл) и метаноле (30 мл) добавляли хло-

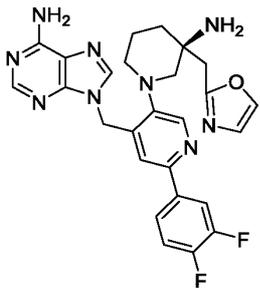
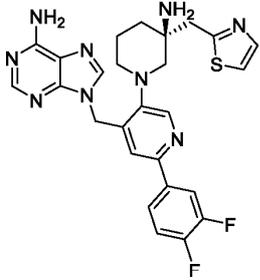
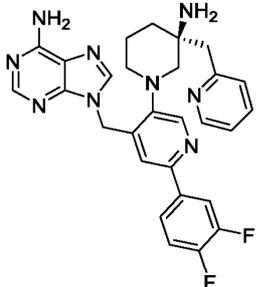
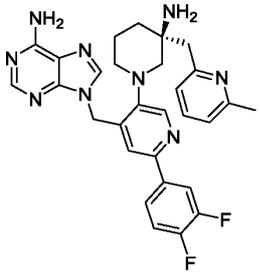
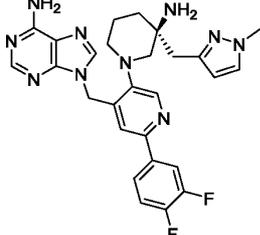
рид лития (1,97 г, 46,9 ммоль) и тетрагидроборат натрия (1,78 г, 46,9 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в гексане за 30 мин) с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (47-8). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 484,2$.

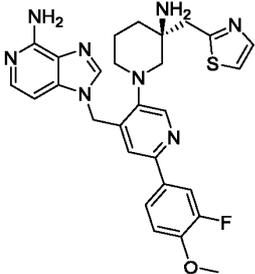
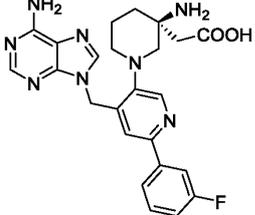
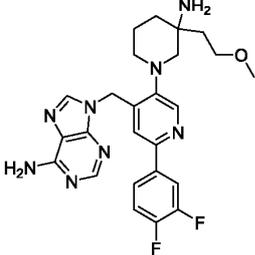
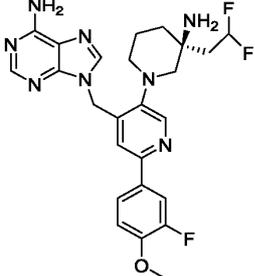
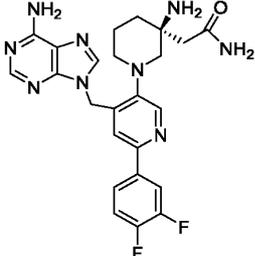
В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (47-8) (865 мг, 1,789 ммоль), промежуточного соединения В (600 мг, 1,789 ммоль) и трифенилфосфина (939 мг, 3,58 ммоль) и в ТГФ (20 мл), добавляли DEAD (0,567 мл, 3,58 ммоль) по каплям при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (47-9). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 801,1$.

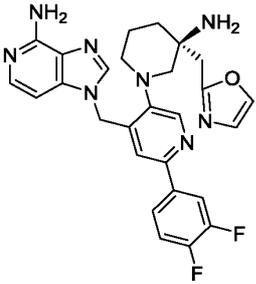
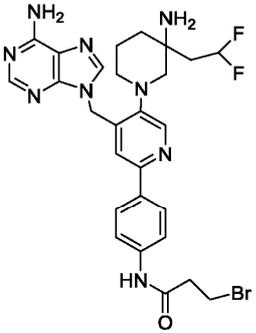
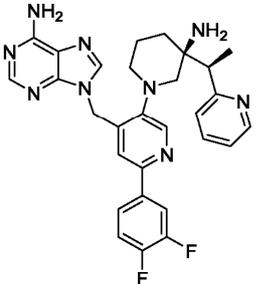
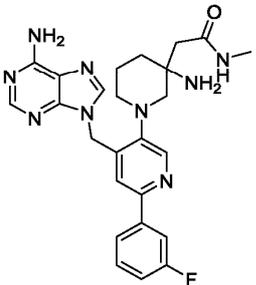
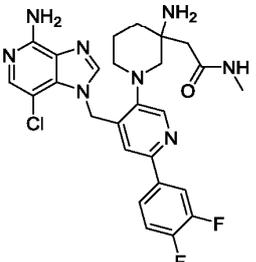
В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (47-9) (700 мг, 0,875 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли ТФУ (6 мл), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, $NH_3 \cdot H_2O\% = 0,05\%$, MeCN/ $H_2O = 0-95\%$ за 12 мин) с получением очищенного рацемического продукта. Рацемический продукт выделяли с помощью СФХ с получением (S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин) (пример 47). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,23 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 7,75 (ддд, $J=12,2, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 6,38-6,02 (м, 1H), 5,73-5,52 (м, 2H), 3,00 (д, $J=9,4$ Гц, 3H), 2,92 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,11 (кв, $J=18,5, 18,0$ Гц, 2H), 1,92 (с, 1H), 1,73 (д, $J=28,9$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 501,3$.

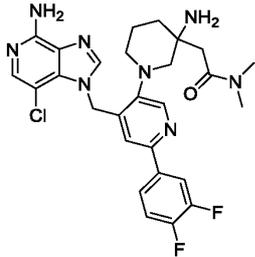
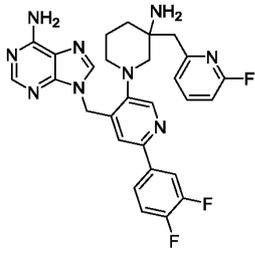
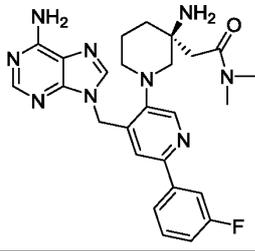
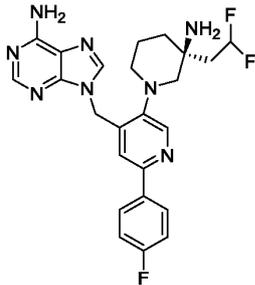
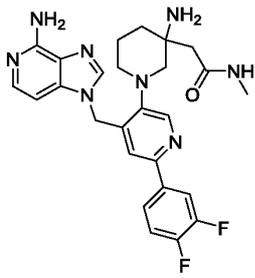
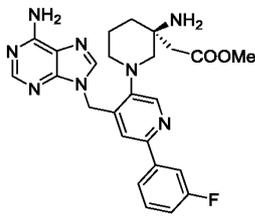
Примеры 48-77 могут быть получены согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 47, из соответствующих промежуточных соединений.

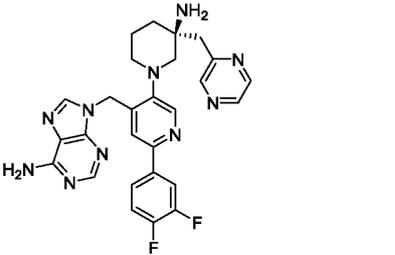
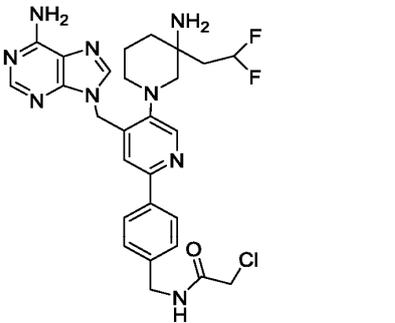
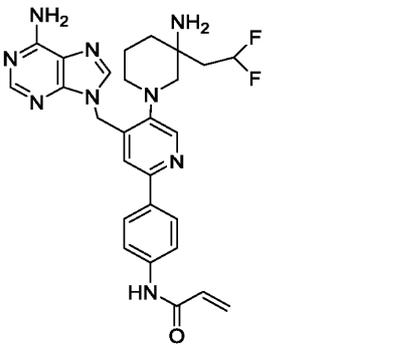
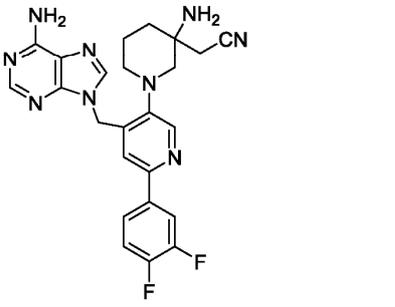
№ примера	Структура	¹ H ЯМР и МС
48		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 8,47-8,58 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,76 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,24 (дт, J=10,3, 8,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,64-5,77 (м, 2H), 3,25-3,42 (м, 4H), 3,13 (шир. д, J=11,0 Гц, 1H), 2,93-3,05 (м, 3H), 1,86-1,99 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,52-1,64 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 533,1.
49		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,69 (к, J = 4,1, 2,3 Гц, 3H), 7,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,21 – 6,94 (м, 3H), 6,69 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,16 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,07 (дд, J = 11,7, 6,3 Гц, 2H), 2,91 (д, J = 21,9 Гц, 4H), 1,92 (дтк, J = 29,4, 10,3, 5,0, 4,6 Гц, 2H), 1,63 (дтд, J = 29,5, 13,2, 4,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 512,1, 513,0.
50		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д. 8,51 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 12,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,68 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,13-3,00 (м, 4H), 2,97-2,85 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 539,3.
51		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д. 8,55-8,46 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,76 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,67 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 4H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,02-1,81 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 527,2 [M+H] ⁺ .

52		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 – 7,80 (м, 1H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 1H), 7,31 (д, J = 14,8 Гц, 3H), 7,13 (с, 1H), 5,71 – 5,44 (м, 2H), 3,13 – 2,82 (м, 6H), 2,06 – 1,63 (м, 4H), 1,65 – 1,40 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2, 519,2$.
53		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,71 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,30 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 5,61-5,59 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,18 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 2,95-2,82 (м, 4H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,46-1,39 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,1$.
54		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,47 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,66 (дт, J = 2,0 Гц, 7,6 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 2H), 5,55 (к, J = 16,4 Гц, 2H), 3,01-2,75 (м, 6H), 2,05 (шир.с, 2H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 1H), 1,42-1,30 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,2$.
55		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,61 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,54 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,34-2,16 (м, 3H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,3$.
56		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,23 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,74 (ддд, J = 12,1, 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 14,3, 4,2 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 6,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,74 – 5,56 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,03 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,88 (д, J = 26,8 Гц, 4H), 2,00 – 1,74 (м, 2H), 1,62 (к, J = 5,8, 5,4 Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,0, 532,0$.

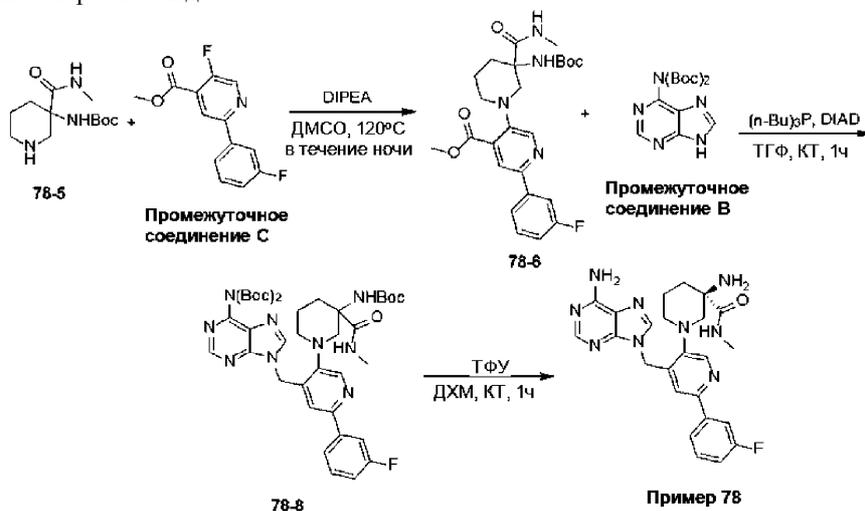
57		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,39 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,72 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 6$ Гц, 1H), 7,50-7,49 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,72-5,59 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,40-3,20 (м, 2H), 3,05 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,95-2,85 (м, 3H), 1,95-1,76 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,2$
58		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 7,52-7,47 (м, 2 H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,20 (с, 1 H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,72-5,63 (м, 2 H), 3,15-2,94 (м, 4 H), 2,56-2,47 (м, 2 H), 1,96-1,64 (м, 4 H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,1$,
60		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 8,51 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,76 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,60 – 7,47 (м, 1H), 7,39 – 7,16 (м, 2H), 5,89 – 5,55 (м, 2H), 3,60 (тт, $J = 6,4, 2,3$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,97 (дп, $J = 24,6, 11,2$ Гц, 4H), 2,04 – 1,71 (м, 4H), 1,65 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$
61		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,32 – 8,16 (м, 2H), 7,58 (дт, $J = 12,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,20 – 6,97 (м, 1H), 6,41 – 6,00 (м, 1H), 5,83 – 5,51 (м, 2H), 3,90 (д, $J = 1,4$ Гц, 3H), 3,07 – 2,80 (м, 4H), 2,33 – 1,99 (м, 2H), 1,93 (с, 1H), 1,82 – 1,55 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,8, 513,8$.
62		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,66-7,77 (м, 2H), 7,48 (шир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,76 (шир. с, 2H), 5,47-5,58 (м, 2H), 2,92-3,12 (м, 4H), 2,42-2,49 (м, 1H), 2,15 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 1,59-1,79 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,8$.

63		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,45 (ддт, $J = 8,3, 4,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 10,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,70 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,80 – 5,60 (м, 2H), 3,24 – 3,04 (м, 4H), 3,04 – 2,99 (м, 2H), 2,01 – 1,88 (м, 2H), 1,68 (дп, $J = 28,2, 7,3, 6,5$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2, 518,2$.
64		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,55-8,61 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,74-7,80 (м, 2H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,21-6,53 (м, 1H), 5,85 (шир. д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,01 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,42-2,62 (м, 2H), 1,94-2,18 (м, 4H), 1,35-1,41 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 613,9$.
65		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,62 – 8,40 (м, 2H), 8,25 (с, 2H), 7,77 (к, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,56 (к, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,44 – 7,14 (м, 4H), 5,82 – 5,55 (м, 2H), 3,18 – 3,08 (м, 2H), 3,00 (дд, $J = 11,9, 6,2$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,88 (т, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1,80 – 1,65 (м, 1H), 1,55 (тд, $J = 12,3, 10,9, 4,5$ Гц, 1H), 1,34 (т, $J = 11,2$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,0, 543,0$.
66		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,72-5,63 (м, 2H), 3,10-2,94 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,49 (с, 2H), 1,90-1,66 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,2$
67		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 8,49 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,73 – 7,55 (м, 2H), 7,38 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,26 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,19 – 2,99 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,55 (к, $J = 14,9$ Гц, 2H), 1,93 (д, $J = 39,7$ Гц, 2H), 1,70 (с, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,8$

68		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,48 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,63 (г, $J = 6,6$ Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (к, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,07 (дд, $J = 14,0, 7,4$ Гц, 7H), 2,96 – 2,75 (м, 4H), 2,61 (дд, $J = 16,5, 6,4$ Гц, 1H), 1,94 (д, $J = 25,0$ Гц, 2H), 1,74 (с, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,8, 556,7$.
69		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (к, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 6,90 (дд, $J = 2,4, 8,0$ Гц, 1H), 5,76-5,58 (м, 2H), 3,09-2,86 (м, 6H), 1,96-1,76 (м, 2H), 1,72-1,51 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,4$.
70		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,38 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 5,54-5,51 (м, 2H), 3,09-2,92 (м, 6H), 2,88-2,78 (м, 4H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,52-2,48 (м, 1H), 1,88-1,57 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504,2$.
71		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,24 (т, $J = 3,0$ Гц, 2H), 7,78 (дт, $J = 8,4, 4,3$ Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,22 (тт, $J = 56,3, 4,7$ Гц, 1H), 5,93 – 5,53 (м, 2H), 3,13 – 2,79 (м, 4H), 2,34 – 1,86 (м, 3H), 1,86 – 1,54 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,9, 483,9$.
72		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,76 – 7,63 (м, 2H), 7,44 (ддт, $J = 8,3, 3,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 10,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,66 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,21 – 2,91 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,55 (с, 2H), 1,97 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 1,72 (д, $J = 4,7$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506,9, 507,9$.
73		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,37 (с, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 8,10 (с, 1 H), 7,44-7,39 (м, 2 H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,18 (с, 1 H), 7,00-6,96 (м, 1H), 5,60-5,49 (м, 2 H), 3,57 (с, 3 H), 2,98-2,86 (м, 4 H), 2,56-2,45 (м, 2 H), 1,82-1,56 (м, 4 H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491,2$.

74		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,68 – 8,56 (м, 2H), 8,56 – 8,43 (м, 2H), 8,24 (д, $J = 3,5$ Гц, 2H), 7,76 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,54 (ддт, $J = 8,2, 3,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,38 – 7,17 (м, 2H), 5,82 – 5,51 (м, 2H), 3,21 – 3,05 (м, 3H), 2,97 (т, $J = 8,5$ Гц, 3H), 1,88 (д, $J = 9,1$ Гц, 2H), 1,70 (дт, $J = 13,8, 6,5$ Гц, 1H), 1,61 (к, $J = 7,6, 6,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,2, 530,2$.
75		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,79 (шир. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (шир. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,20-6,53 (м, 1H), 5,65 (шир. д, $J=3,0$ Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,06 (шир. с, 2H), 2,98 (шир. с, 2H), 2,40-2,54 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570,0$.
76		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,55-8,59 (м, 1H), 8,47-8,51 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,73-7,81 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 6,42-6,48 (м, 1H), 6,41 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,21-6,39 (м, 1H), 5,77-5,84 (м, 3H), 3,40 (шир. д, $J=4,3$ Гц, 2H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,01-3,09 (м, 1H), 2,43-2,60 (м, 2H), 2,04 (шир. д, $J=11,0$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,0$.
77		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,55 (с, 1H), 8,28 (д, $J = 20,9$ Гц, 2H), 7,80 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 – 7,23 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 3,22 (т, $J = 9,4$ Гц, 2H), 3,08 – 2,86 (м, 4H), 2,23 (с, 2H), 1,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,8$.

Пример 78: (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид.



В раствор метил-трет-бутил-3-(метил карбамоил)пиперидин-3-илкарбамата (промежуточное соеди-

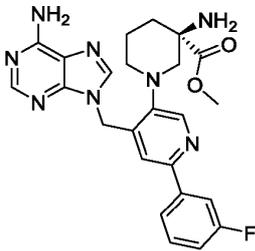
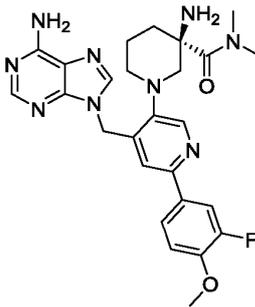
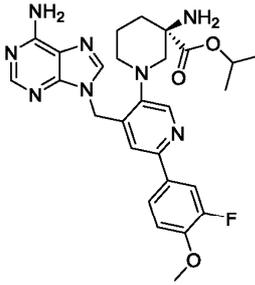
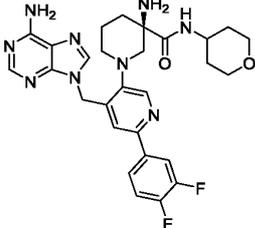
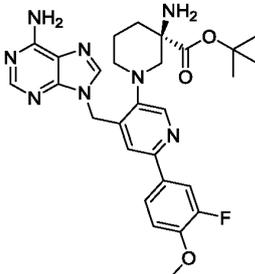
нение 78-5) (200 мг, 0,777 ммоль), метил-5-фтор-2-(3-фторфенил)изоникотината (промежуточное соединение С) (161 мг, 0,648 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли DIPEA (4 мл) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 30% EtOAc в PE за 30 мин) с получением метил-5-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)изоникотината (78-6). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 487,3$.

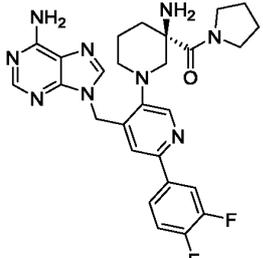
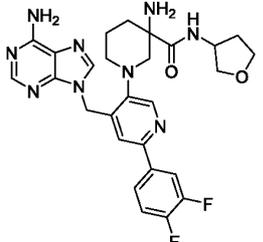
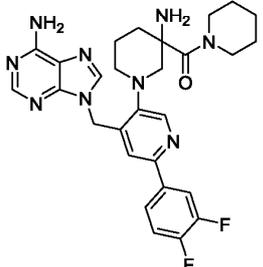
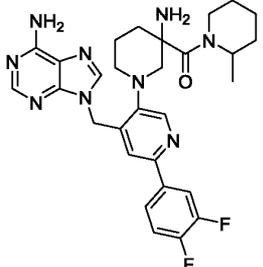
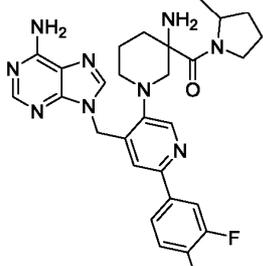
В смесь метил-5-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)изоникотината (78-6) (150 мг, 0,308 ммоль), LiCl (130 мг, 3,08 ммоль), ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (232 мг, 6,16 ммоль) порциями. После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем воду (10 мл) добавляли для гашения реакционной смеси, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-1-(6-(3-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбамата (78-7). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 459,2$.

В раствор трет-бутил-1-(6-(3-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-3-илкарбамата (78-7) (129 мг, 0,282 ммоль), промежуточного соединения В (142 мг, 0,423 ммоль), n-Bu₃P (171 мг, 0,845 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли DIAD (171 мг, 0,845 ммоль) по каплям при к.т. в атмосфере N₂, после добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. в атмосфере N₂, гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу выделяли в водных условиях и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 70% EtOAc в PE за 30 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (78-8). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 776,3$

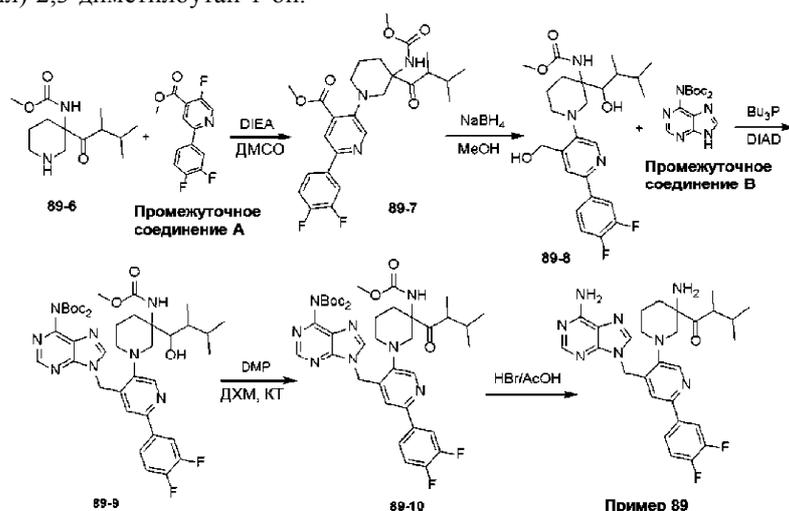
В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метилкарбамоил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (78-8) (100 мг, 0,232 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, NH₃H₂O%=0,05%, MeOH/H₂O=0-95% за 12 мин) с получением 40 мг чистого рацемического продукта. Рацемический продукт выделяли с помощью СФХ с получением (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 78). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 5,62-5,51 (м, 2H), 3,32-3,29 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,55-1,51 (м, 1H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 476,2$

Пример 79-88 может быть получен согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 78.

№ примера	Структура	¹ H ЯМР и МС
79		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,40 – 7,30 (м, 2H), 7,04 (тд, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,60 – 5,46 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,48 (д, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 3,01 (дд, <i>J</i> = 13,7, 8,4 Гц, 3H), 2,21 (д, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 2,04 – 1,86 (м, 2H), 1,67 – 1,59 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 477,1.
80		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,37(1H, с), 8,17 (1H, с), 8,12 (1H, с), 7,45 (1H, дд, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,35 (1H, д, <i>J</i> = 8,8 Гц), 7,12 (1H, с), 6,99 (1H, т, <i>J</i> = 8,8 Гц), 5,48-5,62 (2H, м), 3,78 (3H, с), 3,34-3,37 (1H, м), 2,98-3,20 (8H, м), 2,68-2,74 (1H, м), 1,86-1,96 (2H, м), 1,67-1,82 (2H, м). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 520,2.
81		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 5,56-5,47 (м, 2H), 4,98-4,92 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,38 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 2,89-2,86 (м, 3H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,59-1,57 (м, 1H), 1,19-1,16 (м, 6H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 535,2.
82		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,23 (д, <i>J</i> = 15,0 Гц, 2H), 7,74 (ддд, <i>J</i> = 12,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (ддт, <i>J</i> = 7,5, 3,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 – 7,21 (м, 2H), 6,05 – 5,41 (м, 2H), 3,90 (тдд, <i>J</i> = 15,3, 7,9, 4,1 Гц, 3H), 3,62 – 3,33 (м, 3H), 3,15 – 3,04 (м, 1H), 3,00 – 2,79 (м, 2H), 2,27 – 1,91 (м, 2H), 1,90 – 1,73 (м, 3H), 1,57 (дддд, <i>J</i> = 17,4, 15,8, 8,9, 5,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 564,2, 565,2.
83		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> = 5,3 Гц, 2H), 7,56 (дд, <i>J</i> = 12,7, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,73 – 5,52 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,46 (д, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 3,08 – 2,88 (м, 3H), 2,14 (с, 1H), 1,91 (д, <i>J</i> = 17,6 Гц, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,51 (с, 9H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 549,1.

84		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,39 – 8,14 (м, 2H), 7,64 (д, $J = 86,3$ Гц, 2H), 7,30 (с, 2H), 5,65 (к, $J = 15,9$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J = 55,4$ Гц, 2H), 3,50 (д, $J = 12,3$ Гц, 3H), 3,11 (д, $J = 11,1$ Гц, 2H), 2,86 (с, 1H), 1,89 (д, $J = 47,7$ Гц, 8H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,3, 535,3$.
85		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,81-7,63 (м, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,36-7,19 (м, 2H), 5,77-5,57 (м, 2H), 4,44-4,32 (м, 1H), 3,97-3,74 (м, 3H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,39 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,13-2,81 (м, 3H), 2,31-1,54 (м, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 572,1$
86		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,52 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,78-7,69 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 5,75-5,56 (м, 2H), 3,81 (шир. с, 4H), 3,46 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,20-3,06 (м, 2H), 2,92-2,74 (м, 1H), 2,10-1,54 (м, 10H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,1$.
87		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,52 (с, 1H), 8,26 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80-7,67 (м, 1H), 7,58-7,45 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 5,77-5,55 (м, 2H), 5,47-4,90(м, 1H), 4,83-4,22 (м, 1H), 3,53-3,35 (м, 1H), 3,19-2,68 (м, 4H), 2,10-1,17 (м, 13H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,2$
88		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,79 – 8,49 (м, 1H), 8,27 (дд, $J = 31,2, 5,8$ Гц, 2H), 7,86 – 7,50 (м, 2H), 7,34 (с, 2H), 5,65 (к, $J = 16,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,90 – 3,73 (м, 1H), 3,57 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,23 – 3,04 (м, 2H), 2,92 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 2,11 – 1,80 (м, 7H), 1,55 (с, 1H), 1,21 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3, 549,3$.

Пример 89: 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,3-диметилбутан-1-он.



В раствор метил-(3-(2,3-диметилбутаноил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 89-6) (367 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (383 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (724 мг, 5,6 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 5 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в PE) с получением метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)изоникотината (89-7). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,52 (с, 0,5H), 8,50 (с, 0,5H), 8,02 (с, 0,5H), 7,98 (с, 0,5H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 4,00 (с, 1,5H), 3,99 (с, 1,5H), 3,75 (д, J=12,4 Гц, 0,5H), 3,67 (д, J=12,0 Гц, 0,5H), 3,59 (с, 1,5H), 3,54 (с, 1,5H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,23 (д, J=12,4 Гц, 0,5H), 3,13-3,00 (м, 1,5H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 3H), 1,78-1,66 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 3H), 0,90-0,84 (м, 6H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=504,2.

