

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292814 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.12

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.16

(51) Int. Cl. *C07D 413/04* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 31/541* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)

---

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 10-2021-0063733

(32) 2021.05.17

(33) KR

(86) PCT/KR2022/006994

(87) WO 2022/245085 2022.11.24

(71) Заявитель:  
ВОРОНОЙ ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:

Ли Юн Хо, Хван Сон А, Шим Ин Соб,  
Чон Хён Хо, До Ву Ми, Рю Хи Сун,  
Сон Джон Бом, Ким Нам Ду, Ким Сун  
Хван, Джон Хон Рюл, Ли Ён Ли (KR)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к гетероарильному производному и его применению. Гетероарильное производное согласно настоящему изобретению проявляет высокую ингибирующую активность в отношении EGFR и/или HER2, и, таким образом, может быть использовано в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2.

A1

202292814

202292814

A1

## ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### 【Область техники】

Настоящее изобретение относится к гетероарильному производному и его медицинскому применению. В частности, настоящее изобретение относится к гетероарильному производному, обладающему ингибирующей активностью в отношении рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2).

### 【Уровень техники】

Протеинкиназы участвуют в сигнальных путях и выступают в качестве молекулярных переключателей, при этом в клетке должна осуществляться плавная регуляция перехода между активной и неактивной формой целевого белка при воздействии киназы. Если наблюдается аномальная регуляция перехода между активной и неактивной формой, происходит чрезмерная активация или деактивация внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к неконтролируемому делению и пролиферации клеток. В частности, аномальная активация при мутации, амплификации и/или сверхэкспрессии генов протеинкиназы приводит к развитию и прогрессированию различных опухолей или играет решающую роль в возникновении различных заболеваний, таких как воспалительные заболевания, дегенеративные заболевания головного мозга и аутоиммунные заболевания и тому подобное.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецепторная тирозинкиназа семейства ErbB, демонстрирует аномальную активность во многих эпителиальных опухолях, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, глиому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, колоректальный рак, аденокарциному прямой кишки, рак головы и шеи, рак желудка и предстательной железы. Известно, что активация тирозинкиназы EGFR вызывает непрерывную пролиферацию клеток, инвазию в окружающие ткани, отдаленное метастазирование и ангиогенез и повышает выживаемость клеток.

Кроме того, установлено, что мутации EGFR, EGFR Del19 или EGFR L858R, являются основной причиной немелкоклеточного рака легкого и рака головы и шеи. С учетом указанных мутаций были разработаны препараты Иресса и Тарцева, которые являются терапевтическими агентами, в настоящее время широко используемыми в клинической практике. Однако опыт применения этих препаратов показал, что у пациентов наблюдалась приобретенная устойчивость, вызывающая вторичные мутации EGFR, в зависимости от структуры препарата, при этом было установлено, что это является реальной основной причиной резистентности к препарату. При использовании ингибиторов EGFR первого поколения в течение периода времени, в среднем составляющего около 10 месяцев, наблюдается приобретенная устойчивость, называемая мутацией T790M, наблюдаемой в «привратнике» киназы EGFR, поэтому ингибиторы EGFR первого поколения не являются эффективными. Другими словами, происходит двойная мутация EGFR Del19/T790M или EGFR L858R/T790M, которая не позволяет имеющимся терапевтическим агентам проявлять терапевтическую эффективность. Поэтому был разработан целевой препарат третьего поколения EGFR-ТКИ осимертиниб, который проявляет высокую реакционную способность в отношении лекарственной устойчивости, вызванной мутацией EGFR T790M. Но по имеющимся сведениям этот препарат также вызывает лекарственную устойчивость (Niederst MJ. et al., Clin Cancer Res, 2015, 17(21): 3924–3933). В качестве одного из основных механизмов лекарственной устойчивости для осимертиниба была предложена мутация EGFR C797S. При этом сообщалось, что около 40% пациентов в клинических исследованиях имеют мутацию EGFR C797S (Thress KS. et al., Nature Medicine, 2015, 21:560-562). Таким образом, мутации EGFR Del19/C797S (EGFR DC) или EGFR L858R/C797S (EGFR LC) могут являться основными мишенями.

Кроме того, потенциальными мишенями могут быть L861Q, G719A, S768I, L718Q, G724S или тому подобное, экспрессирующие редкие (или нечасто встречающиеся) и лекарственно-устойчивые мутации EGFR.

Между тем, HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа; также именуемый ErbB2), который представляет собой рецепторную тирозинкиназу семейства ErbB, образует гомодимеры или гетеродимеры с другими рецепторами EGFR, HER1 (EGFR, ErbB1), HER3 (ErbB3) или HER4 (ErbB4) и активируется при аутофосфорилировании во внутриклеточных остатках тирозина, что играет важную роль в пролиферации, дифференцировании и выживании нормальных клеток и раковых клеток (Di Fiore PP. et al., Science. 1987, 237(481): 178-182). Известно, что HER2 чрезмерно экспрессируется при нескольких карциномах, таких как рак молочной железы, желудка и яичников (Hardwick RH. et al., Eur. J Surg Oncol. 1997, 23(1): 30-35; Korkaya H. et al., Oncogene. 2008, 27(47): 6120-6130;).

Как указано выше, наблюдается растущая неудовлетворенная потребность в новом соединении, которое может подходить для применения для лечения заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, путем регулирования активности EGFR (в частности, мутаций C797S, таких как EGFR Del19/C797S и EGFR L858R/C797S, редких мутаций EGFR, мутаций, вызывающих лекарственную устойчивость и тому подобное) и/или HER2.

#### **【Описание】**

#### **【Техническая задача】**

Задачей настоящего изобретения является получение гетероарильного производного, имеющего новую структуру, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения гетероарильного производного.

Еще одной задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтического применения гетероарильного производного, и, в частности, фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, содержащей гетероарильное производное, в качестве активного ингредиента, применение соединения для лечения или профилактики заболеваний,

связанных с EGFR и/или HER2, или способа лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, включающего введение соединения.