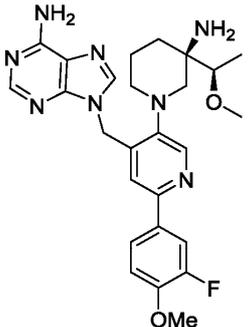
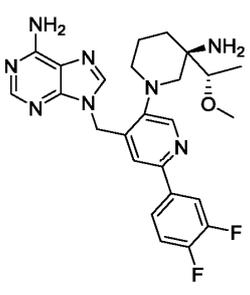
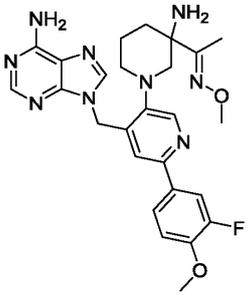
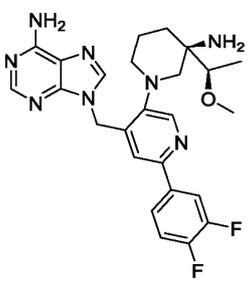
В смесь метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)изоникотината (89-7) (416 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃OH (10 мл) добавляли NaBH₄ (312 мг, 8,2 ммоль, 10 экв.) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Еще NaBH₄ (312 мг, 8,2 ммоль, 10 экв.) добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение еще 20 мин. Смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в гексане) с получением метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(1-гидрокси-2,3-диметилбутил)пиперидин-3-ил)карбамата (89-8). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,34 (с, 0,4H), 8,33 (с, 0,6H), 7,91 (с, 0,4H), 7,90 (с, 0,6H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 4,84-4,69 (м, 1H), 3,90-3,64 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 3H), 3,49-3,43 (м, 0,3H), 3,28-3,23 (м, 0,6H), 3,18-3,02 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,31-2,15 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,82-1,54 (м, 3H), 1,21-1,20 (м, 1H), 0,95-0,78 (м, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=478,2.

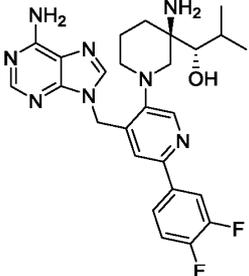
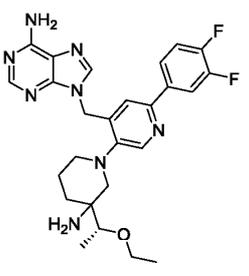
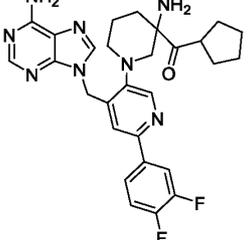
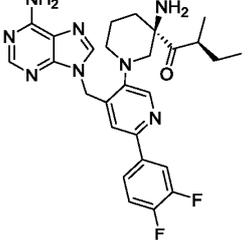
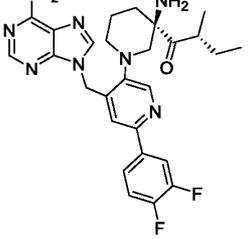
В раствор метил-(1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(1-гидрокси-2,3-диметилбутил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 89-8) (273 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (192 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) и Bu₃P (578 мг, 2,86 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли DIEA (578 мг, 2,86 ммоль, 5,0 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-диметилбутил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (89-9). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,91-8,81 (м, 1H), 8,80-8,70 (м, 1H), 8,56-8,50 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 5,92-5,64 (м, 2H), 4,04-3,65 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 3H), 3,30-2,75 (м, 3H), 2,33-2,13 (м, 2H), 1,88-1,70 (м, 4H), 1,36 (с, 18H), 0,98-0,93 (м, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=795,3.

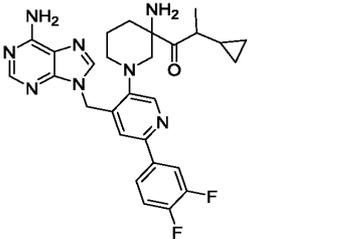
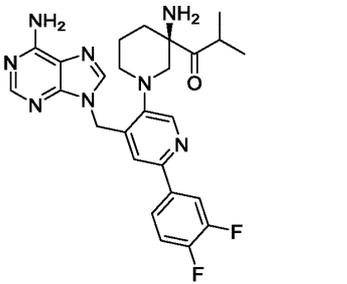
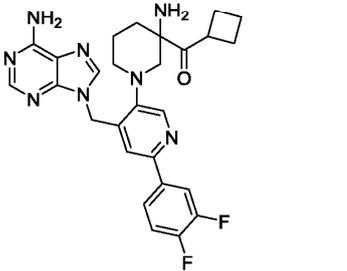
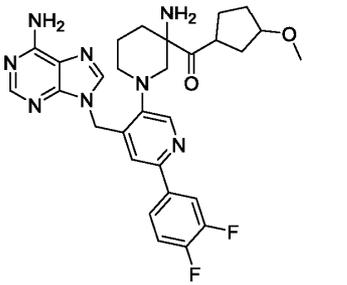
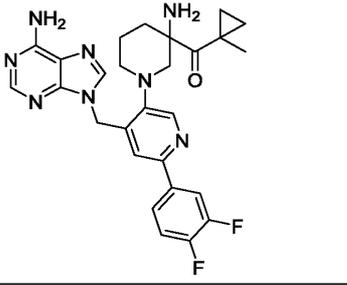
Смесь трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-диметилбутил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (89-9) (279 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) и DMP (237 мг, 0,56 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали при к.т. в те-

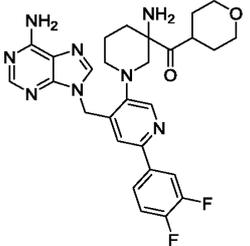
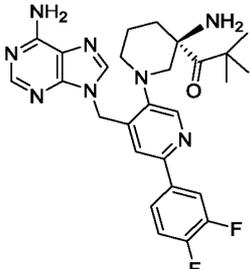
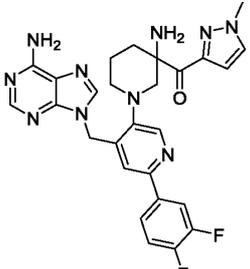
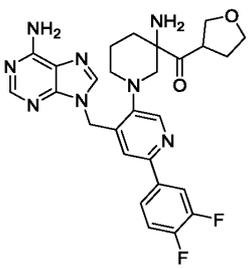
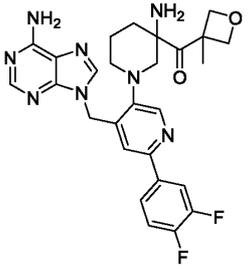
чение 4 ч. Смесь гасили насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл*2). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (20 мл*2), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в PE) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (89-10). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=793,5$.

Смесь трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-(2,3-диметилбутаноил)-3-((метоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (89-10) (280 мг, неочищенный, 0,34 ммоль, 1 экв.) и 10 мл 35% NH_2 в уксусной кислоте перемешивали при к.т. в течение 20 часов. ЖХ-МС демонстрировала поглощение большей части исходного материала. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли с помощью H_2O (30 мл), промывали EtOAc (30 мл*3) с удалением примесей. Водный слой подщелачивали с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до $\text{pH} = 11$, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*2), органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,3-диметилбутан-1-она (пример 89). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,32-8,17 (м, 2H), 7,83-7,65 (м, 1H), 7,60-7,48 (м, 1H), 7,37-7,15 (м, 2H), 5,67 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,14-2,87 (м, 4H), 2,08-1,61 (м, 5H), 1,06 (т, $J=8,0$ Гц, 3H), 0,95 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,90 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=535,3$.

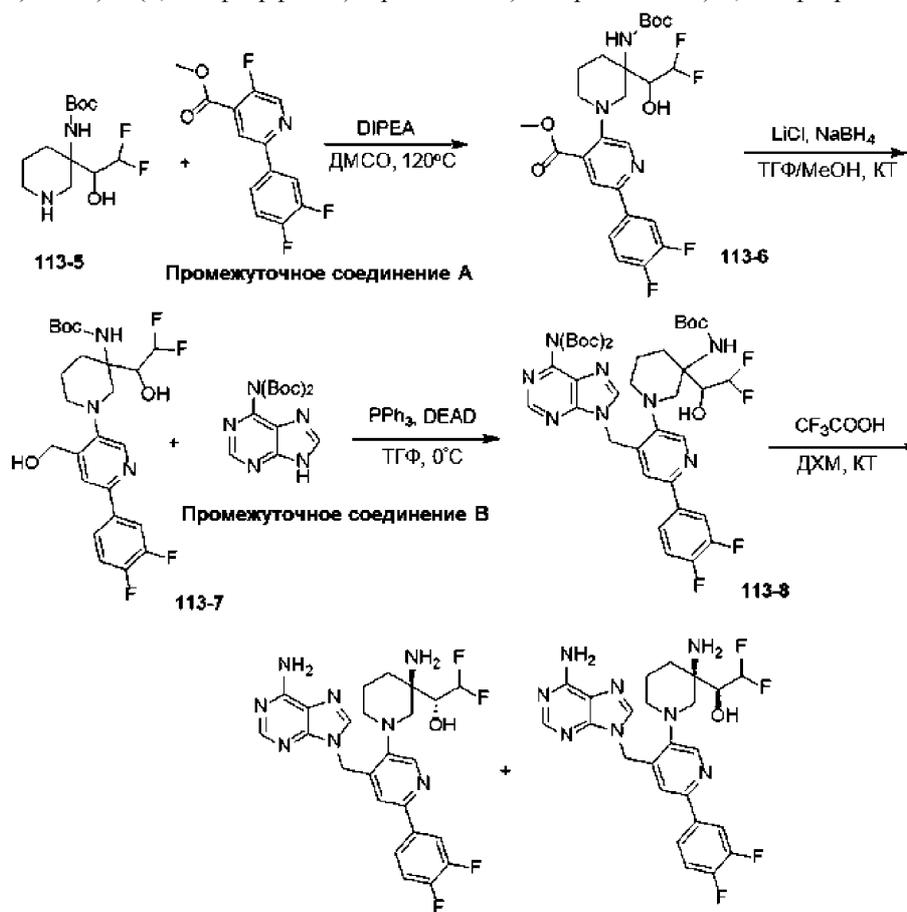
94		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 9,4$ Гц, 2H), 7,59 (дд, $J = 12,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,13 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,85 – 5,44 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,25 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,06 (дд, $J = 23,5, 11,4$ Гц, 2H), 2,96 – 2,70 (м, 2H), 1,92 (дд, $J = 15,7, 9,1$ Гц, 1H), 1,69 (ттд, $J = 24,3, 10,4, 6,2$ Гц, 3H), 1,18 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506,8, 507,8$.
95		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,76 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (ддт, $J = 8,0, 3,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,37 – 7,26 (м, 2H), 5,73 – 5,61 (м, 2H), 3,47 – 3,39 (м, 1H), 3,05 (д, $J = 8,1$ Гц, 3H), 2,99 – 2,87 (м, 1H), 1,91 (тт, $J = 9,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 1H), 1,59 (дт, $J = 10,4, 5,3$ Гц, 2H), 1,20 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$.
96		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,65-1,74 (2H, м), 1,79-1,91 (5H, м), 2,73-2,83 (1H, м), 2,90-3,00 (2H, м), 3,23-3,27 (1H, м), 3,75 (3H, с), 3,77-3,78 (3H, м), 5,48-5,60 (2H, м), 6,96-7,05 (1H, м), 7,20 (1H, с), 7,38 (1H, д, $J = 8,8$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J = 8,8$ Гц, 1,6 Гц), 8,14 (1H, д, $J = 5,6$ Гц), 8,37 (1H, с). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,3$.
97		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,50 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,86 – 7,52 (м, 2H), 7,46 – 7,12 (м, 2H), 5,88 – 5,49 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,30 – 3,14 (м, 2H), 3,15 – 2,65 (м, 4H), 2,06 – 1,47 (м, 4H), 1,18 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$

98		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,72 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,54 – 7,44 (м, 1H), 7,33 – 7,19 (м, 2H), 5,65 (д, $J = 2,3$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,16 – 2,97 (м, 3H), 2,86 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,11 – 1,88 (м, 2H), 1,81 – 1,57 (м, 3H), 1,02 (дд, $J = 18,3, 6,8$ Гц, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,3, 510,3$.
99		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 5,64 (к, $J = 12$ Гц, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,02-1,85 (м, 1H), 1,79-1,57 (м, 3H), 1,23-1,11 (м, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,2$.
100		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,23 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 7,75 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 1H), 7,37 – 7,16 (м, 2H), 5,65 (д, $J = 2,9$ Гц, 2H), 3,57 – 3,42 (м, 2H), 2,99 (г, $J = 10,8, 9,9$ Гц, 3H), 2,10 – 1,94 (м, 2H), 1,94 – 1,79 (м, 3H), 1,79 – 1,57 (м, 7H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,3$
101		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 13,6$ Гц, 2H), 7,74 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J = 8,8, 3,9, 2,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,38 – 7,08 (м, 2H), 5,65 (с, 2H), 3,44 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,24 (п, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,10 – 2,85 (м, 3H), 2,22 – 1,87 (м, 2H), 1,87 – 1,62 (м, 3H), 1,39 (дт, $J = 13,8, 7,0$ Гц, 1H), 1,09 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,90 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,3, 522,3$.
102		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 15,4$ Гц, 2H), 7,75 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J = 8,2, 3,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,14 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 3,42 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,23 (к, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,12 – 2,90 (м, 3H), 2,12 – 1,94 (м, 2H), 1,87 – 1,78 (м, 1H), 1,74 – 1,60 (м, 2H), 1,39 (дп, $J = 14,3, 7,3$ Гц, 1H), 1,08 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,89 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,3, 522,3$.

103		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,26 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 5,72-5,61 (м, 2H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,06-2,92 (м, 3H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 2H), 1,19 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,03-0,95 (м, 1H), 0,58-0,38 (м, 2H), 0,31-0,17 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,1$.
104		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,54 (ддт, $J = 7,9, 3,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,38 – 7,21 (м, 2H), 5,65 (с, 2H), 3,51 – 3,36 (м, 2H), 3,01 (к, $J = 12,6, 12,2$ Гц, 3H), 2,13 – 1,92 (м, 2H), 1,85 – 1,67 (м, 2H), 1,10 (дд, $J = 6,7, 4,1$ Гц, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507,3, 508,3$.
105		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,82-7,70 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,35-7,21 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,06-3,87 (м, 1H), 3,40 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,08-2,86 (м, 3H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,19-1,95 (м, 5H), 1,89-1,72 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,1$.
106		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,26 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,80-7,69 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 2H), 5,71-5,56 (м, 2H), 3,99-3,84 (м, 1H), 3,78-3,42 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 3H), 3,08-2,91 (м, 3H), 2,32-1,60 (м, 10H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,1$.
107		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 5,70-5,60 (м, 2H), 3,45 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,28-1,12 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,2$.

108		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 5,69-5,60 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,55-3,41 (м, 4H), 3,05-2,93 (м, 3H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,84-1,60 (м, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,1$.
109		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,73 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,51 (ддт, $J = 7,9, 3,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,34 – 7,17 (м, 2H), 5,75 – 5,55 (м, 2H), 3,37 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,14 – 3,00 (м, 2H), 2,84 (тд, $J = 11,4, 2,9$ Гц, 1H), 2,15 – 1,97 (м, 2H), 1,88 – 1,78 (м, 1H), 1,74 (дк, $J = 11,9, 3,2, 2,5$ Гц, 1H), 1,34 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,3, 522,3$.
110		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 6,81 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,50-5,35 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,93-3,91 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 2H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,4$.
111		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,57 – 8,43 (м, 1H), 8,31 – 8,06 (м, 2H), 7,78 (ддд, $J = 12,7, 7,5, 5,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,59 (ддд, $J = 9,0, 4,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,48 – 7,19 (м, 2H), 5,75 – 5,44 (м, 2H), 3,84 (ддд, $J = 13,8, 11,2, 5,7$ Гц, 1H), 3,63 – 3,45 (м, 1H), 3,43 – 3,32 (м, 1H), 3,24 (дт, $J = 12,6, 4,1$ Гц, 2H), 3,05 – 2,74 (м, 4H), 2,42 – 1,97 (м, 2H), 1,94 – 1,80 (м, 1H), 1,75 – 1,60 (м, 2H), 1,58 – 1,37 (м, 1H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,3$
112		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,44 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 5,84-5,48 (м, 2H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 1H), 3,30-3,10 (м, 4H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,12-1,81 (м, 4H), 1,13 (с, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,0$

Пример 113 и пример 114: (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол.



В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 113-5) (1,2 г, 4,28 ммоль) и метил-2-(3,4-дифторфенил)-5-фторизоникотината (промежуточное соединение А) (1,144 г, 4,28 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли DIPEA (14,95 мл, 86 ммоль) при к.т., реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл*3), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 10% до 50% EtOAc в PE за 40 мин) с получением метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (113-6). ЖХ-МС: [M+H]⁺=528,2.

В раствор метил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)изоникотината (113-6) (1,2 г, 2,275 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (30 мл) добавляли хлорид лития (1,929 г, 45,5 ммоль) и тетрагидроборат натрия (1,721 г, 45,5 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью 30 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 20% до 70% EtOAc в PE за 40 мин) с получением трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (113-7). ЖХ-МС: [M+H]⁺=500,2.

В раствор трет-бутил-(3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-(6-(3,4-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 113-7) (800 мг, 1,602 ммоль), промежуточного соединения В (645 мг, 1,922 ммоль) и трифенилфосфина (1260 мг, 4,80 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DEAD (0,761 мл, 4,80 ммоль) по каплям при 0°C, после добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Не-

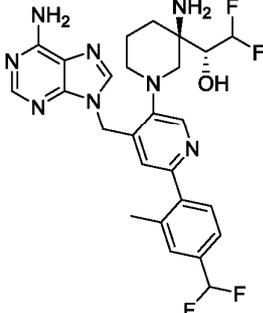
очищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 20% до 70% EtOAc в PE за 50 мин) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (113-8). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 817,2$.

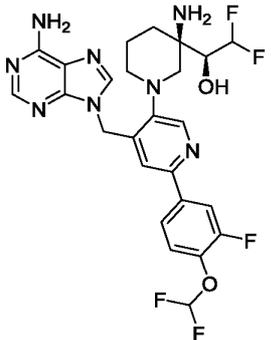
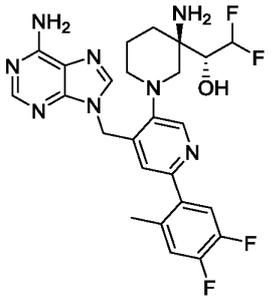
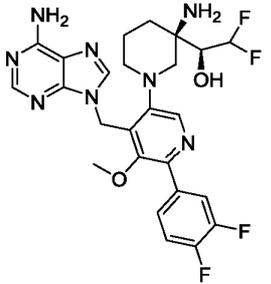
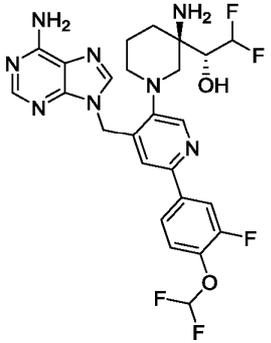
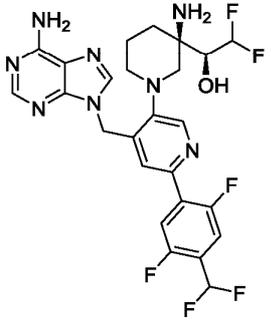
В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (113-8) (600 мг, 0,735 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (10 мл), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, $NH_3 \cdot H_2O\% = 0,05\%$, МЕОН/ $H_2O = 0-95\%$ за 10 мин.) с получением 330 мг очищенного рацемического продукта. Рацемический продукт выделяли с помощью СФХ с получением (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 113) и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 114).

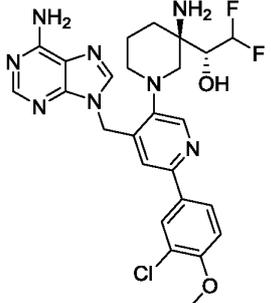
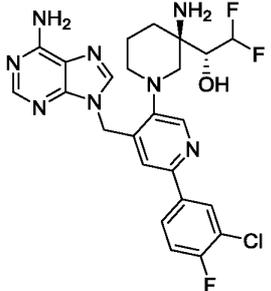
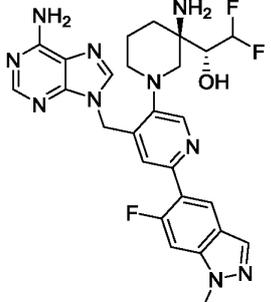
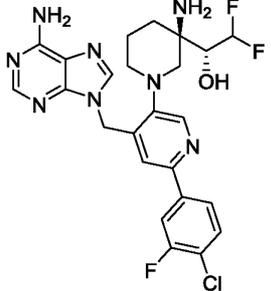
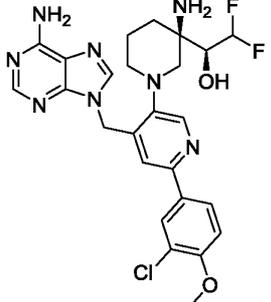
Пример 113: 1H ЯМР (CD_3OD , 400М Гц) δ (м. д.): 8,48 (с, 1H), 8,22 (д, 2H), 7,71-7,77(м, 1H), 7,51-7,54(м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24-7,27(т, 1H), 5,91-6,19 (т, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,65(шир., 1H), 3,20 (д, 1H), 2,99(м, 2H), 2,84 (т, 1H), 1,93-1,99 (м, 1H), 1,66-1,86 (м, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 517,2$.

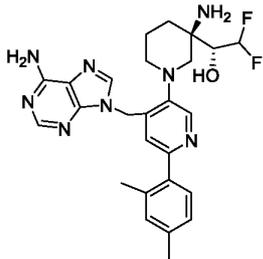
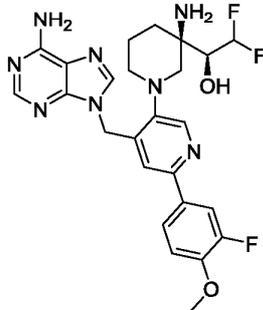
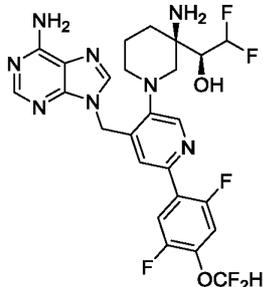
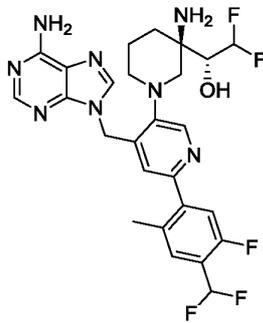
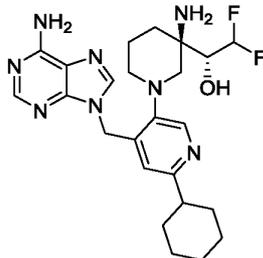
Пример 114: 1H ЯМР (CD_3OD-d_6 , 400М Гц) δ (м. д.): 8,49 (с, 1H), 8,22 (д, 2H), 7,69-7,75(м, 1H), 7,48-7,51(м, 1H), 7,24-7,31(т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,89-6,18(т, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,95(шир., 1H), 3,25 (д, 1H), 2,90-3,10(ш, 3H), 1,82-1,88 (м, 3H), 1,63 (шир., 1H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 517,2$.

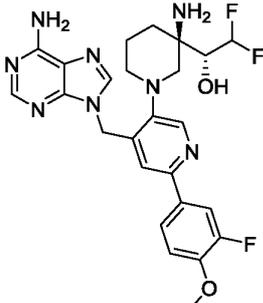
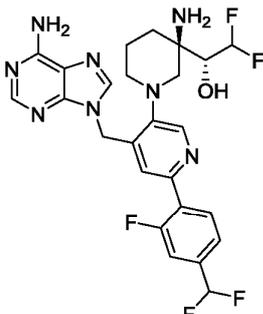
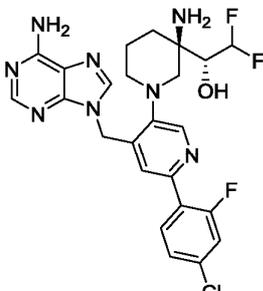
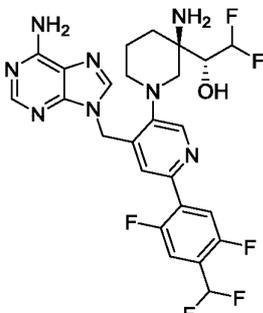
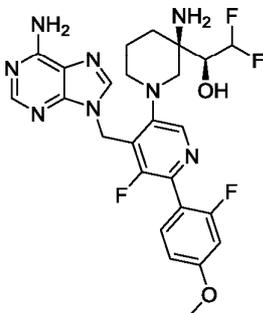
Примеры 115-155 могут быть получены согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 113 и 114.

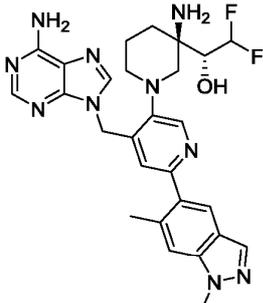
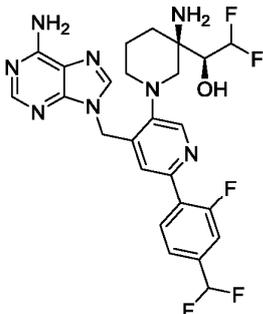
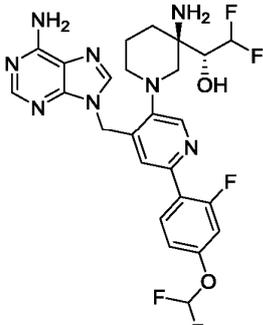
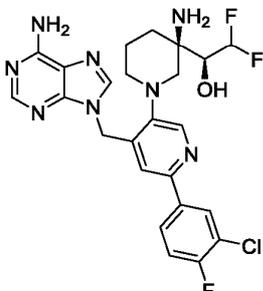
№ примера	Структура	1H ЯМР и МС
115		1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,49 (с, 1H), 8,23-8,20 (д, $J = 104$ Гц, 2H), 7,38-7,30 (м, 3H), 6,86-6,58 (м, 2H), 6,22-5,93 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,03-2,01 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 545,4$.

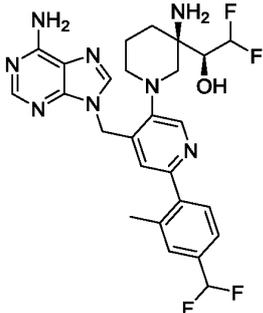
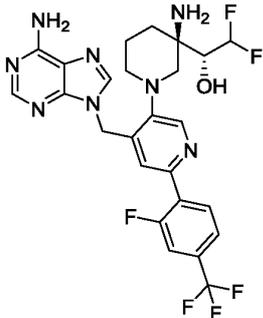
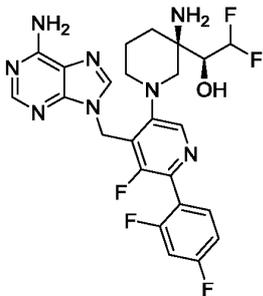
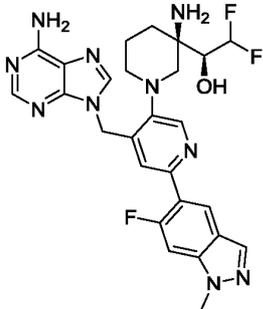
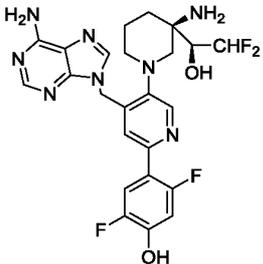
116		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,43 (с, 1H), 8,17 (д, $J = 14,2$ Гц, 2H), 7,81 -7,39 (м, 2H), 7,31-7,11 (м, 2H), 6,80 (т, $J = 73,3$ Гц, 1H), 5,98 (тд, $J = 55,4$, 4,4 Гц, 1H), 5,60(с,2H), 3,90 (с, 1H), 3,17 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,02-2,79 (м, 3H), 1,92- 1,51(м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,2, 566,2$.
117		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,50 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,15 (дт, $J=8,0, 11,2$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,26 - 5,92 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,83 - 3,65 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 1H), 3,19 - 3,05 (м, 2H), 2,97 - 2,83 (м, 1H), 2,11 - 2,05 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,94 - 1,80 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,4$.
118		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,37$ (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,75 (ддд, $J=2,1, 7,9, 11,6$ Гц, 1H), 7,67 (шир. д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 1H), 6,18 - 5,84 (м, 1H), 5,62 (к, $J=14,1$ Гц, 2H), 3,82 (шир. с, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,20 - 3,11 (м, 1H), 2,99 (шир. д, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,94 - 2,87 (м, 1H), 2,85 - 2,76 (м, 1H), 1,91 - 1,60 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,5$.
119		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,85 - 7,44 (м, 2H), 7,41 - 7,18 (м, 2H), 6,86 (т, $J = 73,3$ Гц, 1H), 6,05 (тд, $J = 55,1, 3,9$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,67 (дд, $J = 16,5, 6,6$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,02 (т, $J = 13,5$ Гц, 2H), 2,91 - 2,79 (м, 1H), 2,09 - 1,91 (м, 1H), 1,89 - 1,62 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,2, 566,2$.
120		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,57$ (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,74 (шир. дд, $J=5,9, 10,7$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=5,6, 10,7$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,12 - 6,79 (м, 1H), 6,23 - 5,88 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,99 (шир. с, 1H), 3,27 (шир. с, 1H), 3,16 - 2,90 (м, 3H), 2,03 - 1,79 (м, 3H), 1,66 (шир. с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,4$.

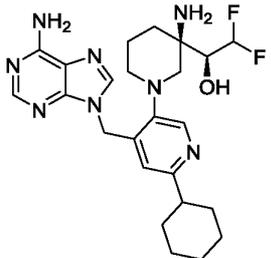
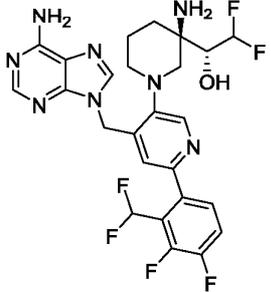
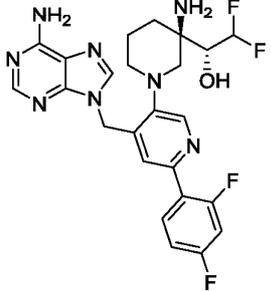
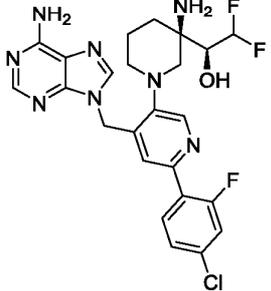
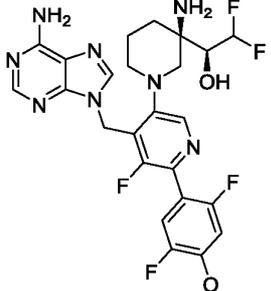
121		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,43 (с, 1H), 8,24 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,23 - 5,86 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,74 - 3,61 (м, 1H), 3,20 (шир. д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,07 - 2,94 (м, 2H), 2,88=275 (м, 1H), 2,04 - 1,90 (м, 1H), 1,88 - 1,60 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,4$,
122		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,24 (д, 2H), 7,93 (т, 1H), 7,65-7,7,68 (м, 1H), 7,32 (с, H), 7,24 (т, H), 5,90-6,19 (т, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,65 (шир., 1H), 3,2 (д, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,83 (т, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,66-1,86 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,9, 533,9$.
123		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,51$ (с, 1H), 8,22 (д, $J=3,7$ Гц, 2H), 8,10 - 7,97 (м, 2H), 7,31 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,27 - 5,90 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,78 - 3,64 (м, 1H), 3,24 (шир. д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,13 (шир. д, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,05 (шир. д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,89 (шир. т, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,09 - 1,96 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 2H), 1,70 (шир. д, $J=10,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553,5$.
124		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,24-8,23 (д, $J= 6,0$ Гц, 2H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,19-5,91 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,23-3,21 (д, $J= 11,6$ Гц, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,4$,
125		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=2,1, 8,6$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,22 - 5,86 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,05-3,85 (м, 4H), 3,21 (шир. д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,05-2,90 (м, 3H), 1,96 - 1,72 (м, 3H), 1,71 - 1,56 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,4$.

126		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,44 (с, 1H), 8,22-8,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,22-5,93 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,11-2,09 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,89-1,70 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,4$
127		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,54 (дд, $J = 12,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J = 17,6, 9,0$ Гц, 2H), 6,04 (тд, $J = 55,4, 4,5$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,22 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J = 15,1$ Гц, 3H), 1,86 (д, $J = 13,5$ Гц, 3H), 1,64 (с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,0, 530,0$.
128		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (дд, $J = 11,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,52 - 7,04 (м, 4H), 6,98 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,18 (тд, $J = 55,8, 4,0$ Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,56 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,08 (дд, $J = 30,6, 8,8$ Гц, 2H), 2,93 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,79 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 1,80 (к, $J = 27,0, 21,6$ Гц, 5H), 1,48 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 582,9, 583,8$.
129		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,50$ (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 - 8,14 (м, 1H), 7,42 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,07 - 6,75 (м, 2H), 6,24 - 5,90 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,70 (дд, $J=4,1, 8,3, 12,2$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,13 (шир. д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,06 (шир. д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,94 - 2,84 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,04 - 1,98 (м, 1H), 1,91 - 1,77 (м, 2H), 1,72 (шир. д, $J=15,3$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,4$.
130		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,29 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,03 (тд, $J = 55,1, 3,9$ Гц, 1H), 5,71 - 5,33 (м, 2H), 3,65 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,95 (дд, $J = 19,0, 11,6$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,62 - 2,48 (м, 1H), 1,95 (к, $J = 11,3, 10,8$ Гц, 1H), 1,74 (д, $J = 18,8$ Гц, 7H), 1,40 - 1,24 (м, 5H), 1,22 - 0,84 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,3, 488,3$.

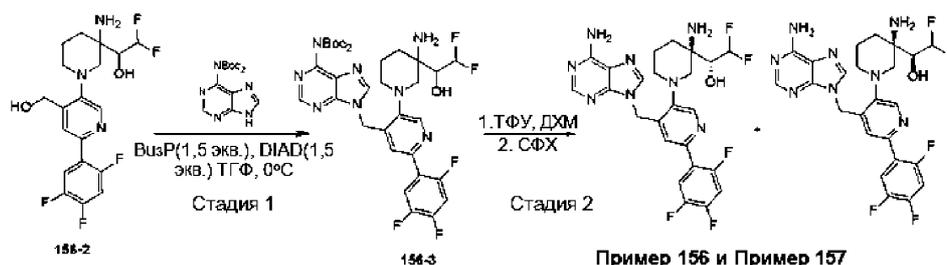
131		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,44 (с, 1H), 8,23 (д, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,56 (дд, $J = 12,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,45 (ддд, $J = 8,6, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,10 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,05 (тд, $J = 55,1, 3,9$ Гц, 1H), 5,64 (д, $J = 2,6$ Гц, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 1H), 3,20 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,00 (т, $J = 13,6$ Гц, 2H), 2,88 - 2,75 (м, 1H), 1,97 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 1,88 - 1,61 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,0, 530,0$.
132		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,54$ (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,94 - 6,60 (м, 1H), 6,23 - 5,92 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,79 - 3,64 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,18 - 3,03 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,11 - 1,97 (м, 1H), 1,93 - 1,67 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,5$.
133		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,42 (с, 1H), 8,11 (д, $J=4,3$ Гц, 2H), 7,78 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 - 7,07 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,15 - 5,80 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,68 - 3,50 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 3,14 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,03 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,83 - 2,64 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 1H), 1,91 - 1,63 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,4$,
134		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,58$ (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,13 - 6,80 (м, 1H), 6,26 - 5,94 (м, 1H), 5,77 - 5,61 (м, 2H), 3,85 - 3,72 (м, 1H), 3,28 - 3,09 (м, 3H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,97 - 1,80 (м, 3H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,4$,
135		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,39$ (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=2,4, 12,2$ Гц, 1H), 6,21 - 5,88 (м, 1H), 5,77 - 5,58 (м, 2H), 3,97 - 3,77 (м, 4H), 3,25 - 3,17 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,95 - 2,85 (м, 1H), 2,01 - 1,87 (м, 1H), 1,86 - 1,66 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,5$.

136		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,54 (с, 1H), 8,22 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,23 - 8,21 (м, 1H), 7,00 - 6,85 (м, 3H), 6,27 - 5,93 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,84 - 3,67 (м, 1H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 3,21 - 3,15 (м, 1H), 3,14 - 3,08 (м, 1H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,14 - 2,02 (м, 1H), 1,96 - 1,81 (м, 2H), 1,81 - 1,72 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,4$.
137		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1H), 8,30 - 8,20 (м, 2H), 7,92 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,98 - 6,64 (м, 1H), 6,26 - 5,92 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,17 - 3,93 (м, 1H), 3,32 - 3,24 (м, 1H), 3,16 - 2,94 (м, 3H), 2,06 - 1,82 (м, 3H), 1,75-1,59 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,4$.
138		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 2,2$ Гц, 2H), 7,81 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,08 - 6,71 (м, 3H), 6,06 (тд, $J = 55,1, 3,9$ Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,70 (дд, $J = 15,8, 8,2$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,12 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,04 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,02 (т, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,91 - 1,75 (м, 2H), 1,70 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,2, 566,2$.
139		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,21-8,24 (д, 2H), 7,91-7,93 (т, 1H), 7,65 (шир., 1H), 7,22-7,28 (шир., 2H), 5,89-6,18 (т, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,94 (шир., 1H), 3,25 (д, 1H), 2,95 (ш, 3H), 1,88 (м, 3H), 1,63 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,9, 533,9$.

140		^1H ЯМР: (400МГц, CD_3CN): δ 8,51 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 3H), 6,91 - 6,59 (м, 2H), 6,19 - 5,87 (м, 3H), 5,54 (с, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,07 - 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,84 - 1,71 (м, 2H), 1,62 - 1,50 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,5$.
141		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,56 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,56-7,54 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,45 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,22-5,93 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,27-3,24 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,16-3,14 (м, 1H), 3,09-3,06 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,74-1,70 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,4$.
142		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,52$ (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,58 (дт, $J=6,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,17 - 7,04 (м, 2H), 6,31 - 5,98 (м, 1H), 5,76 - 5,57 (м, 2H), 4,08 - 3,91 (м, 1H), 3,46 - 3,35 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,16 - 3,06 (м, 1H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,11 - 1,82 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,4$.
143		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,52$ (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 - 8,03 (м, 2H), 7,31 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,24 - 5,88 (м, 1H), 5,74 - 5,67 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,16 - 2,91 (м, 3H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 3H), 1,74 - 1,57 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553,4$.
144		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,45$ (с, 1H), 8,20 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,58 (м, 1H), 6,20 - 5,92 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,0 (с, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 3,01-2,99 (м, 3H), 1,91 - 1,88 (м, 3H), 1,70 (шир. с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,3$.

145		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,29 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,03 (тд, $J=55,4$, 4,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,19 - 3,11 (м, 1H), 2,91 (д, $J=18,5$ Гц, 3H), 2,62 - 2,45 (м, 1H), 1,89 - 1,61 (м, 9H), 1,36 - 1,22 (м, 5H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,3, 488,3$.
146		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,56$ (с, 1H), 8,23 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 7,70 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,43 (шир. т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,16 - 6,85 (м, 1H), 6,24 - 5,91 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,78 - 3,63 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,19 - 3,04 (м, 2H), 2,95 - 2,85 (м, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 1H), 1,93 - 1,65 (м, 1H), 1,93 - 1,65 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,4$.
147		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J=15,3$ Гц, 2H), 7,78 (тд, $J=8,8, 6,5$ Гц, 1H), 7,15 - 6,70 (м, 3H), 6,05 (тд, $J=55,4, 4,4$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,99 (с, 1H), 3,15 - 2,81 (м, 3H), 1,89 (д, $J=16,2$ Гц, 3H), 1,65 (с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2, 518,2$.
148		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,21 (д, $J=13,9$ Гц, 2H), 7,77 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 - 7,16 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,24 - 5,88 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,11 - 3,88 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,16 - 2,90 (м, 3H), 1,90 (м, 3H), 1,67 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,4$.
149		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) $\delta = 8,40$ (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,28 (дд, $J=6,7, 11,3$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=7,1, 11,4$ Гц, 1H), 6,23 - 5,88 (м, 1H), 5,76 - 5,56 (м, 2H), 4,0-3,80 (м, 4H), 3,26 - 3,18 (м, 1H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,08 - 2,97 (м, 1H), 2,97 - 2,84 (м, 1H), 2,06 - 1,88 (м, 1H), 1,88 - 1,66 (м, 3H) ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,4$

трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол.



Стадия 1. В раствор 1-(3-амино-1-(4-(гидроксиметил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (промежуточное соединение 156-2) (700 мг, 1,677 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения В (80 мг, 0,240 ммоль, 1,5 экв.) и *n*-Bu₃P (509 мг, 2,516 ммоль, 1,5 экв.) в безводном ТГФ (7 мл) добавляли DIAD (509 мг, 2,516 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основание) с получением промежуточного соединения 156-3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,93-8,85 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 7,92-7,76 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 7,01-6,83 (м, 1H), 6,20-5,80 (м, 1H), 5,72-5,53 (м, 2H), 3,82-3,63 (м, 1H), 3,26-3,06 (м, 2H), 3,05-2,89 (м, 2H), 2,28-2,12 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,75-1,63 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 18H). ЖХМС: [M+H]⁺ = 735,5.

Стадия 2. В раствор промежуточного соединения 156-3 (630 мг, 0,858 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подщелачивали с помощью гидроксида аммония до pH=8, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основание) и СФХ с получением (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 156) и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 157).

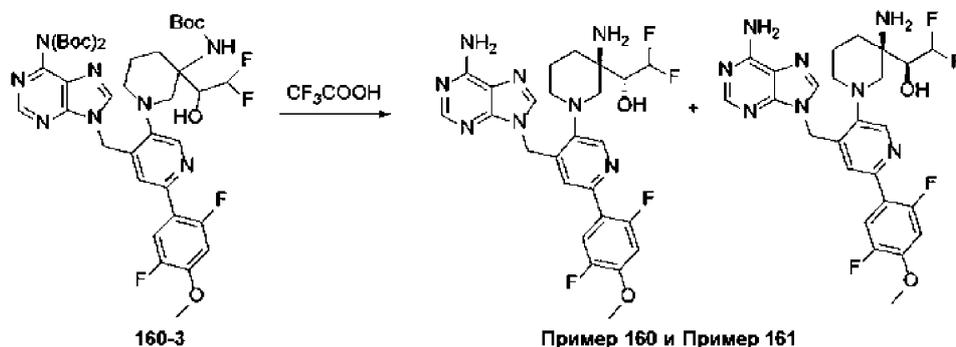
Пример 156: ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 2H), 7,78 (ддд, J=11,4, 9,2, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,05 (м, 2H), 6,35-5,80 (м, 1H), 5,67 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,68 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,88 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,03 (т, J=11,5 Гц, 1H), 1,82 (т, J=12,9 Гц, 2H), 1,71 (д, J=13,0 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 535,2.

Пример 157: ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87-7,74 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,26-5,88 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,10-3,90 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,17-2,87 (м, 3H), 2,03-1,80 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ = 535,4.

Примеры 158 и 159 получали согласно процедурам, аналогичным получению примерам 156 и 157 (стадия 2).

№ примера		¹ Н ЯМР
158		¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 7,47 - 7,34 (м, 2H), 7,27 (тд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,01 - 6,63 (м, 2H), 6,06 (тд, J = 55,1, 3,8 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,78 - 3,57 (м, 1H), 3,23 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,12 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,88 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 2,02 (дд, J = 13,6, 9,3 Гц, 1H), 1,83 (тд, J = 14,9, 13,8, 6,8 Гц, 2H), 1,71 (д, J = 14,7 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 549,2.
159	или 	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 - 7,33 (м, 2H), 7,27 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,98 - 6,62 (м, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 3,02 (дт, J = 27,3, 9,5 Гц, 3H), 1,89 (д, J = 15,4 Гц, 3H), 1,65 (с, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 549,2.

Пример 160 и пример 161: (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол.

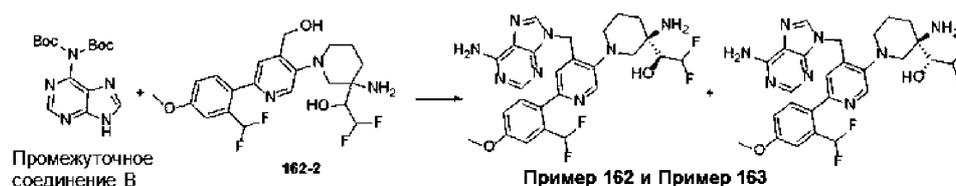


В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамат (промежуточное соединение 160-3) (200 мг, 0,237 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли ТФУ (36 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ и СФХ с получением (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 160) и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 161).

Пример 160: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=12,2, 7,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=12,6, 7,1 Гц, 1H), 6,06 (тд, J=55,1, 3,9 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,75-3,58 (м, 1H), 3,25-2,75 (м, 4H), 2,26-1,60 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=547,2, 548,2.

Пример 161: ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ =8,51-8,44 (м, 1H), 8,24-8,16 (м, 2H), 7,62-7,48 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 6,25-5,86 (м, 1H), 5,71-5,59 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 3H), 3,28-2,87 (м, 4H), 1,99-1,56 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=547,4.

Пример 162 и пример 163: (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол.



В раствор промежуточного соединения 162-2 (57 мг, 0,129 ммоль), промежуточного соединения В (43,1 мг, 0,129 ммоль) и PPh₃ (101 мг, 0,386 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли DEAD (0,061 мл, 0,386 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением промежуточного соединения. ЖХ-МС: [M+H]⁺=761.

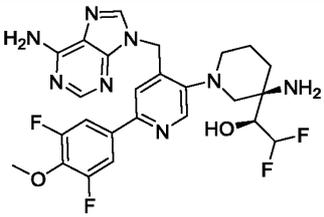
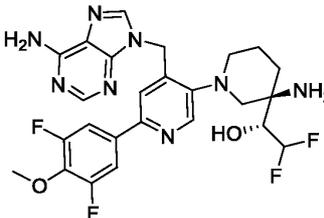
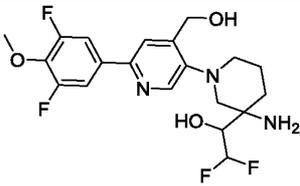
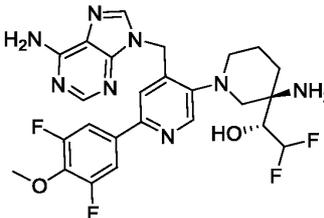
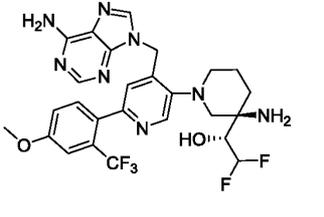
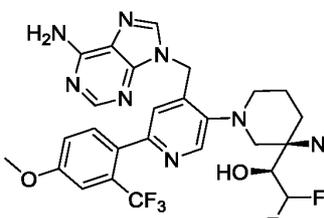
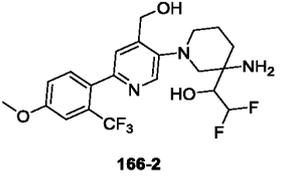
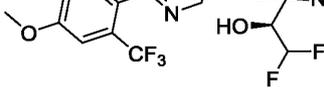
В раствор промежуточного соединения (200 мг, 0,263 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли ТФУ (36 мл, 467 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин в атмосфере N₂. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, NH₃H₂O%=0,05%, MeOH/H₂O=0-95% за 10 мин) с получением неочищенного продукта, и затем дополнительно очищали с получением (R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 162) и (S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ола (пример 163).

Пример 162: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,7 Гц, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,17 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,07 (дт, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 6,95-6,61 (м, 2H), 6,07 (тд, J=55,1, 3,9 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,76-3,61 (м, 1H), 3,22 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 3,04 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,02 (дд, J=13,9, 8,9 Гц, 1H), 1,91-1,75 (м, 2H), 1,70 (д, J=12,7 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=560,9, 562,0.

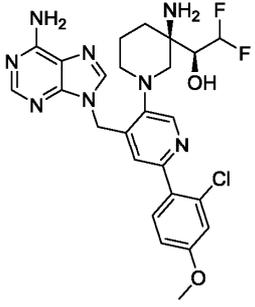
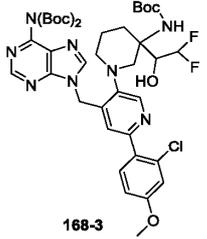
Пример 163: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,30 (д, J=14,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,6 Гц,

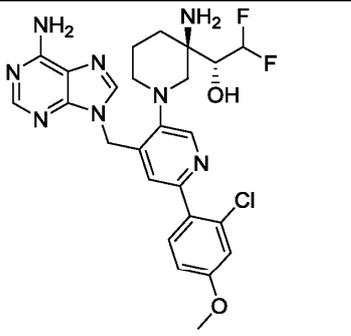
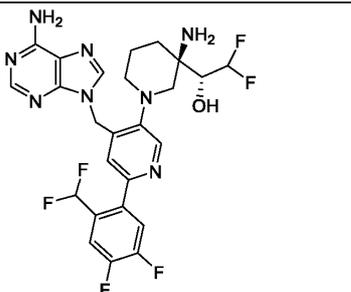
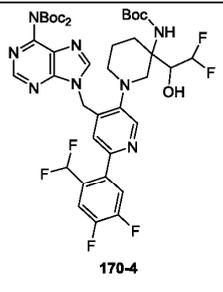
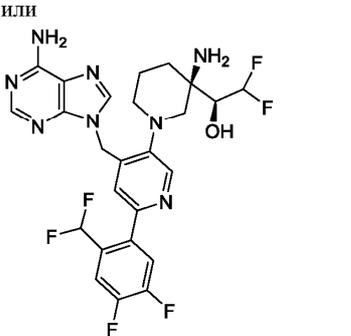
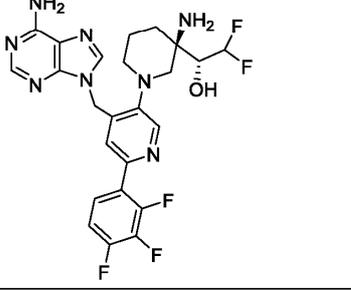
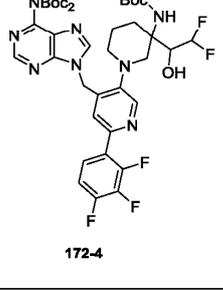
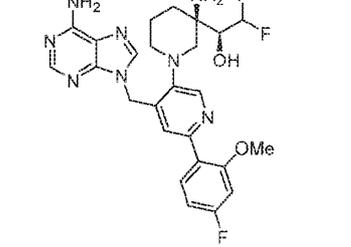
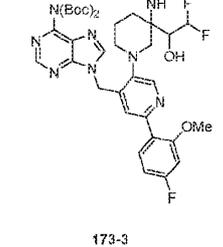
1H), 7,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,85 (т, J=55,3 Гц, 1H), 6,19 (тд, J=53,9, 2,6 Гц, 1H), 5,68 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,20 (с, 1H), 3,50-3,34 (м, 2H), 3,19-2,98 (м, 2H), 2,02 (д, J=42,5 Гц, 4H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=560,9, 562,0.

Примеры 164-167 получали из промежуточного соединения В и соответствующих промежуточных соединений согласно процедурам, аналогичным получению примеров 162 и 163.

№ примера		Промежуточное соединение	ЖХ-МС и/или ¹ H ЯМР
164	 или 	 164-2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,23 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 7,56 – 7,37 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,05 (тд, J = 55,1, 3,9 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 3,66 (ддд, J = 16,7, 8,5, 3,6 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,09 – 2,89 (м, 2H), 2,82 (тд, J = 11,1, 2,7 Гц, 1H), 2,10 – 1,86 (м, 1H), 1,85 – 1,58 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 547,2, 548,2
165			¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,23 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,03 (тд, J = 55,5, 4,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,97 (с, 4H), 3,22 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,05 – 2,92 (м, 3H), 1,84 (д, J = 22,8 Гц, 3H), 1,63 (с, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 547,2, 548,2
166	 или 	 166-2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,64 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 7,75 (ддд, J = 12,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,67 – 7,48 (м, 2H), 7,38 – 7,17 (м, 2H), 5,70 – 5,47 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,14 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,35 – 1,97 (м, 2H), 1,89 – 1,68 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 579,2, 580,2
167			¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,42 (с, 1H), 8,18 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 7,51 – 7,00 (м, 3H), 6,70 (с, 1H), 6,08 (тд, J = 55,0, 3,8 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,79 – 3,53 (м, 1H), 3,28 – 3,03 (м, 3H), 2,88 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 2,07 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,94 – 1,59 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 579,2, 580,2.

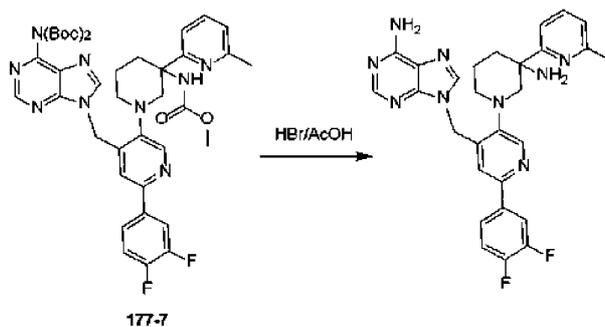
Примеры 168-176 получали из соответствующих промежуточных соединений согласно процедурам, аналогичным получению примера 168 и примера 169.

№ примера		Промежуточное соединение	ЖХ-МС и/или ^1H ЯМР
168			^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,29 (д, $J = 13,7$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 55,4$ Гц, 1H), 6,34 - 6,01 (м, 1H), 5,67 (д, $J = 2,2$ Гц, 2H), 4,19 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,49 - 3,37 (м, 2H), 3,16 - 3,02 (м, 2H), 2,02 (д, $J = 43,7$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,2, 546,2$.
169	или		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 11,9$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,98 - 6,87 (м, 3H), 6,08 (тд, $J = 55,0, 3,9$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,18 - 3,11 (м, 1H), 3,05 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,03 (дд, $J = 24,0, 9,4$ Гц, 1H).

			1,84 (к, J = 13,7 Гц, 2H), 1,72 (д, J = 14,5 Гц, 1H). [M+H] ⁺ = 545,2, 546,2.
170		 170-4	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,53 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,95-6,68 (м, 2H), 6,21-5,93 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,89-1,72 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 567,2.
171	ИЛИ 		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,54 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 6,94-6,66 (м, 2H), 5,68 (с, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,07-3,02 (м, 3H), 1,93-1,71 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 567,2.
172		 172-4	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,25 - 7,14 (м, 1H), 7,13 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,26 - 5,92 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,20 - 3,04 (м, 2H), 2,96 - 2,85 (м, 1H), 2,15 - 1,99 (м, 1H), 1,94 - 1,78 (м, 2H), 1,76-1,68 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 535,4.
173		 173-3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д. 8,44 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,7, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,89 (дд, J = 11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (тд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,19 (тд, J = 55,8, 4,0 Гц,

	или		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д. 8,43 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (дд, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (тд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,20 (тд, J = 55,4, 3,1 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,53 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,06 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 2,95 – 2,71 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,68 (дд, J = 13,1, 8,3 Гц, 2H), 1,53 (д, J = 12,6 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.
174			¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д. 8,43 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (дд, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (тд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,20 (тд, J = 55,4, 3,1 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,53 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,06 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 2,95 – 2,71 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,68 (дд, J = 13,1, 8,3 Гц, 2H), 1,53 (д, J = 12,6 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.
175			¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,73 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,21 - 5,89 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,07 - 3,90 (м, 1H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 3,12 - 2,92 (м, 3H), 2,00 - 1,88 (м, 3H), 1,72 - 1,58 (м, 1H) ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 534,2,
176	или		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,33 - 8,25 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,82 - 7,70 (м, 2H), 6,24 - 5,92 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,78 - 3,64 (м, 1H), 3,26 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,19 - 3,10 (м, 1H), 3,10 - 3,03 (м, 1H), 2,95 - 2,83 (м, 1H), 2,13 - 1,96 (м, 1H), 1,95 - 1,77 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ =534,4.

Пример 177: 9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин.



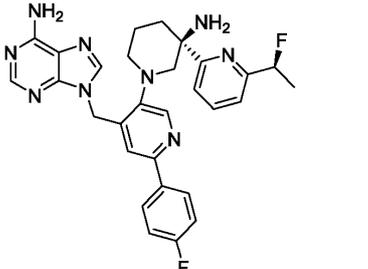
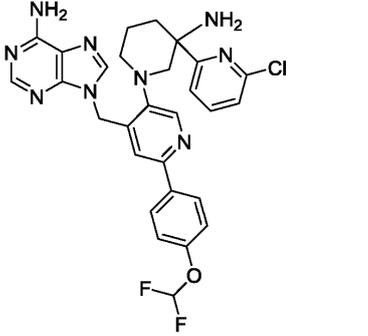
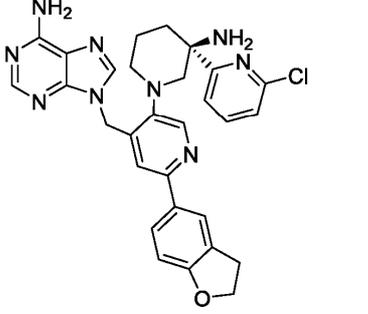
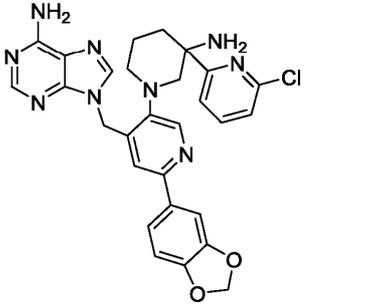
Пример 177

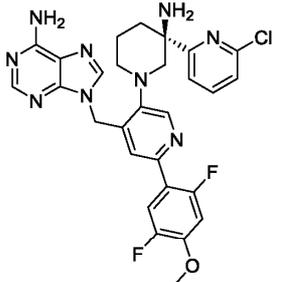
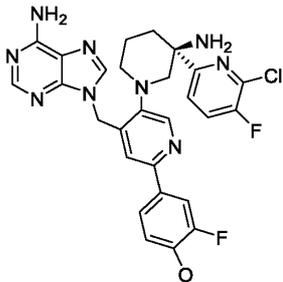
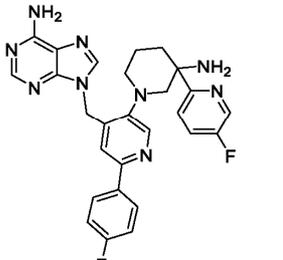
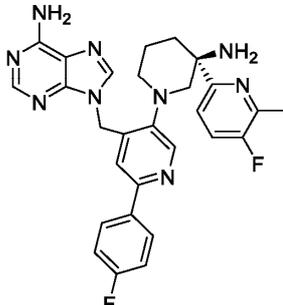
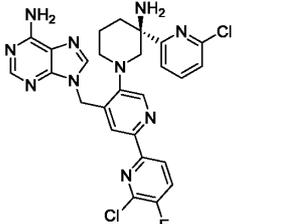
Раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(3-((метоксикарбонил)амино)-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (177-7) (700 мг,

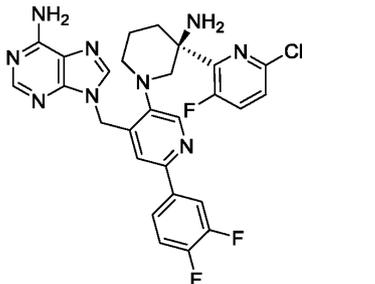
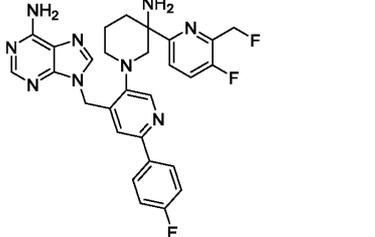
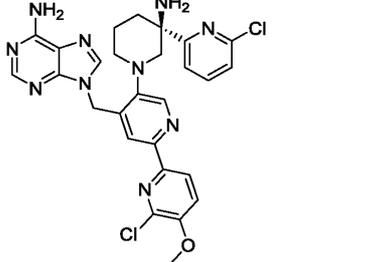
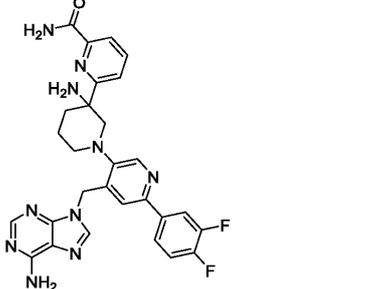
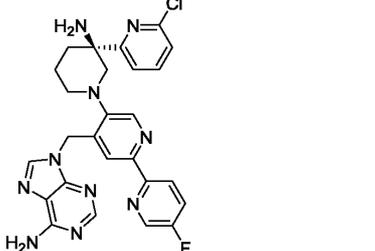
0,89 ммоль, 1,0 экв.) в НВг/АсОН (33%, 10 мл) перемешивали при 25-30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% NH_4HCO_3 в качестве добавки) с получением 9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин (пример 177). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (уш. с, 2H), 7,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,55 (дд, $J=16,0$ Гц, 28,4 Гц, 2H), 3,44 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=528,3$.

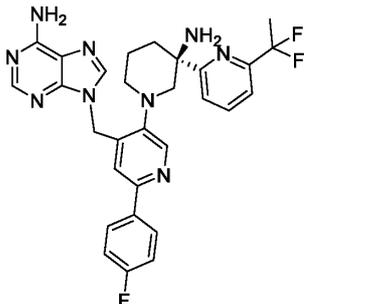
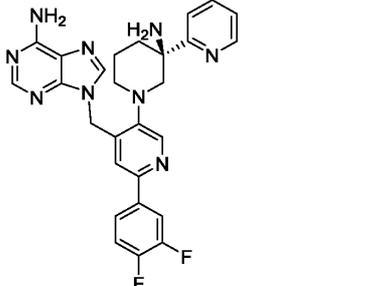
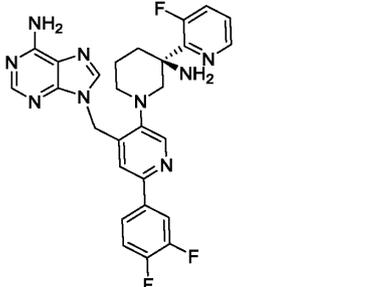
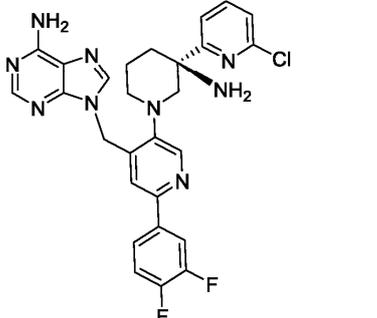
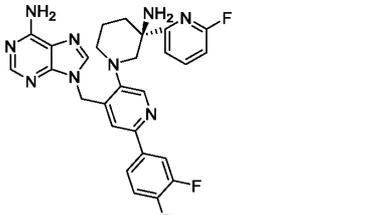
Примеры 178-284 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 177 и соответствующих промежуточных соединений.

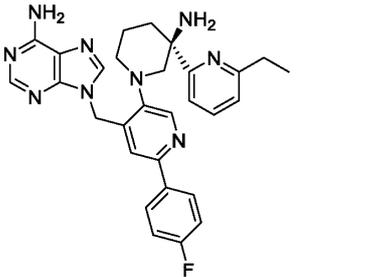
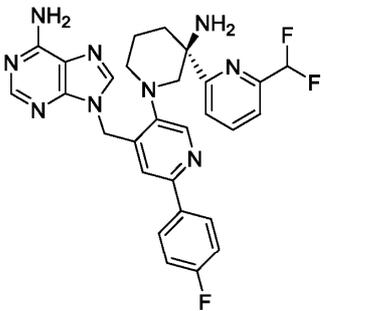
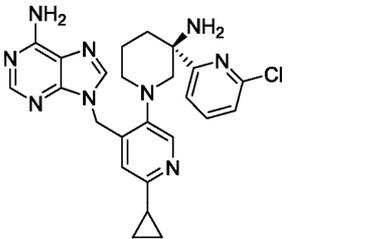
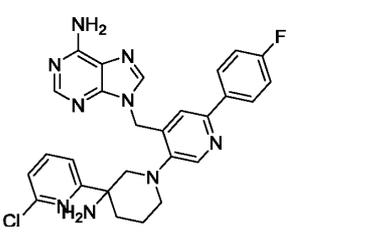
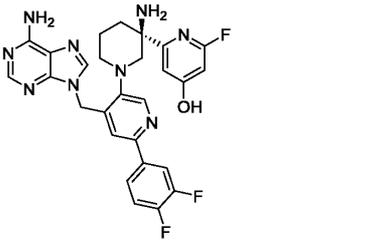
№ примера	Структура	^1H ЯМР и ЖХ-МС
178		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (ддд, $J=12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,3, 7,4$ Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J=10,2, 5,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,69 - 5,53 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,54 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,23 - 3,11 (м, 2H), 2,97 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,16 - 2,01 (м, 1H), 1,97 - 1,80 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=544,3, 545,3$
179		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,20 (д, $J=14,3$ Гц, 2H), 7,82 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70 - 7,57 (м, 3H), 7,31 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,74 - 5,54 (м, 2H), 5,07 (с, 4H), 3,61 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,20 - 3,10 (м, 2H), 3,01 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,15 - 1,99 (м, 1H), 1,86 (дк, $J=9,5, 4,8$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=514,2, 516,1$.
180		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,41 - 8,37 (м, 1H), 8,17 - 8,10 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,61 - 5,42 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,55 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,08 - 2,91 (м, 2H), 2,32 - 1,75 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,3$.
181		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,19 (д, $J=15,0$ Гц, 2H), 7,82 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,78 - 7,59 (м, 2H), 7,32 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=13,3, 2,5$ Гц, 1H), 5,65 (т, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,66 - 3,54 (м, 1H), 3,18 (дт, $J=18,0, 7,7$ Гц, 2H), 3,03 (дт, $J=12,4, 6,2$ Гц, 1H), 2,30 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,10 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,88 (к, $J=6,8, 5,8$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=560,3, 561,3$.
182		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,78 - 7,69 (м, 2H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,16 - 7,06 (м, 3H), 5,59 (с, 2H), 3,50 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,13 (дд, $J=15,6, 11,4$ Гц, 2H), 3,02 - 2,84 (м, 1H), 2,31 - 2,15 (м, 1H), 2,15 - 1,95 (м, 2H), 1,87 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,07 - 0,86 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=536,3, 537,3$.

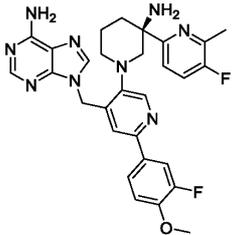
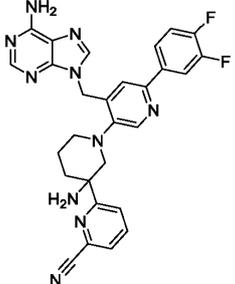
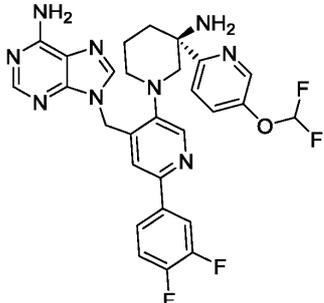
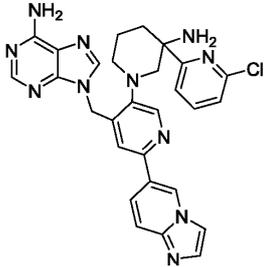
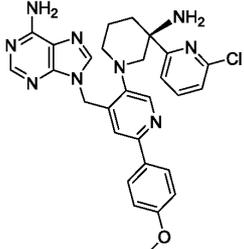
183		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,62 – 8,39 (м, 1H), 8,22 (к, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8,19 – 8,04 (м, 1H), 7,86 (дд, $J = 9,7, 5,6$ Гц, 1H), 7,74 (кд, $J = 7,7, 6,5, 3,8$ Гц, 2H), 7,62 (к, $J = 7,3, 5,7$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 7,5, 3,9$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,18 – 6,96 (м, 2H), 5,80 – 5,47 (м, 3H), 3,68 – 3,47 (м, 1H), 3,17 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 2,97 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,89 (с, 2H), 1,73 – 1,54 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,3, 543,3$
184		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,32 – 8,06 (м, 3H), 7,97 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,74 – 7,58 (м, 3H), 7,43 – 7,22 (м, 2H), 5,65 (к, $J = 16,2$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,61 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,06 – 2,88 (м, 1H), 2,28 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,05 (дк, $J = 13,6, 5,3, 4,2$ Гц, 1H), 1,92 – 1,78 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,3, 568,3$.
185		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 25,6$ Гц, 2H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,72 – 7,55 (м, 2H), 7,43 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,72 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,61 (к, $J = 16,3$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,58 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,19 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,11 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 3,03 – 2,92 (м, 1H), 2,26 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,11 – 1,99 (м, 1H), 1,92 – 1,77 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,3, 555,2$.
186		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 21,9$ Гц, 2H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,20 – 7,12 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,61 (к, $J = 16,3$ Гц, 2H), 3,58 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,18 – 3,03 (м, 2H), 3,03 – 2,94 (м, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,04 (дт, $J = 11,1, 5,6$ Гц, 1H), 1,84 (тт, $J = 12,2, 11,2, 4,7$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,3, 557,2$.

187		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,89 (м, 1H), 5,72 - 5,55 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,69 - 3,54 (м, 1H), 3,25 - 3,12 (м, 2H), 3,10 - 2,97 (м, 1H), 2,36 - 2,23 (м, 1H), 2,19 - 2,04 (м, 1H), 1,88 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,4$.
188		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 15,8$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 7,54 (дд, $J = 12,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,44 (дт, $J = 8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,82 - 5,45 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,54 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,11 (дд, $J = 17,2, 8,3$ Гц, 2H), 3,02 - 2,89 (м, 1H), 2,33 - 2,16 (м, 1H), 2,12 - 1,94 (м, 1H), 1,92 - 1,71 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,3, 579,3$
189		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 3H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,70-5,61 (м, 2H), 3,56 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,23-3,15 (м, 2H), 3,00 (т, $J = 10$ Гц, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,3$.
190		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,84 - 7,68 (м, 2H), 7,57 - 7,41 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,16 - 7,04 (м, 2H), 5,73 - 5,47 (м, 2H), 3,53 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 2,97 (тт, $J = 11,2, 10,5, 2,9$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,36 - 2,19 (м, 1H), 2,06 (ддт, $J = 13,8, 8,3, 4,4$ Гц, 1H), 1,95 - 1,76 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527,8, 528,8$.
191		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,29 - 8,24 (м, 1H), 8,24 - 8,19 (м, 2H), 7,85 - 7,79 (м, 1H), 7,77 - 7,70 (м, 2H), 7,66 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,73 - 5,56 (м, 2H), 3,69 - 3,59 (м, 1H), 3,27 - 3,16 (м, 2H), 3,10 - 2,98 (м, 1H), 2,38 - 2,24 (м, 1H), 2,19 - 2,02 (м, 1H), 1,94 - 1,81 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,1$.

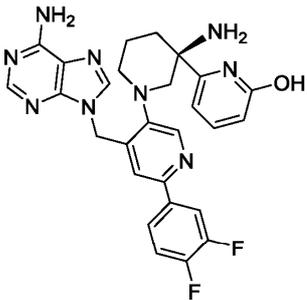
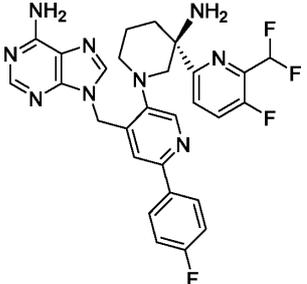
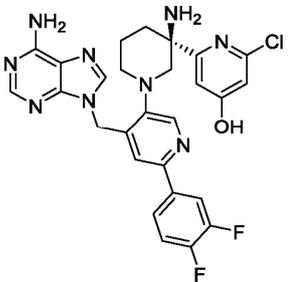
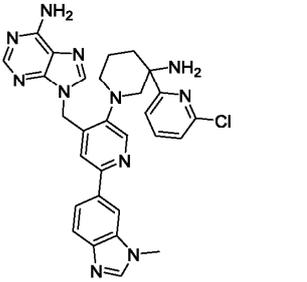
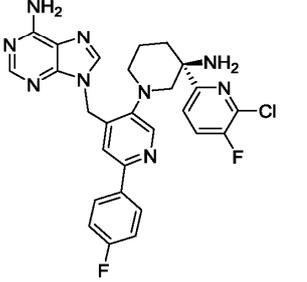
192		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,19 (д, J = 18,0 Гц, 2H), 7,74 (дд, J = 11,9, 8,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (м, 1H), 7,44 – 7,35 (м, 1H), 7,29 (д, J = 16,6 Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 3,73 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,25 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,14 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,99 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 2,31 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 12,5 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 566,2, 567,2.
193		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,83-7,71 (м, 3H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 5,72-5,40 (м, 4H), 3,67-3,54 (м, 1H), 3,22-3,09 (м, 2H), 3,00 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,39-2,23 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 546,1.
194		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,25 - 8,21 (м, 2H), 8,18 - 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 - 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54- 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,71 - 5,59 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,67- 3,57 (м, 1H), 3,22- 7,15 (м, 2H), 3,09 - 2,99 (м, 1H), 2,35 - 2,25 (м, 1H), 2,15 - 2,04 (м, 1H), 1,94 - 1,83 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 577,3.
195		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,59 (с, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,91 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 5,70-5,56 (м, 2H), 3,68 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,28-3,05 (м, 3H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,12-1,90 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 557,1
196		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=4,6, 9,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,89 - 7,82 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72 - 7,60 (м, 2H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,76 - 5,59 (м, 2H), 3,66 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,29 - 3,19 (м, 2H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,93-1,90 (м). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 531,3.

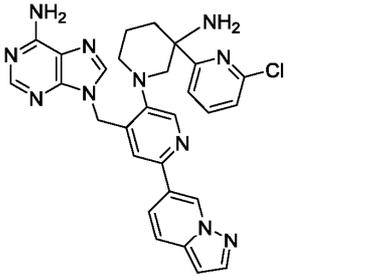
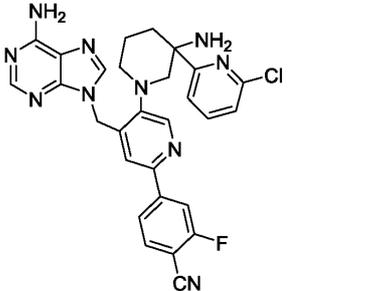
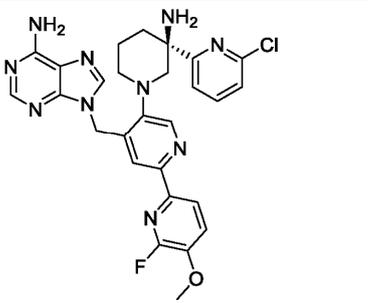
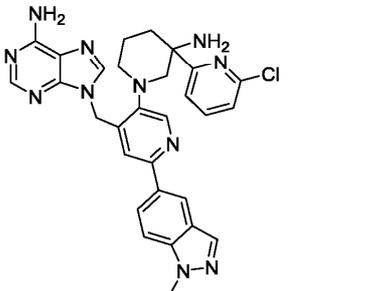
197		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,84 – 7,67 (м, 3H), 7,59 (дд, $J = 7,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 – 7,02 (м, 2H), 5,79 – 5,43 (м, 2H), 3,60 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,24 – 3,09 (м, 2H), 3,04 – 2,90 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,11 (т, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,01 (т, $J = 18,7$ Гц, 3H), 1,94 – 1,82 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,3, 561,3$.
198		^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м. д. 8,50-8,56 (2H, м), 8,28 (1H, с), 8,13 (1H, с), 7,85-7,95 (1H, м), 7,78 (2H, д, $J = 3,6$ Гц), 7,55-7,65 (1H, м), 7,40-7,50 (1H, м), 7,36 (1H, с), 7,20-7,35 (3H, м), 5,55 (2H, дд, $J = 23,2, 16,4$ Гц), 3,45 (1H, д, $J = 11,2$ Гц), 3,15-3,07 (1H, м), 3,04 (1H, д, $J = 11,2$ Гц), 2,93 (1H, т, $J = 10,8$ Гц), 2,00-2,25 (2H, м), 1,60-1,80 (2H, м), 1,10-1,30 (2H, м). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,2$.
199		^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м. д. 8,57 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,72-7,60 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 5,55-5,44 (м, 2H), 3,57 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,94 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,94 (шир.с, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,1$.
200		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,83 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,66 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,35-7,24 (м, 3H), 5,67 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 5,60 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,61 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,01 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3$.
201		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 19,8$ Гц, 2H), 7,96 (к, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,75 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,64 – 7,49 (м, 2H), 7,41 – 7,19 (м, 2H), 6,95 (дд, $J = 8,1, 2,9$ Гц, 1H), 5,86 – 5,56 (м, 2H), 3,57 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,16 (дд, $J = 14,3, 10,2$ Гц, 2H), 3,06 – 2,93 (м, 1H), 2,27 (дк, $J = 14,8, 6,5, 5,3$ Гц, 1H), 2,09 (тдд, $J = 13,4, 8,4, 4,1$ Гц, 1H), 1,95 – 1,68 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,0, 533,0$.

202		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 34,2$ Гц, 2H), 7,78 (ддд, $J = 13,6, 7,9, 5,0$ Гц, 3H), 7,50 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (тд, $J = 9,6, 8,7, 4,3$ Гц, 3H), 5,63 (т, $J = 10,3$ Гц, 2H), 3,59 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,24 – 3,15 (м, 2H), 3,03 (дт, $J = 11,3, 5,9$ Гц, 1H), 2,84 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,32 (т, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,17 – 2,02 (м, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 2H), 1,30 (к, $J = 6,2, 4,7$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,0, 525,0$.
203		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,30 – 8,20 (м, 1H), 8,17 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,00 (к, $J = 7,2, 6,5$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,77 (ддд, $J = 9,2, 5,7, 2,9$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J = 8,9, 4,5$ Гц, 2H), 6,72 (тд, $J = 55,4, 7,7$ Гц, 1H), 5,77 – 5,49 (м, 2H), 3,65 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,19 (т, $J = 9,9$ Гц, 2H), 3,09 – 2,91 (м, 1H), 2,33 (к, $J = 9,5, 6,1$ Гц, 1H), 2,12 (дп, $J = 14,5, 4,3$ Гц, 1H), 1,99 – 1,80 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,0, 547,0$.
204		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,24 (д, $J = 18,9$ Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,80 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,54 (к, $J = 16,5$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,04 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,25 (с, 1H), 2,00 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,93 – 1,72 (м, 3H), 0,89 (дт, $J = 8,3, 3,2$ Гц, 2H), 0,84 – 0,67 (м, 2H) ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,3$
205		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,81 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,69-5,58 (м, 2H), 3,59 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,1$.
206		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1H), 8,26 (д, $J=3,2$ Гц, 2H), 7,83 - 7,73 (м, 1H), 7,67 - 7,52 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,68 - 5,56 (м, 2H), 3,54 - 3,44 (м, 1H), 3,14 - 2,97 (м, 2H), 2,28 - 2,15 (м, 1H), 2,10 - 1,95 (м, 2H), 1,89 - 1,85 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3$.

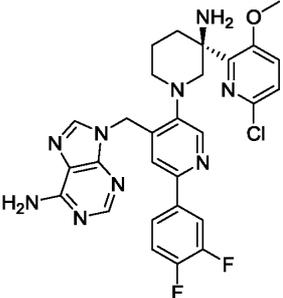
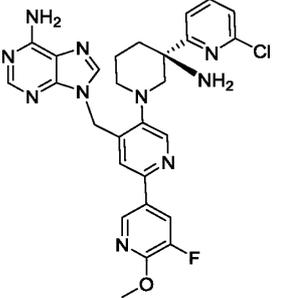
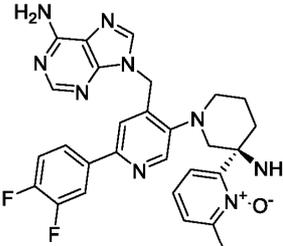
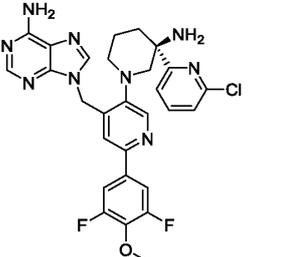
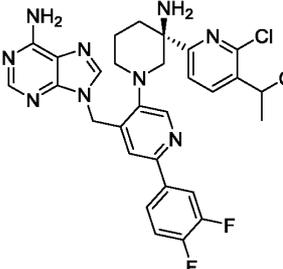
207		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,59 – 7,40 (м, 4H), 7,23 (с, 1H), 7,06 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,68 – 5,49 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,49 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,11 (дд, $J = 11,6, 5,1$ Гц, 2H), 2,92 (тд, $J = 15,9, 14,2, 8,1$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J = 2,9$ Гц, 3H), 2,21 (к, $J = 8,5, 5,8$ Гц, 1H), 2,04 (кд, $J = 10,4, 9,8, 5,0$ Гц, 1H), 1,92 – 1,74 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558,4$.
208		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,23 (д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 5,69-5,59 (м, 2H), 3,66 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,21-3,13 (м, 2H), 3,03 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 2H). ЖХ-МС: 561,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
209		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,84 – 7,71 (м, 2H), 7,65 (дд, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,54 (ддд, $J = 8,0, 4,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,39 – 7,19 (м, 2H), 6,92 (т, $J = 73,1$ Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,56 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,18 (дд, $J = 25,0, 11,9$ Гц, 2H), 3,06 – 2,92 (м, 1H), 2,25 (к, $J = 13,9, 12,5$ Гц, 1H), 2,08 (к, $J = 12,2$ Гц, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580,3, 581,3$.
210		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,90 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 15,3$ Гц, 2H), 7,94 – 7,76 (м, 2H), 7,75 – 7,60 (м, 2H), 7,59 – 7,49 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,84 – 5,50 (м, 2H), 3,60 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,14 (дд, $J = 11,4, 4,5$ Гц, 2H), 3,02 – 2,90 (м, 1H), 2,26 (к, $J = 9,5, 6,1$ Гц, 1H), 2,06 (тп, $J = 7,9, 4,4, 3,7$ Гц, 1H), 1,84 (к, $J = 7,8, 4,3$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552,3, 553,2$.
211		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 20,6$ Гц, 2H), 7,82 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,71 – 7,56 (м, 3H), 7,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,01 – 6,83 (м, 2H), 5,62 (к, $J = 16,4$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,59 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,12 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,04 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1,92 – 1,75 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,3, 544,3$.

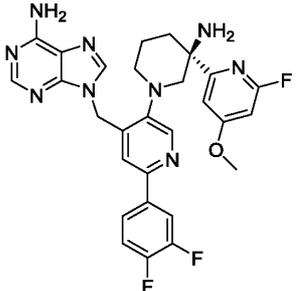
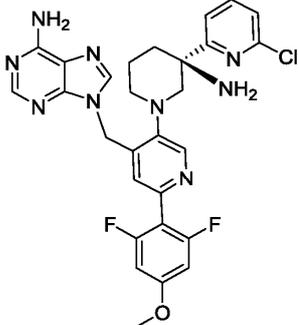
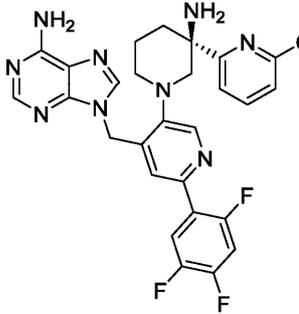
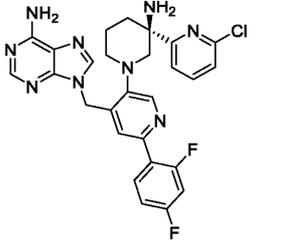
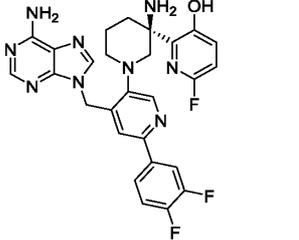
212		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 8,29 – 8,18 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,86 (дд, $J = 10,1, 6,1$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J = 8,8, 5,0$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,18 – 7,00 (м, 2H), 5,79 – 5,50 (м, 3H), 3,57 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J = 13,3$ Гц, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,89 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,77 – 1,55 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,3, 543,3$.
213		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 12,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,44 (ддд, $J = 8,6, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,61 (к, $J = 16,3$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,66 – 3,50 (м, 1H), 3,12 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,96 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,25 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,04 (ддт, $J = 13,6, 9,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,88 – 1,68 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,3, 561,2$.
214		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,81 (ддд, $J=2,0, 7,9, 11,8$ Гц, 1H), 7,62 (шир. д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,37 – 7,26 (м, 1H), 5,65 (м, 2H), 3,59 – 3,52 (м, 1H), 3,48 – 3,41 (м, 1H), 3,13 – 3,01 (м, 2H), 2,38 – 2,17 (м, 2H), 2,09 – 1,91 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,0$.
215		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,56 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 – 8,02 (м, 1H), 7,83 – 7,73 (м, 1H), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (м, 1H), 7,36 – 7,25 (м, 2H), 5,74 – 5,59 (м, 2H), 5,10 – 5,00 (м, 1H), 3,65 – 3,53 (м, 1H), 3,23 – 3,12 (м, 2H), 3,10 – 2,95 (м, 1H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,14 – 2,00 (м, 1H), 1,94 – 1,81 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,41 (д, $J=6,4$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 576,3$.
216		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 16,6$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 7,68 – 7,56 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,03 – 6,81 (м, 2H), 5,71 – 5,49 (м, 2H), 3,55 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,11 (тд, $J = 9,8, 8,6, 4,4$ Гц, 2H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,26 (т, $J = 10,9$ Гц, 1H), 2,04 (дк, $J = 13,1, 8,6, 7,5$ Гц, 1H), 1,91 – 1,74 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,3, 561,3$.

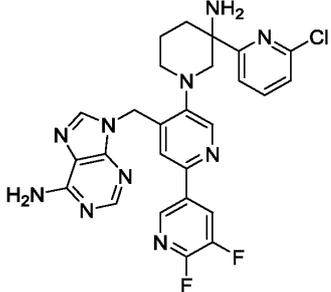
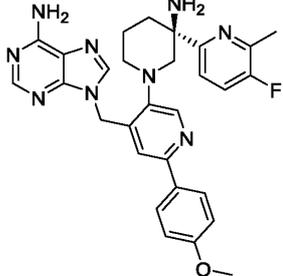
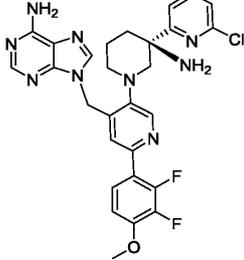
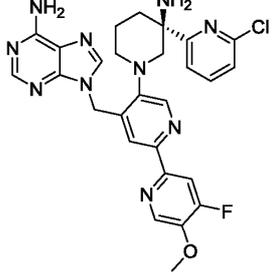
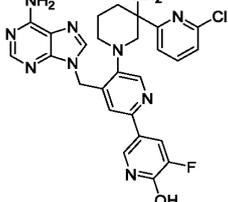
217		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,75 (ддд, $J = 11,8, 7,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 8,9, 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,30 (дт, $J = 16,6, 5,6$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,51 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,76 – 5,60 (м, 2H), 3,39 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,01 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J = 10,1$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 17,2$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,3, 531,3$.
218		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,0, 3,6$ Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,12 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,87 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 5,71 – 5,51 (м, 2H), 3,60 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 17,2$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,30 (т, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,08 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,94 – 1,79 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,9$.
219		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 7,83-7,78 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,72-6,71 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,49-6,48 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,67-5,59 (т, $J_1 = 16,4$ Гц, $J_2 = 33,6$ Гц, 2H), 3,55-3,52 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,08-3,06 (м, 2H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,13-2,09 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564,3$.
220		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,32 – 8,06 (м, 3H), 7,97 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,74 – 7,58 (м, 3H), 7,43 – 7,22 (м, 2H), 5,65 (к, $J = 16,2$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,61 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,06 – 2,88 (м, 1H), 2,28 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,05 (дк, $J = 13,6, 5,3, 4,2$ Гц, 1H), 1,92 – 1,78 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,3, 568,3$.
221		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 7,80 – 7,66 (м, 4H), 7,23 (с, 1H), 7,18 – 7,08 (м, 2H), 5,71 – 5,52 (м, 2H), 3,57 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,14 (т, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,99 (тд, $J = 10,7, 9,6, 2,8$ Гц, 1H), 2,25 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 2,12 – 1,97 (м, 1H), 1,91 – 1,77 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,7$.

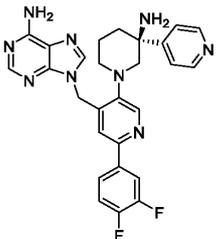
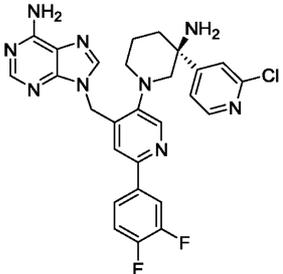
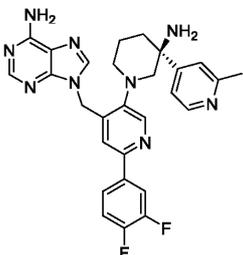
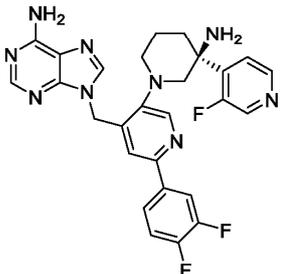
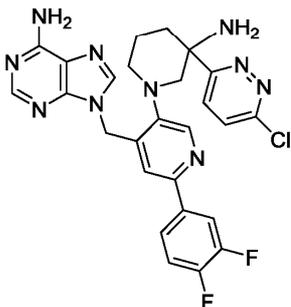
222		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,99 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,58 (к, $J = 4,7$ Гц, 1H), 8,22 (дк, $J = 16,5$, 4,4 Гц, 2H), 8,01 – 7,91 (м, 1H), 7,81 (дд, $J = 11,4$, 6,7 Гц, 1H), 7,65 (дт, $J = 14,1$, 7,6, 6,2 Гц, 3H), 7,44 – 7,24 (м, 2H), 6,61 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J = 9,9$ Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,15 (к, $J = 7,6$, 6,8 Гц, 2H), 3,02 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 2,36 – 2,15 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,87 (с, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552,3$, 554,3.
223		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,60 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,90 – 7,77 (м, 2H), 7,76 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 7,65 (дд, $J = 7,8$, 0,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 1H), 5,79 – 5,42 (м, 2H), 3,64 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,18 (дд, $J = 11,6$, 6,3 Гц, 2H), 3,09 – 2,91 (м, 1H), 2,36 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,03 (м, 1H), 1,87 (дд, $J = 11,3$, 6,1 Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555,3$, 557,2.
224		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,23 – 8,20 (м, 2H), 8,10 – 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 – 7,79 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 – 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,34 – 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,67 – 5,61 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,65 – 3,58 (м, 1H), 3,52 – 3,45 (м, 1H), 3,25 – 2,98 (м, 2H), 2,38 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,03 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561,3$.
225		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,51 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 13,4$ Гц, 2H), 8,05 (дд, $J = 27,2$, 1,0 Гц, 2H), 7,93 – 7,74 (м, 2H), 7,60 (дд, $J = 39,0$, 8,3 Гц, 2H), 7,43 – 7,19 (м, 2H), 5,64 (к, $J = 16,4$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,59 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 3,07 – 2,83 (м, 1H), 2,32 – 1,99 (м, 2H), 1,84 (тд, $J = 11,9$, 10,8, 4,6 Гц, 2H). ЖХ-МС : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,3$; $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 568,3$,

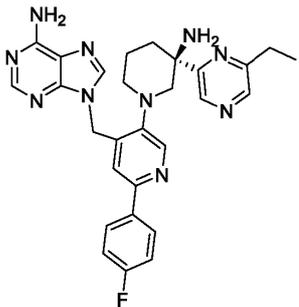
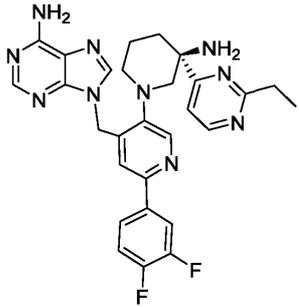
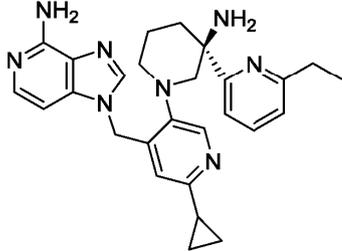
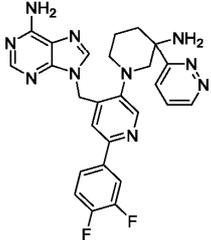
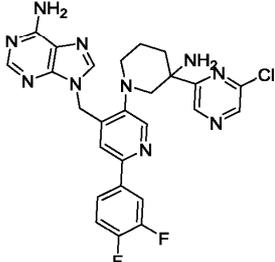
226		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,74 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (ддт, $J = 8,2, 4,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 5,68 – 5,52 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,59 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,16 (дд, $J = 11,7, 6,2$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,30 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,08 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 1,97 – 1,80 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,9, 546,9$.
227		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (ддд, $J = 11,8, 7,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 1H), 7,27 (д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 6,71 (т, $J = 55,4$ Гц, 1H), 5,72 – 5,50 (м, 2H), 3,63 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,17 (т, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,09 – 2,94 (м, 1H), 2,31 (т, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,16 – 1,98 (м, 1H), 1,95 – 1,79 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564,3, 565,3$.
228		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 16,4$ Гц, 2H), 7,81 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,77 – 7,68 (м, 1H), 7,65 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,24 (м, 3H), 6,87 (т, $J = 73,3$ Гц, 1H), 5,72 – 5,49 (м, 2H), 3,61 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,35 – 2,17 (м, 1H), 2,06 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,86 (к, $J = 11,0, 8,6$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596,3, 597,2$.
229		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,79 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 13,1$ Гц, 2H), 8,08 (дд, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 7,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,40 – 7,20 (м, 3H), 5,72 – 5,54 (м, 2H), 3,62 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 11,0$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,08 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,87 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527,3, 528,3$.

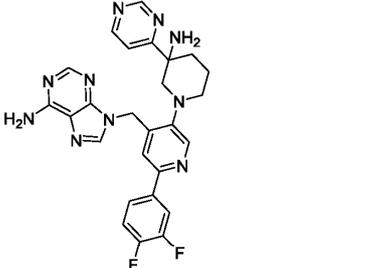
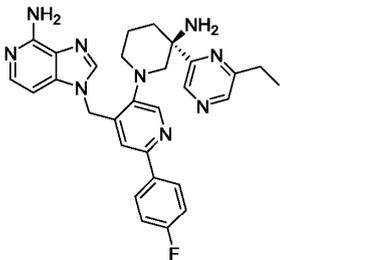
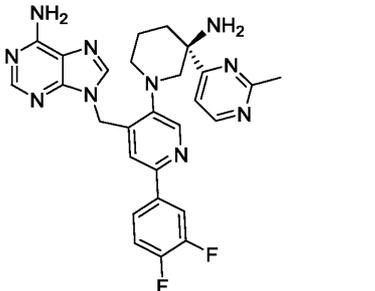
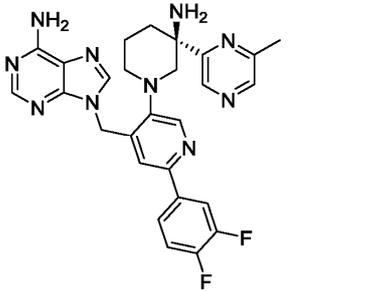
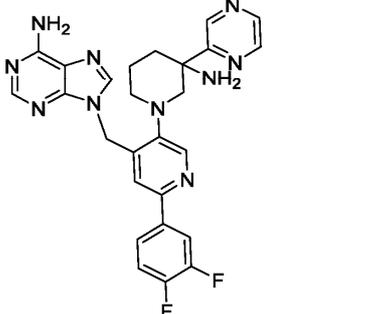
230		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 3H), 5,63-5,53 (к, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,27 (с, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,30-2,27 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,4$.
231		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,30 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=1,9, 11,4$ Гц, 1H), 7,88 (шир. т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,70 (шир. д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,39 (шир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,80 - 5,49 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,58 (шир. д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,20 (шир. д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,12 (шир. д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,39 - 2,24 (м, 1H), 2,14 - 1,80 (м, 4H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561,4$
232		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,82 - 7,58 (м, 2H), 7,53 - 7,39 (м, 3H), 7,26 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,84 - 5,33 (м, 2H), 3,87 - 3,39 (м, 2H), 3,13 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,47 (с, 4H), 2,25 - 1,77 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,2, 545,3$
233		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,29 - 8,21 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,27 (м, 2H), 5,68 - 5,52 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,18 - 3,06 (м, 2H), 3,02 - 2,92 (м, 1H), 2,33 - 2,19 (м, 1H), 2,12 - 1,98 (м, 1H), 1,92 - 1,79 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,0$.
234		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,56 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (м, 2H), 7,55 (шир. с, 1H), 7,35 - 7,27 (м, 2H), 5,66 - 5,57 (м, 2H), 5,11 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,22 - 3,14 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,35 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 592,4$

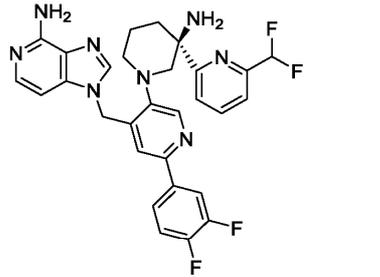
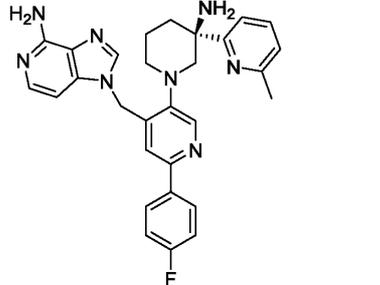
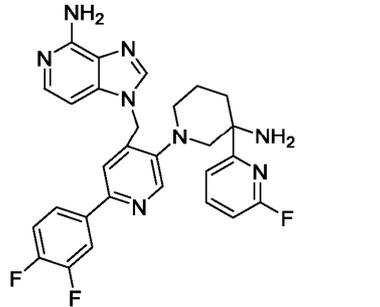
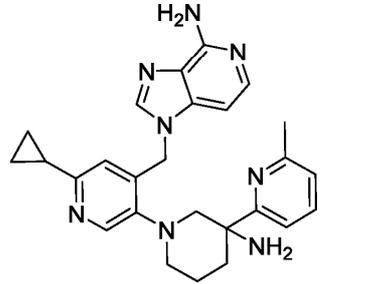
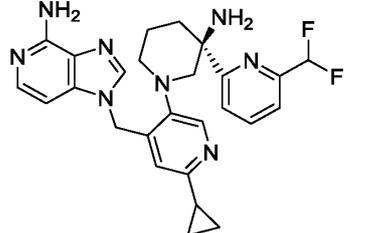
235		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,73 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,58 – 7,44 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (дт, $J = 10,3, 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,72 – 5,54 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,51 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,21 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,13 – 1,95 (м, 1H), 1,89 – 1,73 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,0, 563,0$.
236		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18(с, 1H), 7,86-7,82 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35-7,34 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,63-6,60 (м, 2H), 5,72-5,62 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,92-1,90 (м, 2H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,3$.
237		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,57 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,85-7,81 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,68-7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,34-7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13(шир., 1H), 5,69-5,60 (м, 2H), 3,65-3,62 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,24-3,18 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,4$.
238		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,68-7,66 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34-7,32 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07-6,94 (м, 3H), 5,70-5,60 (м, 2H), 3,65-3,62 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H), 2,13-2,11 (м, 1H), 1,90-1,88 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,4$.
239		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (к, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J = 6,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 3,6, 8,4$ Гц, 1H), 5,75 - 5,62 (м, 2H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,20 - 3,13 (м, 1H), 2,90 (дт, $J = 2,8, 12,0$ Гц, 1H), 2,43 - 2,42 (м, 1H), 2,19 - 2,07 (м, 1H), 1,99 - 1,82 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3$.

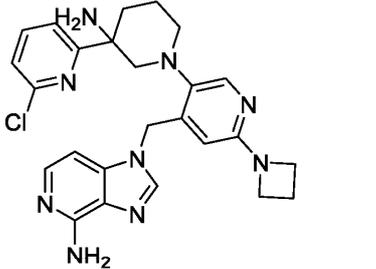
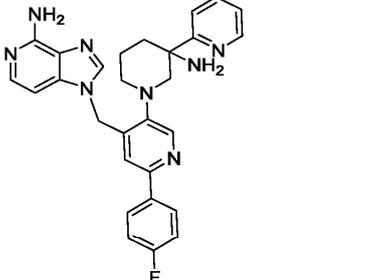
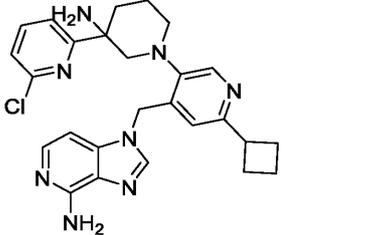
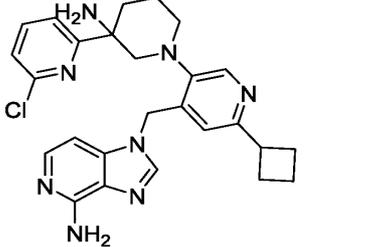
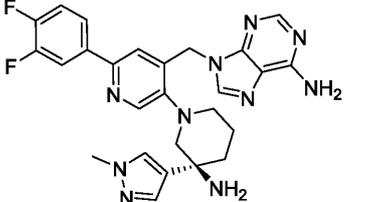
240		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,59 (с, 1H), 8,38 (м, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83-7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66-7,64 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,33-7,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,68-5,81 (м, 2H), 3,64-3,61 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,18-3,13 (м, 2H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,86 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=549,2$.
241		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 - 7,55 (м, 2H), 7,55 - 7,35 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,04 - 6,72 (м, 2H), 5,79 - 5,51 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,52 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,03 - 2,92 (м, 1H), 2,48 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 2,24 (с, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 1H), 1,86 (тк, $J=8,3, 4,4$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=540,3, 541,3$.
242		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 - 7,80 (м, 1H), 7,70 - 7,65 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 - 7,44 (дт, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,02 - 6,95 (м, 1H), 5,73 - 5,58 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,67 - 6,64 (м, 1H), 3,26 - 3,15 (м, 2H), 3,10 - 3,00 (м, 1H), 2,38 - 2,25 (м, 1H), 2,20 - 2,06 (м, 1H), 1,95 - 1,90 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=578,3$.
243		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 7,25 (с, 1 H) 7,02 (д, $J=9,95$ Гц, 1 H) 6,94 (с, 1 H) 6,92 (с, 1 H) 6,73 (д, $J=12,35$ Гц, 1 H) 6,57 (т, $J=7,51$ Гц, 1 H) 6,45 (с, 1 H) 6,40 (д, $J=7,55$ Гц, 1 H) 6,08 (д, $J=7,82$ Гц, 1 H) 4,31 - 4,41 (м, 2 H) 2,68 - 2,72 (м, 3 H) 2,36 (шир. д, $J=11,49$ Гц, 1 H) 1,90 - 1,99 (м, 2 H) 1,72 - 1,82 (м, 1 H) 1,00 - 1,08 (м, 1 H) 0,78 - 0,90 (м, 1 H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=561,3$.
244		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 8,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 - 7,79 (м, 2H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,34 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23 (с, 3H), 5,57 - 5,36 (м, 2H), 3,05 - 2,78 (м, 4H), 2,19 - 1,91 (м, 2H), 1,64 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=547,3$.

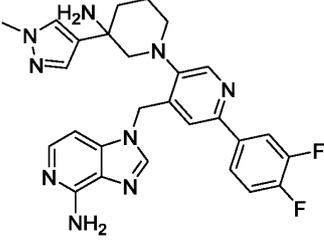
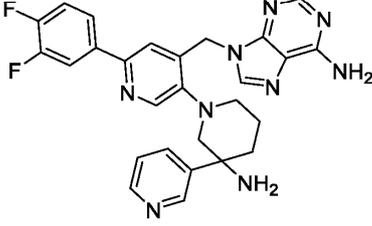
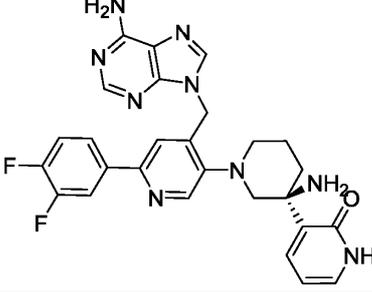
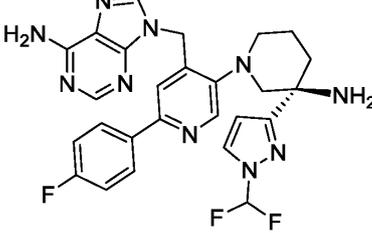
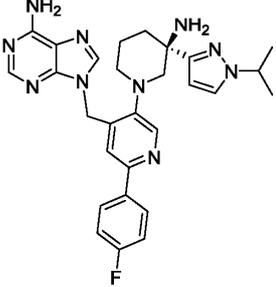
245		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,65 – 8,42 (м, 3H), 8,25 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 7,84 – 7,63 (м, 3H), 7,60 – 7,47 (м, 1H), 7,39 – 7,20 (м, 2H), 5,67 (к, J = 16,3 Гц, 2H), 3,49 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,16 (дд, J = 24,6, 11,6 Гц, 2H), 3,04 (дт, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,24 – 1,96 (м, 2H), 1,86 (ддд, J = 32,2, 9,6, 4,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 514,0, 515,0.
246		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,59 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 7,85 – 7,72 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,20 (м, 2H), 5,84 – 5,57 (м, 2H), 3,47 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,21 – 2,92 (м, 3H), 2,22 – 1,96 (м, 2H), 1,86 (дт, J = 20,8, 9,4 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 547,9, 549,0.
247		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,77 (ддд, J = 11,9, 7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,65 – 7,44 (м, 3H), 7,41 – 7,18 (м, 2H), 5,87 – 5,53 (м, 2H), 3,60 – 3,42 (м, 1H), 3,16 (т, J = 11,3 Гц, 2H), 3,07 – 2,90 (м, 1H), 2,25 – 1,97 (м, 2H), 1,97 – 1,75 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 528,0, 529,0.
248		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,56 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,65 – 7,44 (м, 3H), 7,3-7,25 (м, 2H), 5,68 – 5,59 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 3,3 (м, 1H), 3,12 -3,0 (м, 2H), 2,3– 2,0 (м, 2H), 1,93 – 1,87 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 532,0, 532,9.
249		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,06 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,75 (ддд, J = 12,0, 7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 1H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 3,72 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,17 – 3,08 (м, 1H), 3,05 – 2,92 (м, 1H), 2,34 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,94 (дд, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,82 (дд, J = 9,3, 4,5 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 548,7.

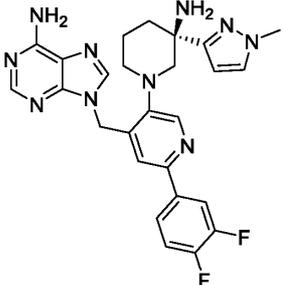
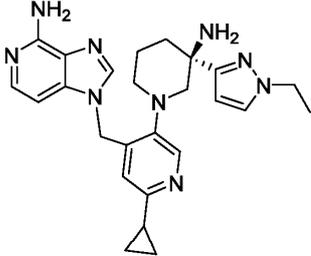
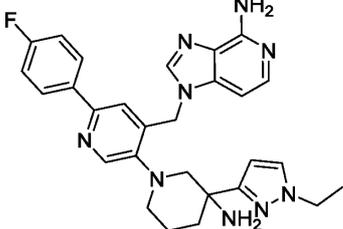
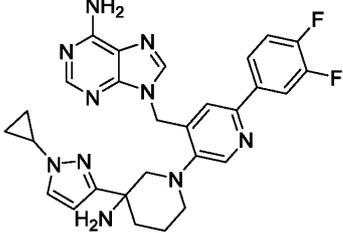
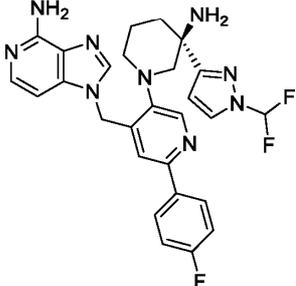
250		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 19,5$ Гц, 2H), 7,89 – 7,61 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,21 – 7,01 (м, 2H), 5,79 – 5,47 (м, 2H), 3,62 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,24 – 3,08 (м, 2H), 3,01 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,87 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,33 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,09 (дт, $J = 14,0, 6,8$ Гц, 1H), 1,95 – 1,79 (м, 2H), 1,32 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525,3, 526,3$.
251		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,67 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 12,9$ Гц, 2H), 7,73 (дд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,65 – 7,46 (м, 2H), 7,40 – 7,03 (м, 2H), 5,81 – 5,43 (м, 2H), 3,62 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,14 (т, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,96 (п, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,29 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,08 (дк, $J = 12,0, 7,5, 6,8$ Гц, 1H), 1,93 – 1,72 (м, 2H), 1,34 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,5, 544,4$.
252		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,68-7,73 (м, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,53 (д, $J = 9,4$ Гц, 2H), 3,57 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,10 (т, $J = 11,5$ Гц, 2H), 2,92 (тд, $J = 11,6, 10,5, 3,0$ Гц, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,30 (ш, 1H), 2,10 (ш, 1H), 1,97 – 1,75 (м, 3H), 1,28 (т, 3H), 0,94 – 0,80 (м, 2H), 0,79 – 0,65 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,0, 470,0$.
253		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 9,10 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 12,6$ Гц, 2H), 8,06 (дд, $J = 8,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,88 – 7,64 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,42 – 7,09 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 3,75 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,20 – 2,85 (м, 3H), 2,37 (с, 2H), 2,02 – 1,69 (м, 2H) ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,9$,
254		^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,89 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 10,5$ Гц, 2H), 8,21 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,89 – 7,70 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 15,7$ Гц, 2H), 5,85 – 5,31 (м, 2H), 3,64 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,16 – 3,01 (м, 3H), 2,42 – 2,04 (м, 2H), 2,00 – 1,74 (м, 2H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,2$

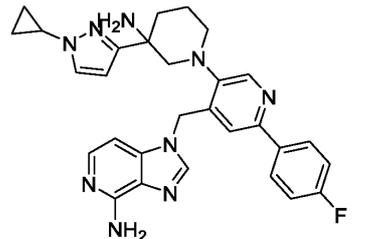
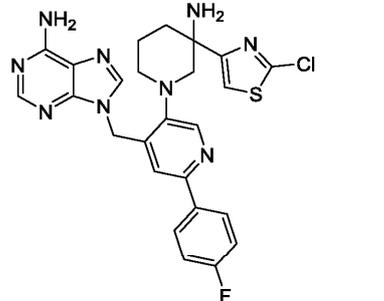
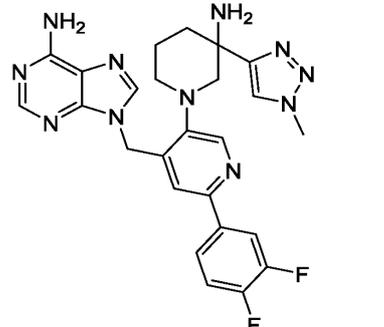
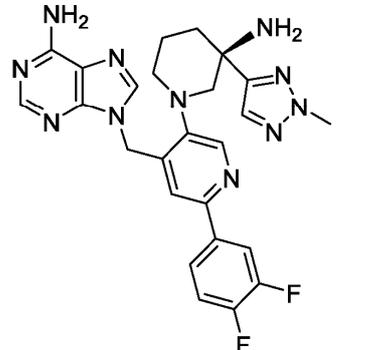
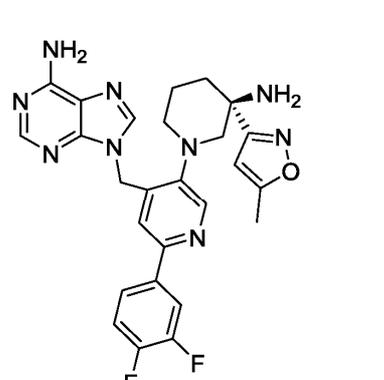
255		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,77 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,66-5,57 (м, 2H), 3,63 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,31-2,26 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515,1$.
256		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,68 (ддд, $J = 7,1, 5,3, 1,7$ Гц, 3H), 7,15 – 7,04 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,60 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,64 (т, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,69 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 3,02 (ддд, $J = 12,0, 9,6, 2,9$ Гц, 1H), 2,87 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,39 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,16 (тд, $J = 12,4, 9,7, 5,7$ Гц, 1H), 1,91 (т, $J = 9,9$ Гц, 2H), 1,35 – 1,30 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,3, 525,3$.
257		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 15,3$ Гц, 2H), 7,78 (тд, $J = 8,8, 6,5$ Гц, 1H), 7,15 – 6,71 (м, 3H), 6,05 (тд, $J = 55,4, 4,4$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,99 (с, 1H), 3,25 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 3,13 – 2,91 (м, 3H), 1,89 (д, $J = 16,2$ Гц, 3H), 1,65 (с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,3, 530,3$.
258		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 17,0$ Гц, 2H), 7,73 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,57 – 7,46 (м, 1H), 7,41 – 7,14 (м, 2H), 5,74 – 5,45 (м, 2H), 3,62 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,16 (дд, $J = 15,7, 11,5$ Гц, 2H), 3,06 – 2,89 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,32 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,18 – 2,02 (м, 1H), 1,96 – 1,79 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,8, 529,8$.
259		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,95 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,54 (1H, с), 8,51 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,20 (1H, с), 7,70-7,80 (1H, м), 7,45-7,56 (1H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 5,45-5,80 (2H, м), 3,55-3,65 (1H, м), 3,10-3,25 (2H, м), 2,90-3,05 (1H, м), 2,25-2,40 (1H, м), 2,05-2,20 (1H, м), 1,75-1,90 (2H, м). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515,2$.

260		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,54 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,62 (м, 2H), 7,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 – 7,37 (м, 1H), 7,24 (дт, J = 10,3, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,88 – 6,52 (м, 2H), 5,59 (т, J = 12,3 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,20 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 3,07 – 2,94 (м, 1H), 2,37 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 2,21 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,83 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 563,3, 564,2.
261		¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,51 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,68 (ддд, J = 7,7, 6,4, 3,6 Гц, 4H), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 – 6,96 (м, 4H), 6,62 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,81 – 5,48 (м, 2H), 3,63 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,33 (п, J = 1,6 Гц, 1H), 3,22 – 3,15 (м, 1H), 2,97 (ддд, J = 11,9, 9,3, 2,8 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,09 (м, 1H), 1,90 (ддт, J = 19,9, 13,6, 4,8 Гц, 2H) ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 509,0
262		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,57 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,50 (м, 3H), 7,51 – 7,38 (м, 1H), 7,27 (дт, J = 10,4, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,96 (дд, J = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,77 – 5,53 (м, 2H), 3,67 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,25 – 3,11 (м, 2H), 3,08 – 2,94 (м, 1H), 2,35 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 2,23 – 2,06 (м, 1H), 1,91 (тд, J = 12,1, 10,2, 5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 531,0, 532,0.
263		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,60-5,45 (м, 2H), 3,57 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,17-3,03 (м, 2H), 2,92 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,37-2,24 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 3H), 0,93-0,84 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 455,3
264		¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,87 – 6,48 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,49 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 3,60 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,10 (т, J = 11,6 Гц, 2H), 2,92 (тд, J = 11,7, 10,5, 3,1 Гц, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,99 – 1,64 (м, 3H), 0,92 – 0,81 (м, 2H), 0,78 – 0,65 (м, 2H) ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 491,0

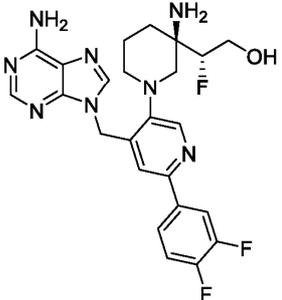
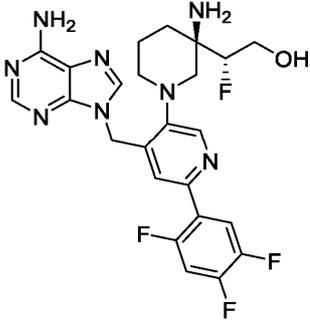
265		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,18 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,24 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,61-3,47 (м, 1H), 3,38 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 3,02 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,39-2,23 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 3H), 1,91-1,86 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,1$
266		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,58 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,88-7,70 (м, 4H), 7,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,22 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,54 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,24 (шир.с, 2H), 5,58 (м, 2H), 3,62-3,50 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,38-2,06 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,3$
267		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,40 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,65-5,50 (м, 2H), 3,75-3,60 (м, 1H), 3,55-3,40 (м, 1H), 3,20-2,95 (м, 3H), 2,43-1,70 (м, 10H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,2$,
268		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,28 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,81 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,60-5,43 (м, 2H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,18-3,01 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 3H), 0,92-0,84 (м, 2H), 0,77-0,69 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,1$
269		^1H ЯМР(ДМСО 400МГц): δ 8,49 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,80-7,90 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (шир.с, 2H), 5,45-5,65 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,00-3,10 (м, 3H), 3,80-3,90 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 1,65-1,85 (м, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2$.

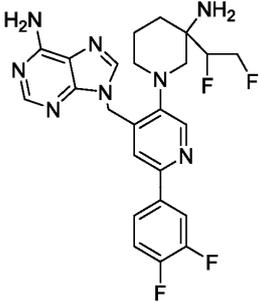
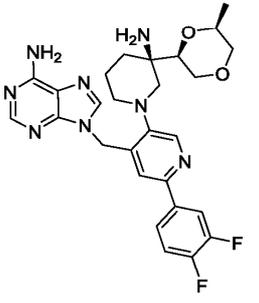
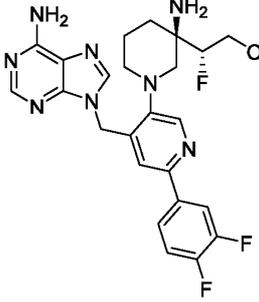
270		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,23 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 7,75 (ддд, J = 12,0, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (ддд, J = 9,2, 4,3, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 5,78 – 5,49 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,27 (с, 1H), 3,19 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,02 – 2,87 (м, 1H), 2,13 – 1,87 (м, 3H), 1,82 (дк, J = 12,2, 4,0 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 516,3.
271		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц): δ 8,85 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,46 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,46 (дд, J = 4,8 Гц и 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 5,69 (д, J = 16 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,48 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,24 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,11 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,01 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 2H). ЖХМС: [M+H] ⁺ = 514,1
272		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,52-6,49 (т, J ₁ = 6,8 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,27-2,07 (м, 3H), 1,96-1,93 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 530,4.
273		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,45 (т, J = 59,9 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,67 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,51 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,15 (дд, J = 19,7, 9,0 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 2,26 – 2,10 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,97 – 1,77 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 535,3, 536,3.
274		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 8,33 – 8,14 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,76 (ддд, J = 8,7, 5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,58 (тт, J = 6,3, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,0, 4,9 Гц, 1H), 7,13 (тд, J = 8,5, 5,6 Гц, 2H), 6,38 (тд, J = 6,1, 2,8 Гц, 1H), 5,76 – 5,48 (м, 2H), 4,48 (дт, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H), 3,46 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,14 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 2H), 2,95 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 2,17 (с, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,96 – 1,79 (м, 2H), 1,43 (к, J = 7,2, 6,7 Гц, 6H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 527,3, 528,3.

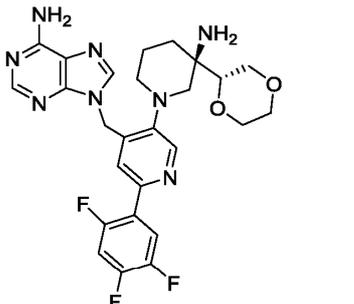
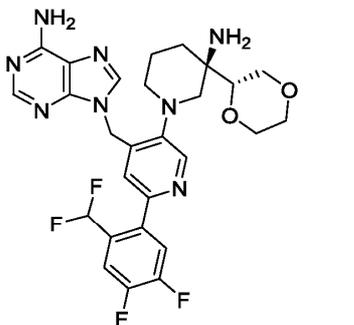
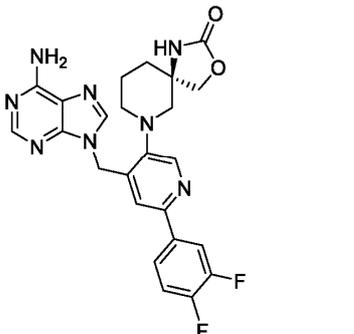
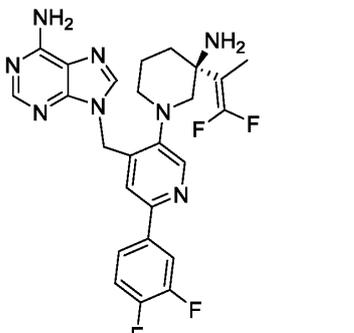
275		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,77 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 – 7,46 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (дт, $J = 10,4, 8,5$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,86 – 5,36 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,58 – 3,42 (м, 1H), 3,17 (т, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,07 – 2,84 (м, 1H), 2,19 (дд, $J = 23,5, 9,1$ Гц, 1H), 2,06 (дд, $J = 10,4, 4,1$ Гц, 1H), 1,92 (к, $J = 11,0, 9,3$ Гц, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,0, 518,0$.
276		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,41 – 8,18 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79 – 7,41 (м, 2H), 6,62 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 5,67 – 5,41 (м, 2H), 4,13 (ддд, $J = 13,9, 9,0, 5,2$ Гц, 2H), 3,40 (с, 1H), 3,07 (с, 2H), 2,86 (с, 1H), 2,10 (д, $J = 66,2$ Гц, 2H), 1,96 – 1,73 (м, 2H), 1,37 – 1,28 (м, 4H), 0,99 – 0,66 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458,3, 459,4$.
277		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,75-7,64 (м, 3H), 7,59 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 3H), 6,67 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 5,65-5,53 (м, 1H), 4,14 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 2H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,39 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,3$.
278		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,08 (шпр.с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,58 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 6,36 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,69-5,59 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,46 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J = 9,5$ Гц, 1H), 2,18-2,14 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,06-0,96 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,1$.
279		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 3H), 7,43 (т, $J = 59,8$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 17,5, 8,6$ Гц, 3H), 6,65 (дд, $J = 19,9, 4,4$ Гц, 2H), 5,74 – 5,47 (м, 2H), 3,56 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 2,26 (дд, $J = 27,5, 15,2$ Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,3, 535,3$.

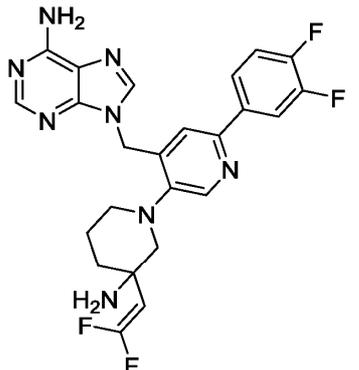
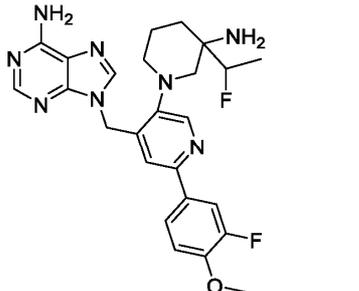
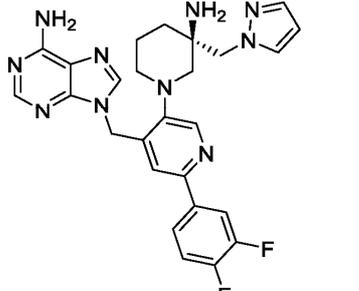
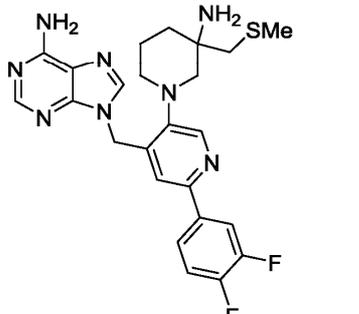
280		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,50 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,58 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 9,6$ Гц, 3H), 6,66 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,73-5,56 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,98-2,93 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,02-0,93 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,1$
281		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 5,67-5,56 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H). ЖХМС: 536,3 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,3$
282		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73 (ддд, $J = 2$ Гц, 7,6 Гц, 11,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 5,66-5,56 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,49 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,1$.
283		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J = 8,0, 4,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,46 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,12 - 3,05 (м, 1H), 2,97 (тд, $J = 11,8, 10,5, 3,2$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28 - 2,08 (м, 1H), 2,03 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,98 - 1,80 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,8, 518,8$.
284		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J = 8,0, 4,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,46 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,12 - 3,05 (м, 1H), 2,97 (тд, $J = 11,8, 10,5, 3,2$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28 - 2,08 (м, 1H), 2,03 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,98 - 1,80 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,8, 518,8$.

Примеры 285-291 получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным в примере 47, из соответствующих промежуточных соединений.

№ примера	Структура	¹ H ЯМР и MS
285		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,20 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2H), 7,75 - 7,66 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 10,2 Гц, 2H), 5,69 - 5,53 (м, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,96 - 3,73 (м, 2H), 3,15 (д, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 2,98 (д, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,85 (т, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,75 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,67 (с, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 499,2.
286		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,21 (д, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 7,78 (ддд, <i>J</i> = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 7,17 (тд, <i>J</i> = 10,5, 6,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,11 (м, 1H), 5,71 - 5,63 (м, 2H), 4,62 - 4,43 (м, 1H), 4,01 - 3,81 (м, 2H), 3,21 (д, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 3,13 - 3,03 (м, 2H), 2,93 (т, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 2,08 - 1,96 (м, 1H), 1,82 (т, <i>J</i> = 10,7 Гц, 2H), 1,71 (д, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H). [M+H] ⁺ = 517,1

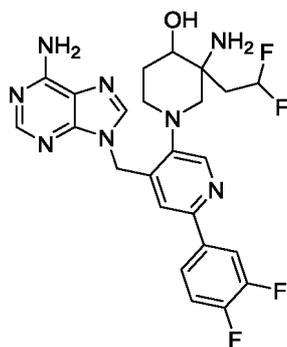
287		^1H ЯМР: (400МГц, CD_3OD): δ 8,53 - 8,48 (м, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 2H), 7,78 - 7,70 (м, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 5,70 - 5,59 (м, 2H), 3,18 (шир. д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,07 - 2,85 (м, 3H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,87 - 1,71 (м, 2H), 1,70 - 1,54 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=501,4$.
288		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 5,74 - 5,55 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 3,77 - 3,65 (м, 2H), 3,63 - 3,56 (м, 1H), 3,55 - 3,47 (м, 1H), 3,17 - 3,07 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,91 - 2,79 (м, 1H), 2,00 - 1,86 (м, 1H), 1,83 - 1,70 (м, 2H), 1,69 - 1,57 (м, 1H), 1,10 (д, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=537,4$
285		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,75 - 7,66 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 10,2$ Гц, 2H), 5,69 - 5,53 (м, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,96 - 3,73 (м, 2H), 3,15 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,98 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,75 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,67 (с, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=499,2$.

290		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,52 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,21-7,09 (м, 2H), 5,68-5,62 (м, 2H), 3,91-3,81 (м, 2H), 3,78-3,54 (м, 5H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,00-2,97 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ =541,4.
291		¹ H ЯМР (, 400МГц, CD ₃ OD): δ 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01-6,74 (д, J1= 54,8 Гц, J2= 109,6 Гц, 1H), 5,72-5,62 (м, 2H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,84-3,60 (м, 5H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 4H). [M+H] ⁺ =573,4
292		¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,48 (с, 1H), 8,36 (шир.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,46 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 3H), 5,53 (с, 2H), 4,24 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,15-3,03 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,76-1,60 (м, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 493,2.
293		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,22 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 7,75 (ддд, J = 12,0, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,07 (м, 2H), 6,00 – 5,41 (м, 2H), 3,25 (с, 1H), 3,13 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 2,95 (дт, J = 20,7, 11,5 Гц, 2H), 2,10 – 1,79 (м, 3H), 1,71 (т, J = 3,4 Гц, 4H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 513,3, 514,3.

294		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 5,72-5,55 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 4H), 2,00-1,70 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,2$.
295		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,48 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,69 – 7,35 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,88 – 5,54 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,21 – 2,87 (м, 4H), 1,93 (дт, $J = 9,1, 4,4$ Гц, 1H), 1,78 – 1,48 (м, 3H), 1,39 (дд, $J = 25,1, 6,4$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2, 496,2$.
296		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,70-5,60 (м, 3H), 5,48 (д, $J = 16$ Гц, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 4,19 (д, $J = 14$ Гц, 1H), 3,05-2,30 (м, 4H), 1,95-1,50 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,3$.
297		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (шир.с, 2H), 5,55 (с, 2H), 2,98-2,80 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,54-1,40 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497,2$.

298		^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 8,49 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95-7,82 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,51 (к, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (шир.с, 2H), 5,56 (с, 2H), 3,60-3,40 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,48-2,10 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,2$
299		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,52 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76 – 7,70 (м, 1H), 7,56 – 7,50 (м, 1H), 7,35 – 7,22 (м, 2H), 7,23 – 7,21 (м, 1H), 5,75 – 5,55 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 3,30 – 3,13 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,00 – 1,90 (м, 2H), 1,87 – 1,67 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,4$.
300		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,27 – 8,20 (м, 2H), 7,75 (ддд, J = 12,0, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 7,35 – 7,23 (м, 2H), 6,45 – 6,08 (м, 1H), 5,64 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 4,89 – 4,41 (м, 1H), 3,21 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,07 – 2,82 (м, 3H), 2,04 – 1,60 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,2$.

Пример 301: 3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ол.



В раствор промежуточного соединения В (104 мг, 0,311 ммоль) и промежуточного соединения 301-8 (130 мг, 0,311 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (215 мг, 1,556 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 , реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл*3), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл*3), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (градиент элюирования: от 0% до 10% MeOH в ДХМ за 30 мин) с получением промежуточного соединения 301-9. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,1$.

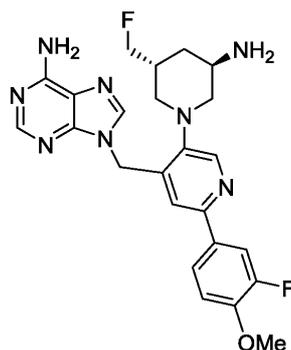
В раствор промежуточного соединения 301-9 (60 мг, 0,084 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 , реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} = 0,05\%$, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 0-95\%$ за 12 мин) с получением 3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ола (пример 301). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,82 (ддд, J=11,2, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (дт, J=10,2, 8,4 Гц, 1H), 6,41 (тт, J=55,3, 4,7

Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,94 (дд, J=10,4, 5,3 Гц, 1H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,11-2,93 (м, 2H), 2,69-2,36 (м, 2H), 2,07 (дд, J=14,1, 4,8 Гц, 1H), 2,01-1,84 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=517,2.

Примеры 302-310 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 47 и соответствующих промежуточных соединений.

№ примера	Структура	¹ H ЯМР и МС
302		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 7,83 – 7,68 (м, 3H), 7,52 (ддд, J = 8,6, 3,8, 2,2, 1,3 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 5,79 – 5,61 (м, 2H), 4,39 (дд, J = 11,0, 5,1 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,18 (ддд, J = 7,2, 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,11 (тд, J = 11,5, 2,7 Гц, 2H), 2,10 – 2,01 (м, 1H), 1,96 (ддт, J = 13,0, 5,7, 3,0 Гц, 1H). [M+H] ⁺ = 564,2.
303		¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,58 (дд, J = 12,8, 2,2 Гц, 1H), 7,48 (дт, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,11 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 5,81 – 5,51 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,15 – 2,80 (м, 4H), 2,68 – 2,35 (м, 2H), 1,93 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,76 (дт, J = 11,9, 6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 530,8.
304		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м. д. 8,49 (с, 1H), 8,26 (д, J = 29,8 Гц, 2H), 7,73 (ддд, J = 11,3, 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (к, J = 3,7 Гц, 1H), 7,43 – 7,12 (м, 2H), 5,95 – 5,47 (м, 2H), 3,35 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,12 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,01 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 2,90 (л, J = 11,3 Гц, 1H), 2,84 (с, 1H), 1,98 (дд, J = 59,1, 12,9 Гц, 3H), 1,69 (т, J = 11,5 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 461,2, 462,2.
305		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,49 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,71 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,29 (шир.с, 2H), 7,24 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,04 (т, J = 16,8 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,05-2,80 (м, 4H), 2,05-1,85 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 1H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 499,2.

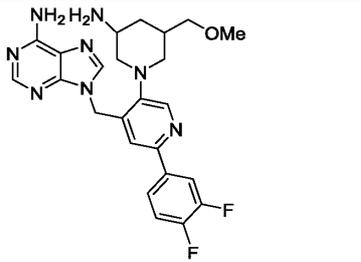
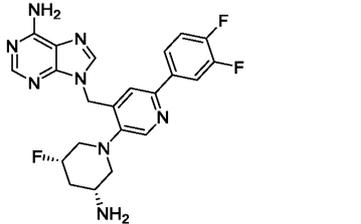
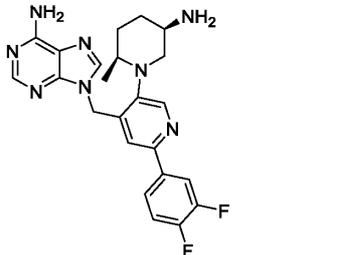
Пример 306: 9-((5-((3R,5R)-3-амино-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин.



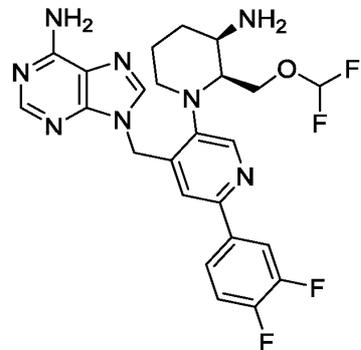
В смесь трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)9-((5-((3R,5R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (промежуточное соединение 306-9) (0,15 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (10,0 мл, 4 М), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% NH₄HCO₃ в качестве добавки в качестве добавки) с получением 9-((5-((3R,5R)-3-амино-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин (пример 306). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,48 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,67 (дд, J=2,0 Гц, 12,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (уш. с, 2H), 7,34-7,17 (м, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,64-4,37 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,18-3,03 (м, 3H), 2,92-2,77 (м, 2H), 2,48-2,32 (м, 1H), 1,68-1,49 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+Na]⁺=481,2.

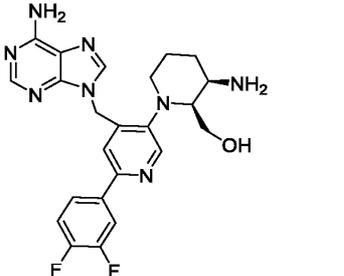
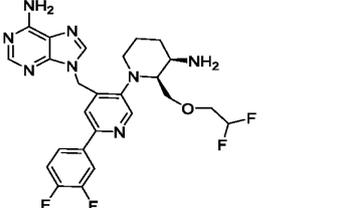
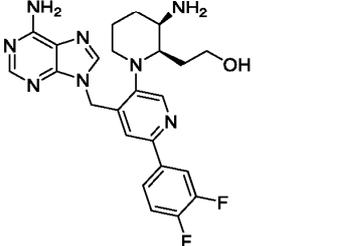
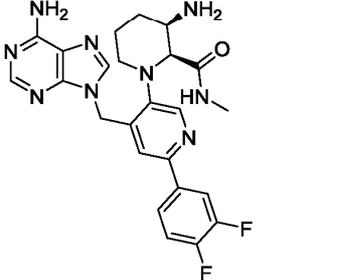
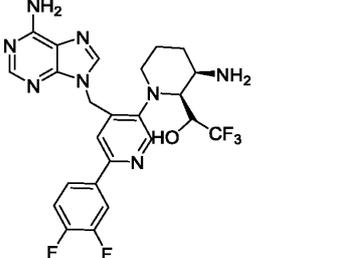
Примеры 307-310 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 306 и соответствующих промежуточных соединений.

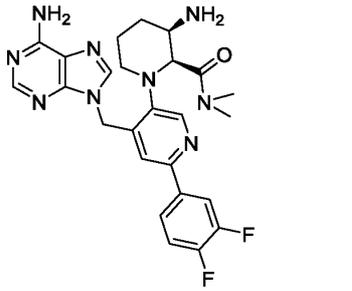
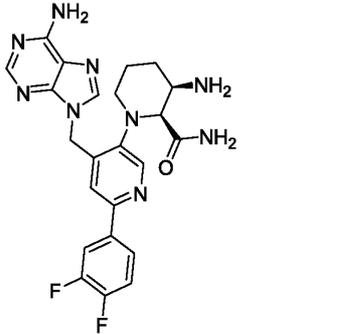
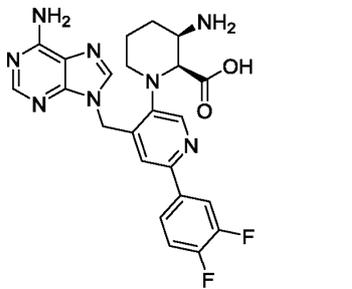
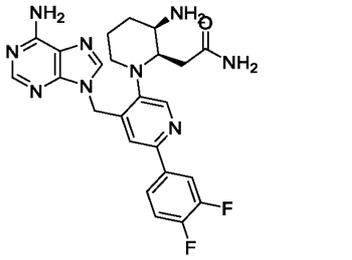
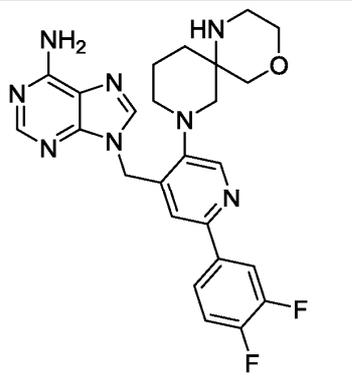
№ приме ра	Структура	НЯМР и МС
307		¹ НЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,47 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,14 (тт, J = 56,8 Гц, 4,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,08-3,06 (м, 2H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,52-2,38 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,09-1,02 (м, 1H), 0,91 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H] ⁺ = 497,3

308		$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,48 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,47 (к, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (шпр.с, 2H), 5,54 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 3,35-3,10 (м, 4H), 3,09-2,95 (м, 4H), 2,87-2,75 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 1H), 1,60-1,44 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2$.
309		$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,51 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,72 (ддд, J = 2,4 Гц, 8 Гц, 10 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 5,72-5,55 (м, 2H), 4,81-4,75 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,36-2,24 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,2$.
310		$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 5,80 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,37 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,28-3,24 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 1,95-1,72 (м, 4H), 1,60-1,45 (м, 1H), 0,95-0,81 (м, 2H), 0,61 (д, J = 6 Гц, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,1$.

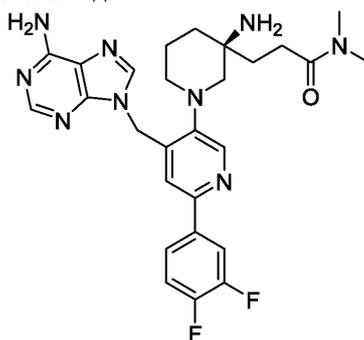
Примеры 311-321 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 47 и соответствующих промежуточных соединений.

№ примера	Структура	$^1\text{H ЯМР}$ и МС
311		$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,80 (ддд, J = 12,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (дт, J = 10,4, 8,4 Гц, 1H), 6,21 (т, J = 75,3 Гц, 1H), 5,72-5,50 (м, 2H), 3,99-3,85 (м, 2H), 3,54 (тд, J = 5,8, 3,1 Гц, 1H), 3,25 (дт, J = 6,7, 3,5 Гц, 1H), 3,00-2,84 (м, 2H), 1,76 (ддд, J = 15,8, 10,3, 5,7 Гц, 3H), 1,60-1,47 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2$.

312		^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,62 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 36,6$ Гц, 2H), 7,83 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,72 - 7,51 (м, 2H), 7,32 (дт, $J = 10,3, 8,5$ Гц, 1H), 5,79 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 3,72 - 3,45 (м, 2H), 3,43 - 3,31 (м, 2H), 3,00 - 2,71 (м, 2H), 1,87 - 1,75 (м, 2H), 1,73 - 1,43 (м, 2H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467,2$,
313		^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,60 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 44,6, 5,3$ Гц, 2H), 7,89 - 7,14 (м, 4H), 5,95 - 5,36 (м, 3H), 3,70 - 3,36 (м, 5H), 3,24 (с, 1H), 2,98 - 2,68 (м, 2H), 1,98 - 1,41 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,2$.
314		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,58 (д, $J = 17,0$ Гц, 2H), 8,27 (т, $J = 17,6$ Гц, 2H), 7,84 (ддд, $J = 11,9, 7,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 11,4, 4,7$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 1H), 5,79 - 5,61 (м, 1H), 5,52 (т, $J = 20,8$ Гц, 1H), 3,67 - 3,36 (м, 5H), 2,91 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,24 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 1,91 (дд, $J = 31,4, 16,3$ Гц, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,1$.
315		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,47 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 7,78 (ддд, $J = 12,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,58 (ддд, $J = 10,4, 5,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 5,74 (к, $J = 15,8$ Гц, 2H), 3,94 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,25 (к, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,75 (т, $J = 9,9$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,93 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 1,79 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 1,53 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,1$.
316		^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,59 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (ддд, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 - 7,34 (м, 1H), 7,37 - 7,17 (м, 2H), 5,78 - 5,44 (м, 2H), 4,59 (кд, $J = 8,4, 3,1$ Гц, 1H), 3,82 (дд, $J = 11,7, 3,4$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J = 4,9, 3,2$ Гц, 1H), 3,37 (дд, $J = 11,9, 6,3$ Гц, 1H), 3,03 (дт, $J = 11,8, 4,3$ Гц, 1H), 1,92 - 1,61 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,2$.

317		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 7,79 (ддд, J = 12,0, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,63 - 7,54 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (дт, J = 10,4, 8,4 Гц, 1H), 5,79 (дд, J = 99,4, 15,7 Гц, 2H), 4,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,27 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,20 - 3,09 (м, 3H), 2,95 (с, 16H), 2,80 (с, 5H), 2,01 - 1,88 (м, 1H), 1,82 (тд, J = 12,4, 3,8 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,52 - 1,40 (м, 1H).. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508,2$
318		^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,53 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,67 - 7,53 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (дт, J = 10,4, 8,4 Гц, 1H), 5,86 - 5,50 (м, 2H), 4,03 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,48 (п, J = 1,7 Гц, 1H), 3,13 (п, J = 1,6 Гц, 1H), 2,98 - 2,71 (м, 1H), 1,93 (с, 1H), 1,81 (с, 2H), 1,53 (с, 1H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,1$,
319		^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 8,57 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,89 - 7,71 (м, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,11 (шир. с, 1H), 5,59 - 5,33 (м, 2H), 3,71 (шир. д, J=2,9 Гц, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 2H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,85-1,70 м, 1H), 1,65-1,47 (м, 2H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,3$
320		^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,54 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,85 - 7,60 (м, 1H), 7,58 - 7,39 (м, 1H), 7,36 - 7,02 (м, 2H), 5,92 - 5,39 (м, 2H), 4,28 - 3,96 (м, 1H), 3,72 - 3,40 (м, 2H), 3,20 - 2,90 (м, 1H), 2,69 - 2,14 (м, 2H), 2,21 - 1,76 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,1$
321		^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 8,55 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,33 (шир.с, 2H), 5,54 (с, 2H), 3,85-3,50 (м, 3H), 3,49-3,37 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 3,10-2,70 (м, 5H), 1,85-1,48 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,2$.

Пример 322: (S)-3-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилпропанамид.



Пример 322 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 89 и соответствующего промежуточного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,50 (с, 1H), 8,24 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 7,73 (ддд, $J=12,3, 7,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,85-5,51 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,99 (д, $J=19,4$ Гц, 4H), 2,93 (с, 3H), 2,53 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,08-1,71 (м, 4H), 1,71-1,41 (м, 2H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,8, 536,8$.

Примеры 323-325 получали согласно процедурам, аналогичным получению примера 1 и соответствующих промежуточных соединений.

№ примера	Структура	НЯМР и МС
323		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ д 8,51 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,68 (ддд, $J=2,0, 8,0, 12,0$ Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,39 - 7,33 (м, 3H), 7,29 - 7,23 (м, 3H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,20 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,53 - 3,44 (м, 1H), 3,18 - 3,07 (м, 1H), 2,94 - 2,85 (м, 1H), 2,39 - 2,27 (м, 1H), 2,07 - 1,87 (м, 2H), 1,81 - 1,71 (м, 1H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,2$.
324		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1H), 8,23 (с, 0,4H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 0,6H), 7,94-7,83 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 1,6H), 7,58 (с, 0,4H), 7,40-7,28 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 5,34 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 0,6H), 3,36-3,34 (м, 0,4H), 2,29-1,72 (м, 4H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,1$.
325		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,29 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (ддд, $J = 12,3, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,27 (дт, $J = 10,4, 8,4$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,15 - 3,93 (м, 1H), 3,40 (кд, $J = 13,1, 6,0$ Гц, 2H), 2,53 - 2,23 (м, 3H), 2,04 - 1,80 (м, 1H) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,9$,

Биологические исследования.

Соединения по настоящему изобретению могут быть оценены в отношении их способности ингибировать NSD2 с использованием анализов, описанных ниже, а также других анализов, известных в данной области техники.

Ферментативный анализ NSD2 на основе ЖХ-МС/МС.

В этом анализе использовалась технология ЖХ-МС/МС для отслеживания выработки SAH в результате ферментативной реакции NSD2. Ферментативную реакцию проводили в белом планшете Proxi в сочетании с 384-луночным микропланшетом (Perkin Elmer). Реакционная смесь (10 мкл) состояла из

8 нМ NSD2 [1-1365], 1 мкМ SAM (USB, 10601) и 400 нМ нуклеосомы (очищенной из мышинной печени) в реакционном буфере (20 мМ трис-HCl, pH 8,0, 0,01% Tween 20, 10 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 1 мМ TCEP (pH 7,5)). После 90 мин. инкубации при комнатной температуре для остановки реакции добавляли 3 мкл гасящего раствора, содержащего 2,5% ТФУ с 320 нМ d4-SAH.

Для анализа ингибирования растворы соединений переносили в лунки с помощью Mosquito™ (TPP LabTech). Анализы ингибирования проводили путем предварительной инкубации различных концентраций ингибитора с 5 мкл реакционной смеси, содержащей 16 нМ NSD2 [1-1365] и 2 мкМ SAM (USB, 10601) в реакционном буфере. После 20 мин. предварительной инкубации для инициирования реакции добавляли 5 мкл раствора, содержащего 800 нМ нуклеосомы (очищенной из мышинной печени) в реакционном буфере. Реакцию останавливали с помощью 3 мкл гасящего раствора, содержащего 2,5% ТФУ с 320 нМ d4-SAH через 90 мин.

Выработку SAH в результате ферментативных анализов отслеживали с помощью ЖХ-МС/МС на тройном квадрупольном масс-спектрометре API 4000 с турбоионным распылителем (Applied Biosystem) в сочетании с UFLC от Prominence (Shimadzu). Жидкостную хроматографию выполняли на колонке ВЭЖХ Chromolith FastGradient (RP-18e, 25-2 мм, от Merck) при скорости потока 0,8 мл/мин. Колонка была подключена непосредственно к турбоионному электрораспылителю, работающему в режиме положительных ионов. Подвижная фаза А представляет собой 0,1% FA и 2% метанола в воде, а подвижная фаза В представляет собой 0,1% FA в ACN. Вводимый объем составлял 3 мкл, а автоматический пробоотборник поддерживался на уровне 4 градусов. Одновременно отслеживали SAH и d4-SAH. Данные были получены и обработаны с помощью программного обеспечения Analyst.

Для количественного определения образовавшегося SAH в качестве внутреннего стандарта (IS) добавляли d4-SAH. Ряд растворов SAH (Sigma, A9384) различной концентрации (1-500 нМ в реакционном буфере) смешивали с упомянутым выше гасящим раствором. Затем была проведена ЖХ-МС/МС на системе ЖХ/МС/МС API 4000 для обнаружения как SAH, так и d4-SAH. График зависимости площади пика SAH/площади пика IS от концентрации SAH использовали для получения коэффициента нормализации SAH. Выработка SAH в результате реальной ферментативной реакции была получена из стандартной кривой SAH. Нижний предел нашей системы для обнаружения SAH составляет около 1-2 нМ, а линейный диапазон может достигать 500 нМ.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению имеют IC₅₀ NSD2 <0,01 мкМ. В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению имеют IC₅₀ NSD2 от 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, как показано в таблице 2 ("+++"). В другом варианте соединения по изобретению имеют IC₅₀ NSD2 <1 мкМ. В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению имеют IC₅₀ NSD2 от 0,01 до 1 мкМ, как показано в таблице 2 ("++"). В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению имеют IC₅₀ NSD2 >1 мкМ, как показано в табл. 2 ("+").

Клеточный анализ с помощью FRET НЗК36me2 в линии KMS11-PAr Анализ с помощью резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) использовали для проверки способности соединения кандидата снижать клеточный уровень НЗК36me2 в клеточной линии множественной миеломы KMS11 (t(4;14)+) (Horizon Discovery Ltd.). Клетки поддерживают в среде RPMI1640 с 12,5% FBS и 50 ед./мл пенициллина-стрептомицина. Для обработки исследуемым соединением суспензию отдельных клеток готовили в Opti-MEM с добавлением В-27 и добавке N₂ (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048). За день до обработки клеток 5000 клеток KMS11 высевали в планшет для ТС, покрытый PDL (PerkinElmer #6007718), в конечном объеме 30 мкл/лунку.

Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в нужной концентрации в течение 48 ч. Неочищенный лизат гистонов экстрагировали с помощью 0,4 М HCl с последующей нейтрализацией 0,5 М двухосновным фосфатом натрия (Na₂HPO₄), pH ~12,5. Экстракт гистонов инкубировали с меченым Eu антителом против НЗК36me2 (abcam #ab 9049) и меченым d2 антителом против НЗ (abcam #ab1791) в течение 1 ч при комнатной температуре. Меченое Eu антитело против НЗ (CISBIO #64CUS000) использовали для контроля загрузки. Количество НЗК36me2 или общее количество НЗ измеряли по флуоресцентному сигналу на приборе Perkin Elmer Envision.

Клеточный анализ с помощью ИФА НЗК36me2 в линии CGTH-W-1 Анализ на основе ИФА (иммуноферментный анализ) использовали для проверки способности кандидатного соединения снижать клеточный уровень НЗК36me2 в клеточной линии карциномы щитовидной железы CGTH-W-1, несущей мутацию NSD2 E1099K с усилением функции. Клетки CGTH-W-1 (DSMZ) поддерживают в среде RPMI1640 с 10% FBS и 50 ед./мл пенициллина-стрептомицина. Для обработки исследуемым соединением суспензию отдельных клеток готовили в среде Opti-MEM с добавлением В-27 и добавки N₂ (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) для ИФА и в поддерживающей среде для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo (CTG).

За день до обработки клеток 500 клеток CGTH-W-1 высевали в 384-луночный планшет для ТС Greiner Cell Star (Greiner #781086) в конечном объеме 30 мкл/лунку.

Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в необходимой концентрации в течение 72 ч. Неочищенный лизат гистонов экстрагировали с помощью 0,4 М HCl с последующей нейтрализацией 0,5 М двухосновным фосфатом натрия (Na₂HPO₄), pH ~12,5. Равное количество лизата гистонов загружа-

ли в 384-луночный планшет Corning с высокой степенью связывания (Corning #3577, черный) для НЗК36me2 и в 384-луночный планшет Thermo Nunc с высокой степенью связывания (Thermo #460372, белый) для общего НЗ в качестве контроля загрузки.

Планшеты со связанными гистонами промывали и блокировали 5% BSA. НЗК36me2 и общий НЗ обнаруживали с помощью первичных антител (НЗК36me2 Abcam, #ab9049; общая сигнализация клеток НЗ, #4499L) и дополнительно выявляли с помощью вторичного антитела, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP), и субстрата ECL. Количество НЗК36me2 и общее количество НЗ измеряли с помощью хемилюминесценции на планшет-ридере. Жизнеспособность клеток контролировали на планшете с параллельным посевом с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega # G7573).

Клеточный анализ с помощью ИФА НЗК36me2 в линии KMS11-PAg Анализ на основе ИФА (иммуноферментный анализ) использовали для проверки способности кандидатного соединения снижать клеточный уровень НЗК36me2 в клеточной линии множественной миеломы KMS11 (t(4;14)+). Клетки KMS11 (Horizon Discovery Ltd.) поддерживают в среде RPMI1640 с 12,5% FBS и 50 ед./мл пенициллина-стрептомицина. Для обработки исследуемым соединением суспензию отдельных клеток готовили в среде Opti-MEM с добавлением В-27 и добавки N₂ (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) для ИФА и в поддерживающей среде для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo (CTG). За день до обработки клеток 1250 клеток KMS11 высевали в 384-луночный планшет для TC Greiner CellStar (Greiner #781086) в конечном объеме 30 мкл/лунку.

Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в необходимой концентрации в течение 72 ч. Неочищенный лизат гистонов экстрагировали с помощью 0,4 М HCl с последующей нейтрализацией 0,5 М двухосновным фосфатом натрия (Na₂HPO₄), pH ~12,5. Равное количество лизата гистонов загружали в 384-луночный планшет Corning с высокой степенью связывания (Corning #3577, черный) для НЗК36me2 и в 384-луночный планшет Thermo Nunc с высокой степенью связывания (Thermo #460372, белый) для общего НЗ.

Планшеты со связанными гистонами промывали и блокировали 5% BSA. НЗК36me2 и общий НЗ обнаруживали с помощью первичных антител (НЗК36me2 Abcam, #ab9049; общая сигнализация клеток НЗ, #4499L) и дополнительно выявляли с помощью вторичного антитела, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP), и субстрата ECL. Количество НЗК36me2 и общее количество НЗ измеряли с помощью хемилюминесценции на планшет-ридере. Жизнеспособность клеток контролировали на планшете с параллельным посевом с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega # G7573).

Клеточный анализ с помощью ИФА НЗК36me2 в линии CGTH-W-1 Анализ на основе ИФА (иммуноферментный анализ) использовали для проверки способности кандидатного соединения снижать клеточный уровень НЗК36me2 в клеточной линии карциномы щитовидной железы CGTH-W-1, несущей мутацию NSD2 E1099K с усилением функции. Клетки CGTH-W-1 (DSMZ) поддерживают в среде RPMI1640 с 10% FBS и 50 ед./мл пенициллина-стрептомицина. Для обработки исследуемым соединением суспензию отдельных клеток готовили в среде Opti-MEM с добавлением В-27 и добавки N₂ (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) для ИФА и в поддерживающей среде для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo (CTG). За день до обработки клеток 500 клеток CGTH-W-1 высевали в 384-луночный планшет для TC Greiner CellStar (Greiner #781086) в конечном объеме 30 мкл/лунку.

Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в необходимой концентрации в течение 72 ч. Неочищенный лизат гистонов экстрагировали с помощью 0,4 М HCl с последующей нейтрализацией 0,5 М двухосновным фосфатом натрия (Na₂HPO₄), pH ~12,5. Равное количество лизата гистонов загружали в 384-луночный планшет Corning с высокой степенью связывания (Corning #3577, черный) для НЗК36me2 и в 384-луночный планшет Thermo Nunc с высокой степенью связывания (Thermo #460372, белый) для общего НЗ в качестве контроля загрузки.

Планшеты со связанными гистонами промывали и блокировали 5% BSA. НЗК36me2 и общий НЗ обнаруживали с помощью первичных антител (НЗК36me2 Abcam, #ab9049; общая сигнализация клеток НЗ, #4499L) и дополнительно выявляли с помощью вторичного антитела, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP), и субстрата ECL. Количество НЗК36me2 и общее количество НЗ измеряли с помощью хемилюминесценции на планшет-ридере. Жизнеспособность клеток контролировали на планшете с параллельным посевом с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega #G7573).

Биохимическая активность NSD2 и клеточная активность НЗК36me2 соединений по настоящему изобретению в различных форматах анализа и клеточных линиях обобщены в табл. 2.

Таблица 2

№ прим		FRET относительно НЗК36ме2 в KMS11-Par (мкМ)	ИФА относительно НЗК36ме2 в CGTH-W-1 (мкМ)	ИФА относительно НЗК36ме2 в KMS11-Par (мкМ)	NSD2 IC ₅₀ (мкМ)
1	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	3,03	0,75	4,09	++
2	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	11,07	н/п	н/п	++
3	(3S,4R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ол	н/п	8,25	33,3	++
4	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	4,12	н/п	н/п	++
5	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	6,46	1,77	н/п	++
6	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	10,0	н/п	н/п	++
7	(R)-4-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-хлорбензонитрил	15,1	н/п	н/п	++
8	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	5,26	н/п	н/п	++
9	4-(5-((2S,3R)-3-амино-2-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2-фторбензонитрил	9,90	н/п	н/п	++
10	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	7,63	н/п	н/п	++
11	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-	11,2	н/п	н/п	++

	(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
12	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-хлорфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	12,2	н/п	н/п	++
13	4-(5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2-фторбензонитрил	20,7	н/п	н/п	++
14	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
15	9-((5-(3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	18,7	н/п	н/п	++
16	(R)-9-((5-(5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
17	9-((5-(3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	154	н/п	н/п	+
18	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил	н/п	н/п	н/п	+
19	(R)-1-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-7-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	3,90	н/п	н/п	++
20	(R)-9-((5-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	2,95	н/п	н/п	++
21	(R)-1-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	20,8	н/п	н/п	++
22	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,214	н/п	н/п	+++
23	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,160	н/п	н/п	+++
24	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-	0,451	н/п	н/п	+++

	фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
25	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,995	н/п	н/п	+++
26	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(5-хлор-2-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,248	н/п	0,375	+++
27	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-хлорфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,501	н/п	н/п	+++
28	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+++
29	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,225	н/п	н/п	+++
30	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,569	0,659	2,03	+++
31	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+++
32	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,270	0,196	0,728	+++
33	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,03	н/п	н/п	+++
34	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,03	н/п	н/п	+++
35	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,610	н/п	н/п	+++
36	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-	0,416	н/п	н/п	++

	ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
37	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,614	н/п	1,40	++
38	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,721	н/п	н/п	++
39	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	2,56	н/п	н/п	++
40	(R)-9-((5-(3-амино-3-((диформетоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,770	н/п	н/п	++
41	(R)-9-((5-(3-амино-3-((диформетоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,09		2,31	++
42	(R)-9-((5-(3-амино-3-((диформетоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,23	0,789	10,7	++
43	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,24	н/п	н/п	++
44	(R)-9-((5-(3-амино-3-((диформетоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,62	н/п	н/п	++
45	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	0,705	н/п	н/п	++
46	(R)-1-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	0,315	н/п	н/п	+++
47	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,18	0,377	1,54	++
48	(S)-1-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-	н/п	н/п	0,464	+++

	1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин				
49	(S)-1-((5-(3-амино-3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	12,7	+++
50	(S)-1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	0,895	+++
51	(S)-1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	1,53	+++
52	(S)-9-((5-(3-амино-3-(оксазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	1,20	0,541	1,32	+++
53	(S)-9-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	0,327	н/п	н/п	+++
54	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	0,450	н/п	0,780	+++
55	(S)-9-((5-(3-амино-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,910	+++
56	(S)-9-((5-(3-амино-3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,273	0,234	+++
57	(S)-1-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	0,610	+++
58	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота	2,64	н/п	н/п	+++
59	(S)-2-(3-амино-1-(4-((4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид	33,3	н/п	н/п	+++
60	9-((5-(3-амино-3-(2-	н/п	н/п	н/п	++

	метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин				
61	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	1,42	0,643	н/п	++
62	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид	н/п	н/п	н/п	++
63	(S)-1-((5-(3-амино-3-(оксазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	7,91	++
64	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-3-бромпропанамид	н/п	н/п	7,00	++
65	9-((5-((S)-3-амино-3-((R)-1-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	1,13	++
66	2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид	118	н/п	н/п	++
67	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-7-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид	4,25	н/п	н/п	++
68	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-7-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид	н/п	н/п	н/п	++
69	9-((5-(3-амино-3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	1,15	++
70	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид	9,44	н/п	н/п	++
71	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	0,849	н/п	н/п	++
72	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-1H-	250	н/п	н/п	++

	имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид				
73	метил (S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетат	н/п	н/п	н/п	++
74	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиразин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	4,22	++
75	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)бензил)-2-хлорацетамид	н/п	н/п	н/п	++
76	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)акриламид	н/п	н/п	2,12	++
77	2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил	н/п	н/п	н/п	+
78	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид	н/п	0,012	0,078	+++
79	метил (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат	0,473	н/п	н/п	+++
80	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид	4,95	н/п	н/п	+++
81	изопропил (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат	0,115	н/п	н/п	+++
82	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид	н/п	н/п	н/п	++
83	трет-бутил-(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат	0,956	н/п	н/п	++

84	(R)-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон	н/п	н/п	н/п	++
85	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-3-карбоксамид	н/п	2,08	6,49	++
86	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	н/п	8,69	33,3	++
87	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанон	н/п	1,60	6,42	++
88	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(2-метилпирролидин-1-ил)метанон	н/п	н/п	н/п	++
89	1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол	н/п	0,245	0,684	++
90	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол	н/п	0,239	0,432	+++
91	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-фтор(пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,121	0,890	+++
92	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол	н/п	2,11	4,89	+++
93	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-1-метоксизтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,39	3,21	3,97	++
94	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1-метоксизтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	3,04	1,09	1,20	++
95	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-1-	1,82	1,65	3,03	++

	метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
96	(Е)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-он О-метил-оксим	2,40	н/п	н/п	++
97	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	1,50	1,16	1,24	++
98	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-1-ол	н/п	1,50	6,26	++
99	9-((5-(3-амино-3-((R)-1-этоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	21,0	++
100	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(циклопентил)метанон	н/п	н/п	н/п	+++
101	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилбутан-1-он	н/п	0,040	0,034	+++
102	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилбутан-1-он	н/п	0,060	0,252	++
103	1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-циклопропилпропан-1-он	н/п	0,138	0,379	++
104	(R)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-1-он	н/п	0,026	0,060	++
105	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(циклобутил)метанон	н/п	0,067	0,140	++

106	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(3-метоксициклопентил)метанон	н/п	0,501	1,43	++
107	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(1-метилциклопропил)метанон	н/п	0,446	3,02	++
108	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанон	н/п	0,772	1,96	++
109	(R)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-он	н/п	2,092	2,729	++
110	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанон	н/п	1,359	6,340	++
111	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон	н/п	н/п	н/п	+
112	(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(3-метиловксетан-3-ил)метанон	н/п	н/п	н/п	+
113	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,145	0,753	++
114	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,443	1,94	++
115	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,088	0,927	+++
116	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-	н/п	0,168	1,35	+++

	пурин-9-ил)метил)-6-(4-(диформетокси)-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол				
117	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4,5-дифтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,067	1,32	+++
118	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)-5-метокси)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	+++
119	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(диформетокси)-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,228	1,49	+++
120	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(диформетил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	+++
121	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,683	2,61	+++
122	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,496	1,83	+++
123	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	1,49	7,85	+++
124	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,159	0,848	+++
125	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,775	3,95	+++
126	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-диметилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-	н/п	0,469	1,11	+++

	1-ол				
127	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,262	0,901	+++
128	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,060	0,693	+++
129	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-5-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	+++
130	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-циклогексилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,321	3,52	+++
131	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,142	0,887	+++
132	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,264	1,23	+++
133	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,177	1,61	++
134	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,601	0,830	++
135	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-фтор-6-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++

136	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(1,6-диметил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	8,80	++
137	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
138	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,132	1,57	++
139	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,669	2,84	++
140	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
141	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	1,15	7,70	++
142	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
143	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
144	4-(5-((R)-3-амино-3-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенол	н/п	2,58	10,4	++
145	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-циклогексилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,990	8,11	++
146	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-	н/п	0,723	5,04	++

	(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол				
147	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,044	2,49	++
148	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,671	2,16	++
149	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
150	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,307	1,67	++
151	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,8415	4,19	++
152	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,0687	1,77	++
153	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,217	5,08	++
154	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	2,93	9,11	++
155	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	1,17	16,4	++

156	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,041	0,574	+++
157	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,385	1,31	+++
158	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,100	0,802	+++
159	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,140	1,13	+++
160	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,035	0,434	+++
161	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,073	0,502	+++
162	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,086	0,440	+++
163	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,204	1,85	+++
164	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,130	1,06	+++
165	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,218	1,08	+++

166	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,432	8,51	+++
167	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,559	6,12	++
168	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,997	4,78	++
169	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,426	2,99	++
170	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,161	1,47	++
171	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,886	5,52	++
172	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	1,20	8,93	++
173	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	1,04	12,8	++
174	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	1,16	10,6	++
175	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или	н/п	0,534	11,3	++

176	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	н/п	0,953	8,97	++
177	9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,407	+++
178	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,230	н/п	+++
179	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,42	н/п	++
180	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-хлор-6'-фтор-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,459	5,49	++
181	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,56	1,98	++
182	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-циклопропилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,0975	0,142	+++
183	9-((5-((R)-3-амино-3-(6-((S)-1-фторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,159	0,455	++
184	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,592	н/п	++
185	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
186	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,967	н/п	++
187	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,383	0,815	++

188	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,01	1,91	+++
189	9-((5-(3-амино-3-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
190	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,258	0,687	+++
191	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,38	4,56	++
192	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,731	2,18	++
193	9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-(фторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,876	1,85	++
194	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,805	3,28	++
195	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиколинамид	н/п	4,92	н/п	++
196	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,637	2,69	++
197	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
198	(R)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,0177	0,041	+++
199	(R)-9-((5-(3-амино-3-(3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,846	+++
200	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-	н/п	0,18	0,33	+++

	2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
201	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,123	0,286	+++
202	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-этилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,264	+++
203	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,389	+++
204	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
205	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,632	+++
206	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-фторпиридин-4-ол	н/п	0,117	1,16	+++
207	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
208	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиколинонитрил	н/п	2,78	н/п	++
209	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,324	н/п	+++
210	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
211	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,387	н/п	+++
212	9-((5-((R)-3-амино-3-(6-((R)-1-	н/п	0,132	0,289	++

	фторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
213	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,258	0,387	+++
214	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторпиридин-3-ол	н/п	0,444	2,426	++
215	1-(6-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
216	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,88	2,57	++
217	(R)-6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиридин-2-ол	н/п	2,241	н/п	+++
218	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,1011	н/п	++
219	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-хлорпиридин-4-ол	н/п	0,407	3,45	+++
220	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
221	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,269	1,29	+++
222	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
223	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++

224	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-фтор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,348	1,71	+++
225	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,96	н/п	++
226	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(фторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,0668	0,169	+++
227	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,133	0,302	++
228	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,611	н/п	++
229	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,97	7,49	++
230	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,65	9,98	++
231	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-фтор-6'-метокси-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	2,15	7,44	++
232	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-метилпиридин 1-оксид	н/п	1,47	7,65	++
233	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,341	1,1	+++
234	1-(6-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол	н/п	1,62	5,99	++
235	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-	н/п	0,705	0,97	+++

	ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
236	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,39	6,30	++
237	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,825	2,02	++
238	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,588	1,341	+++
239	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-фторпиридин-3-ол	н/п	0,353	1,54	+++
240	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5',6'-дифтор-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,821	5,93	++
241	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	1,19	4,08	++
242	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	2,714	8,19	++
243	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-4'-фтор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,541	2,44	+++
244	5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5'-фтор-[2,3'-бипиридин]-6'-ол	н/п	12,5	33,3	++
245	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	2,15	++
246	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2-хлорпиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	16,7	++
247	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	33,3	++
248	(S)-9-((5-(3-амино-3-(3-фторпиридин-	н/п	н/п	2,88	++

	4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
249	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+++
250	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-этилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
251	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-этилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,440	1,52	++
252	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-этилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	7,25	++
253	9-((5-(3-амино-3-(пиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,357	н/п	++
254	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	1,54	++
255	9-((5-(3-амино-3-(пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,232	н/п	++
256	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-этилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	н/п	++
257	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,435	1,20	++
258	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,434	н/п	++
259	9-((5-(3-амино-3-(пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	3,54	++
260	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-	н/п	н/п	1,52	++

	1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин				
261	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	0,235	+++
262	1-((5-(3-амино-3-(6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	1,33	++
263	1-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	4,17	++
264	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	9,63	++
265	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(азетидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	н/п	+
266	1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	0,436	+++
267	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклобутилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	1,91	++
268	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклобутилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	н/п	++
269	(S)-9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	5,68	+++
270	1-((5-(3-амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	15,3	++
271	9-((5-(3-амино-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	33,3	+
272	(S)-3-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиридин-2(1H)-он	н/п	1,746	10,5	+++

273	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+++
274	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	5,54	+++
275	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+++
276	(R)-1-((5-(3-амино-3-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	н/п	++
277	1-((5-(3-амино-3-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	2,20	++
278	9-((5-(3-амино-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	0,475	+++
279	(R)-1-((5-(3-амино-3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	н/п	+++
280	1-((5-(3-амино-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин	н/п	н/п	1,49	+++
281	9-((5-(3-амино-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,826	н/п	++
282	9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	1,53	н/п	++
283	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,11	1,02	+++
284	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,1108	0,254	+++
285	(R)-2-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-	н/п	0,0437	0,885	+++

	пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторэтан-1-ол				
286	(R)-2-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторэтан-1-ол	н/п	0,0059	0,655	+++
287	9-((5-(3-амино-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
288	9-((5-((R)-3-амино-3-((2R,6S)-6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	2,39	5,72	++
289	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,492	2,67	+++
290	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,421	0,954	++
291	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(диформетил)-4,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	0,812	1,69	++
292	(R)-7-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	н/п	н/п	н/п	++
293	(S)-9-((5-(3-амино-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	1,3	3,21	++
294	9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторвинил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	н/п	н/п	9,44	++
295	9-((5-(3-амино-3-(1-фторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	2,332	н/п	1,86	++
296	(R)-9-((5-(3-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин	0,336	н/п	1,41	++
297	9-((5-(3-амино-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-	2,354	н/п	н/п	++

	ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
298	9-((5-(3-амино-3-((метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+
299	(S)-1-(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	н/п	1,155	9,83	++
300	9-((5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
301	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ол	н/п	н/п	н/п	++
302	(3R,4R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол	н/п	н/п	0,563	++
303	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	5,37	н/п	н/п	++
304	(S)-9-((5-(3-амино-3-этинилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	0,101	0,592	++
305	(R)-9-((5-(3-амино-3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	3,40	4,80	++
306	9-((5-(3R,5R)-3-амино-5-(фторметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	6,46	н/п	++
307	9-((5-((3S,5S)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+
308	9-((5-(3-амино-5-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	27,5	++
309	9-((5-((3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
310	9-((5-((2S,5R)-5-амино-2-	н/п	н/п	н/п	+

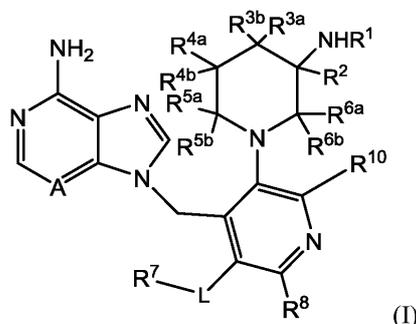
	метилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин				
311	9-((5-((2S,3R)-3-амино-2-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
312	((2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)метанол	н/п	н/п	н/п	++
313	9-((5-((2S,3R)-3-амино-2-((2,2-дифторэтокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	++
314	2-((2R,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)этан-1-ол	н/п	н/п	н/п	++
315	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид	н/п	н/п	н/п	+
316	(R)-1-((2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	н/п	н/п	н/п	+
317	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-2-карбоксамид	н/п	н/п	н/п	+
318	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-карбоксамид	н/п	н/п	н/п	+
319	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-карбоксамид	н/п	н/п	н/п	+
320	2-((2R,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)ацетамид	н/п	н/п	н/п	+
321	9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(4-окса-1,8-дiazаспиро[5.5]ундекан-8-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+
322	(S)-3-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-	н/п	н/п	>33,70	++

	ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилпропанамид				
323	9-((5-((2R,3R)-3-амино-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин	н/п	н/п	н/п	+
324	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-он	н/п	н/п	н/п	+
325	(R)-5-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-он	н/п	н/п	н/п	+

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу применения этой заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патентные и патентные заявки, цитируемые в данном документе во всех целях включены посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



- или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где А представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой водород или галоген; L представляет собой связь или C₁₋₄алкилен; R¹ представляет собой H; или R¹ и R² вместе с NH образуют 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, в качестве членов кольца; где указанный 5-8-членный гетероцикл не замещен или замещен оксо-заместителем; R² выбран из группы, состоящей из (i) водорода, -C₁₋₆алкила, -галогенC₁₋₆алкила, -гидроксиC₁₋₆алкилена, -гидроксигалогенC₁₋₆алкилена, -C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкилена, -галогенC₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкилена или -C₃₋₈циклоалкокси(C₁₋₆алкил); (ii) циано; -цианоC₁₋₆алкилена; -C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила; -C₂₋₆алкенила; -галогенC₂₋₆алкенила; -C₂₋₆алкинила; -C₁₋₄алкил-SOC₁₋₄алкила; -C₁₋₄алкил-SO₂C₁₋₄алкила; -SO₂R⁸ или -C(C₁₋₄алкил)=N-O(C₁₋₄алкил); (iii) -C₁₋₄алкилкарбонила; -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR¹⁰; или -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; где R¹¹ представляет собой C₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, каждый из которых независимо не замещен или замещен C₁₋₆алкилом или C₁₋₆алкокси; (iv) -(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR¹²R¹³, где R¹² представляет собой водород или C₁₋₆алкил; R¹³ представляет собой водород, -C₁₋₆алкил или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца; или R¹² и R¹³ вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца; где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено C₁₋₄алкилом; (v) 5-6-членного гетероциклC₀₋₆алкила или 5-6-членного гетероцикл(галогенC₁₋₄алкил), где каждый указанный гетероциклильный радикал содержит 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, и не замещен или замещен оксо; и (vi) 5-9-членного гетероарилC₀₋₆алкила или 5-9-членного гетероарил(галогенC₁₋₄алкил), где каждый указанный гетероарильный радикал содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, отдельно выбранных из азота, кислорода и серы, и не замещен или замещен -C₁₋₄алкилом, -галогенC₁₋₄алкилом,

-гидрокси C_{1-4} алкиленом, $-C_{1-4}$ алкокси, -галоген C_{1-4} алкокси, галогеном, гидрокси, циано, оксидо, -аминокарбонил C_{0-6} алкилом, $-C_{1-4}$ алкиламинокарбонил C_{0-6} алкилом, -ди C_{1-4} алкиламинокарбонил C_{0-6} алкилом или $-C_{3-7}$ циклоалкилом;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, -гидрокси C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, фенил, $-C(=O)-OR^{14}$ или $-(CR^aR^b)_8-C(=O)-NR^{15}R^{16}$; или

R^{3a} и R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} , R^{5a} и R^{5b} или R^{6a} и R^{6b} образуют оксо-заместитель;

R^7 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкокси, галоген или C_{1-4} алкил; или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, который не замещен или замещен галогеном;

R^8 представляет собой C_{3-8} циклоалкил(C_{0-6} алкил); 4-6-членный гетероцикл C_{0-6} алкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S в качестве членов кольца; фенил или 5-9-членный гетероарил C_{0-6} алкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S в качестве членов кольца; где R^8 не замещен или замещен 1-3 R;

R^{17} представляет собой галоген, гидрокси, циано, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, -галоген C_{1-6} алкокси, $-NR^aC(=O)CR^c=C(R^c)_2$ или $-(CR^aR^b)_t-NR^a-C(=O)-R^{18}$;

R^a , R^b , R^c , R^{10} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

R^{18} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил или $-C_{1-4}$ галогеналкил; и

p, q, r, s и t независимо равны 0-4.

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где A представляет собой N.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2 или энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^{3a} представляет собой водород или галоген; и R^{3b} представляет собой водород, галоген, -гидроксил, $-C_{1-6}$ алкокси или циано; или

R^{4a} представляет собой водород или галоген; и R^{4b} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкил или -галоген C_{1-6} алкил; или

R^{5a} представляет собой водород и R^{5b} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил; или

R^{5a} и R^{5b} вместе образуют оксо-заместитель.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3 или энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^{6a} представляет собой водород или галоген;

R^{6b} представляет собой водород, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен, -гидрокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, карбоксил, фенил или $-(CR^aR^b)_t-C(O)-NR^{15}R^{16}$;

R^a , R^b , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил; и

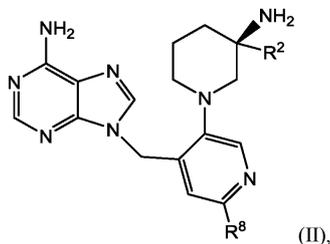
t равно 0-1; или

R^{6a} и R^{6b} вместе образуют оксо-заместитель.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-4 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^7 представляет собой H, $-C_{1-4}$ алкокси или галоген.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль; где R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} и R^7 представляют собой водород.

7. Соединение формулы (I) по п.1, причем указанное соединение представляет собой соединение формулы (II):



или его энантиомер, энантиомерная смесь, или фармацевтически приемлемая соль.

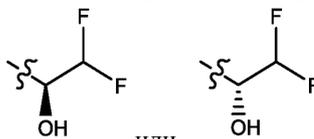
8. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, -гидрокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен или $-C_{3-8}$ циклоалкокси(C_{1-6} алкил).

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, -галоген C_{1-6} алкил, -гидрокси C_{1-6} алкилен, -гидроксигалоген C_{1-6} алкилен, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилен, -галоген C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкилен или $-C_{3-8}$ циклоалкокси(C_{1-6} алкил).

10. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой водород; 2,2-дифторэтил; 2-метил-пропан-1-олил; этан-1-олил; 2,2-дифторэтан-1-олил; 2-фторэтан-1-олил; 2,2,2-трифторэтан-1-олил; дифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси.

11. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 представляет собой 2,2-дифторэтил; 2-метил-пропан-1-олил; этан-1-олил; 2,2-дифторэтан-1-олил; 2-фторэтан-1-олил; 2,2,2-трифторэтан-1-олил; дифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси.

12. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически



ски приемлемая соль; где R^2 представляет собой

13. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^2 представляет собой $-C_{1-4}$ алкилкарбонил;

$-(CR^aR^b)_p-C(O)-OR^{10}$, где R^{10} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

$-C(O)-(CR^aR^b)_q-R^{11}$, где R^{11} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероциклический, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, каждый из которых независимо не замещен или замещен

$-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкокси; или

$-(CR^aR^b)_r-C(O)-NR^{12}R^{13}$; где

R^{12} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

R^{13} представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца; или

R^{12} и R^{13} вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, отдельно выбранных из N, O и S в качестве членов кольца; где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено $-C_{1-4}$ алкилом; и

R^a , R^b и R^{11} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил; и

p, q и r независимо равны 0-2.

14. Соединение по любому из пп.1-7 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^2 выбран из группы:

пиридин-2-ил, (пиридин-2-ил)метил или (пиридин-2-ил)этил, где указанный пиридин-2-ил независимо не замещен или замещен 1-2 из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила, гидроксила, $-$ гидрокси C_{1-4} алкилена, циано, $-C_{1-4}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси C_{1-6} алкилена, $-$ галоген C_{1-4} алкокси, галогена или $-C_{3-7}$ циклоалкила;

тиазол-4-ил, тиазол-2-илметил, оксазол-2-ил, оксазол-2-илметил, пиридазин-3-ил, пиридазин-3-илметил, пиримидин-2-ил, пиримидин-2-илметил, пиримидин-4-ил, пиримидин-4-илметил, каждый из которых независимо не замещен или замещен $-C_{1-4}$ алкилом или галогеном;

1H-пиразол-3-ил, (1H-пиразол-3-ил)метил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, (1,2,3-триазол-4-ил), изоксазол-3-ил, каждый из которых независимо не замещен или замещен $-C_{1-4}$ алкилом, галогеном или $-C_{3-7}$ циклоалкилом;

1,4-диоксан-2-ил;

2-пиридон-ил; и

2-пиридин-1-оксид.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой циклопропил; циклобутил; циклогексил или азетидинил.

16. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ил; 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил; бензо[d][1,3]диоксол-5-ил; имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил или пироло[1,5-a]пиридин-6-ил.

17. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R^8 представляет собой пиридил, незамещенный или замещенный 1-2 галогенами, $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкокси; 1H-индазол-5-ил, незамещенный или замещенный 1-2 галогенами или $-C_{1-6}$ алкилом; или 1H-бензо[d]-имидазол-6-ил, незамещенный или замещенный $-C_{1-6}$ алкилом.

18. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где

R^8 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{17} ;

R^{17} представляет собой галоген, гидроксильный, циано, $-C_{1-6}$ алкил, $-$ галоген C_{1-6} алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, $-$ галоген C_{1-6} алкокси, $-NR^dC(O)CR^d=C(R^d)_2$ или $-(CR^aR^b)_rNR^d-C(O)-R^{18}$;

R^a , R^b и R^d независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил;

R¹⁸ представляет собой C₁₋₄галогеналкил; и
t равно 0-1.

19. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R⁸ представляет собой фенил, замещенный 1-3 R¹⁷; и R¹⁷ представляет собой галоген, гидроксильную группу, -C₁₋₆алкил, -галогенC₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси или -галогенC₁₋₆алкокси.

20. Соединение по любому из пп.1-14 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где R⁸ представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарилC₀₋₆алкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где R⁸ замещен 1-3 R¹⁷.

21. Соединение по п.1 или его энантиомер, энантиомерная смесь или фармацевтически приемлемая соль; где указанное соединение выбрано из соединений, представленных в следующей таблице, или его фармацевтически приемлемая соль:

№ прим.	Химическое название
1	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
2	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
3	(3S,4R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ол
4	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
5	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
6	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
7	(R)-4-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-хлорбензонитрил
8	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
9	4-(5-((2S,3R)-3-амино-2-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2-фторбензонитрил
10	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
11	(R)-9-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин

12	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-хлорфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
13	4-(5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2-фторбензонитрил
14	9-((5-((3S,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
15	9-((5-(3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
16	(R)-9-((5-(5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
17	9-((5-(3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
18	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил
19	(R)-1-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-7-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
20	(R)-9-((5-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
21	(R)-1-((5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
22	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
23	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
24	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
25	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
26	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(5-хлор-2-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
27	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-хлорфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
28	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
29	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
30	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
31	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
32	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
33	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
34	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-

	дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
35	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
36	(R)-9-((5-(3-амино-3-(циклобутуксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
37	(R)-9-((5-(3-амино-3-(изопропоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
38	(R)-9-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
39	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
40	(R)-9-((5-(3-амино-3-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
41	(R)-9-((5-(3-амино-3-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
42	(R)-9-((5-(3-амино-3-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
43	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
44	(R)-9-((5-(3-амино-3-((дифторметокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
45	(R)-9-((5-(3-амино-3-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
46	(R)-1-((5-(3-амино-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
47	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
48	(S)-1-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
49	(S)-1-((5-(3-амино-3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
50	(S)-1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
51	(S)-1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
52	(S)-9-((5-(3-амино-3-(оксазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
53	(S)-9-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
54	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
55	(S)-9-((5-(3-амино-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
56	(S)-9-((5-(3-амино-3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин

57	(S)-1-((5-(3-амино-3-(тиазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
58	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота
59	(S)-2-(3-амино-1-(4-((4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид
60	9-((5-(3-амино-3-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
61	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
62	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид
63	(S)-1-((5-(3-амино-3-(оксазол-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
64	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-3-бромпропанамид
65	9-((5-((S)-3-амино-3-((R)-1-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
66	2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид
67	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-7-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид
68	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-7-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид
69	9-((5-(3-амино-3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
70	(S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид
71	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
72	2-(3-амино-1-(4-((4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилацетамид
73	метил (S)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетат
74	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиразин-2-илметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
75	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)бензил)-2-хлорацетамид
76	N-(4-(5-(3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)акриламид
77	2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил
78	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-

	фторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид
79	метил (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат
80	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид
81	изопропил (R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат
82	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид
83	трет-бутил-(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат
84	(R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон
85	3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-3-карбоксамид
86	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон
87	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанон
88	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(2-метилпирролидин-1-ил)метанон
89	1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,3-диметилбутан-1-он
90	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол
91	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-фтор(пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
92	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол
93	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
94	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
95	9-((5-((R)-3-амино-3-((S)-1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
96	(E)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-он O-метил-оксим
97	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
98	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-1-ол

99	9-((5-(3-амино-3-((R)-1-этоксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
100	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(циклопентил)метанон
101	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилбутан-1-он
102	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилбутан-1-он
103	1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-циклопропилпропан-1-он
104	(R)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-метилпропан-1-он
105	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(циклобутил)метанон
106	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(3-метоксициклопентил)метанон
107	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(1-метилциклопропил)метанон
108	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон
109	(R)-1-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
110	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон
111	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
112	(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанон
113	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
114	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
115	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
116	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол

117	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4,5-дифтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
118	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)-5-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
119	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
120	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
121	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
122	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
123	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
124	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
125	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
126	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-диметилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
127	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
128	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
129	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-5-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
130	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-циклогексилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
131	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
132	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
133	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
134	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
135	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-фтор-6-(2-

	фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
136	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(1,6-диметил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
137	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
138	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
139	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
140	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметил)-2-метилфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
141	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
142	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
143	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
144	4-(5-((R)-3-амино-3-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенол
145	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-циклогексилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
146	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
147	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
148	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
149	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
150	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-(дифторметокси)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
151	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
152	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол

153	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-дифторметокси)-2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
154	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
155	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
156	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
157	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
158	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
159	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
160	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
161	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
162	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
163	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
164	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
165	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол

166	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
167	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
168	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
169	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-хлор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
170	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
171	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
172	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
173	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
174	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
175	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол; или
176	(R)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол
177	9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
178	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
179	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
180	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-хлор-6'-фтор-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
181	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-фтор-

	4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
182	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-циклопропилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
183	9-((5-((R)-3-амино-3-(6-((S)-1-фторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
184	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диформетокси)фенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
185	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
186	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
187	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
188	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
189	9-((5-(3-амино-3-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
190	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
191	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
192	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
193	9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-(форметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
194	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-хлор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
195	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиколинамид
196	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-фтор-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
197	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
198	(R)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
199	(R)-9-((5-(3-амино-3-(3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
200	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
201	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
202	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-этилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
203	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
204	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-

	циклопропилпиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
205	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
206	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-фторпиридин-4-ол
207	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
208	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиколинонитрил
209	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-(диформетокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
210	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
211	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
212	9-((5-((R)-3-амино-3-(6-((R)-1-фторэтил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
213	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
214	6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторпиридин-3-ол
215	1-(6-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол
216	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
217	(R)-6-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиридин-2-ол
218	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(диформетил)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
219	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-хлорпиридин-4-ол
220	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
221	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
222	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
223	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
224	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-фтор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
225	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1-метил-1H-индазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
226	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(форметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин

227	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
228	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
229	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-6'-метил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
230	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
231	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5'-фтор-6'-метокси-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
232	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-метилпиридин 1-оксид
233	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
234	1-(6-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол
235	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
236	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
237	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
238	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
239	(R)-2-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-6-фторпиридин-3-ол
240	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5',6'-дифтор-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
241	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
242	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
243	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-4'-фтор-5'-метокси-[2,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
244	5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5'-фтор-[2,3'-бипиридин]-6'-ол
245	(S)-9-((5-(3-амино-3-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
246	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2-хлорпиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
247	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
248	(S)-9-((5-(3-амино-3-(3-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
249	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-

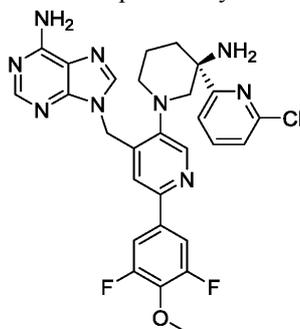
	дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
250	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-этилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
251	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-этилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
252	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-этилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
253	9-((5-(3-амино-3-(пиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
254	9-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
255	9-((5-(3-амино-3-(пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
256	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-этилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
257	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
258	(R)-9-((5-(3-амино-3-(6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
259	9-((5-(3-амино-3-(пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
260	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
261	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
262	1-((5-(3-амино-3-(6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
263	1-((5-(3-амино-3-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
264	(R)-1-((5-(3-амино-3-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
265	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(азетидин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
266	1-((5-(3-амино-3-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
267	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклобутилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
268	1-((5-(3-амино-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклобутилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
269	(S)-9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
270	1-((5-(3-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
271	9-((5-(3-амино-3-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин

272	(S)-3-(3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пиридин-2(1Н)-он
273	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-(диформетил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
274	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
275	(R)-9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
276	(R)-1-((5-(3-амино-3-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
277	1-((5-(3-амино-3-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
278	9-((5-(3-амино-3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
279	(R)-1-((5-(3-амино-3-(1-(диформетил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
280	1-((5-(3-амино-3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин
281	9-((5-(3-амино-3-(2-хлортиазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
282	9-((5-(3-амино-3-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
283	(R)-9-((5-(3-амино-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
284	(R)-9-((5-(3-амино-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
285	(R)-2-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторэтан-1-ол
286	(R)-2-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2-фторэтан-1-ол
287	9-((5-(3-амино-3-(1,2-дифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
288	9-((5-((R)-3-амино-3-((2R,6S)-6-метил-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
289	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
290	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
291	9-((5-((R)-3-амино-3-((R)-1,4-диоксан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(диформетил)-4,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
292	(R)-7-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-он
293	(S)-9-((5-(3-амино-3-(1,1-дифторпроп-1-ен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин

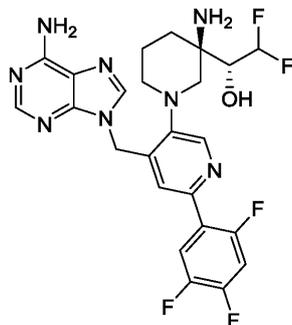
294	9-((5-(3-амино-3-(2,2-дифторвинил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
295	9-((5-(3-амино-3-(1-фторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
296	(R)-9-((5-(3-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
297	9-((5-(3-амино-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
298	9-((5-(3-амино-3-((метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
299	(S)-1-((R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол
300	9-((5-(3-амино-3-(1,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
301	3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ол
302	(3R,4R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол
303	(S)-9-((5-(3-амино-3-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
304	(S)-9-((5-(3-амино-3-этинилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
305	(R)-9-((5-(3-амино-3-(диформетил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
306	9-((5-((3R,5R)-3-амино-5-(форметил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
307	9-((5-((3S,5S)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
308	9-((5-(3-амино-5-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
309	9-((5-((3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
310	9-((5-((2S,5R)-5-амино-2-метилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
311	9-((5-((2S,3R)-3-амино-2-((диформетокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
312	((2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)метанол
313	9-((5-((2S,3R)-3-амино-2-((2,2-дифторэтокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9Н-пурин-6-амин
314	2-((2R,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)этан-1-ол
315	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид
316	(R)-1-((2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол

317	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-2-карбоксамид
318	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-карбоксамид
319	(2S,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-карбоксамид
320	2-((2R,3R)-3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)ацетамид
321	9-((2-(3,4-дифторфенил)-5-(4-окса-1,8-дiazаспиро[5.5]ундекан-8-ил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
322	(S)-3-(3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилпропанамид
323	9-((5-((2R,3R)-3-амино-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-(3,4-дифторфенил)пиридин-4-ил)метил)-9H-пурин-6-амин
324	3-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-он
325	(R)-5-амино-1-(4-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиперидин-2-он

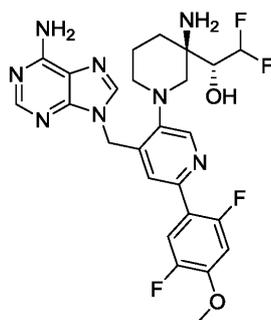
22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет следующую формулу или его фармацевтически приемлемую соль:



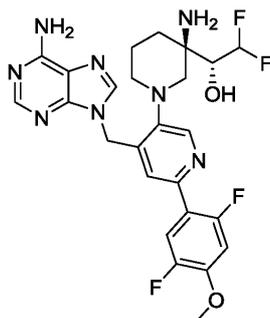
23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет следующую формулу или его фармацевтически приемлемую соль:



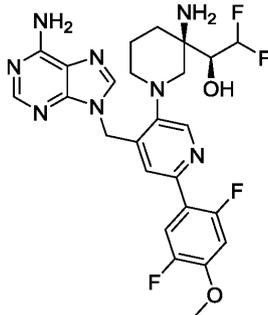
24. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет следующую формулу или его фармацевтически приемлемую соль:



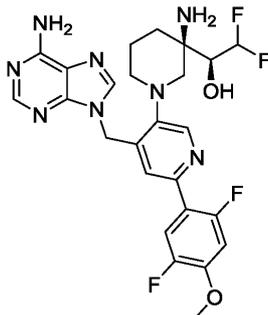
25. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет следующую формулу:



26. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет следующую формулу или его фармацевтически приемлемую соль:



27. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет следующую формулу:



28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.24 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.25 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.27 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

35. Применение соединения по любому из пп.1-24 и 26 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п.25 или 27 для лечения заболевания или состояния, опосредованного ядерным белком 2, содержащим SET-домен (NSD2), выбранного из солидных опухолей, лейкоза, миеломы, лимфомы и гипертензии.

36. Применение по п.35, в котором указанное заболевание или состояние, опосредованное NSD2, представляет собой рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи, рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, гепатоцеллюлярную карциному, рак головы и шеи, опухоль оболочки периферических нервов, остеосаркому, множественную миелому, нейробластому, лейкоз, неходжкинскую лимфому или легочную артериальную гипертензию.

37. Применение по п.35, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой миелому.

38. Применение по п.35, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой множественную миелому.

39. Применение соединения по любому из пп.1-24 и 26 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п.25 или п.27 для лечения заболевания или состояния, опосредованного NSD2, выбранного из острого лимфобластного лейкоза, плоскоклеточной карциномы кожи или мантийноклеточной лимфомы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
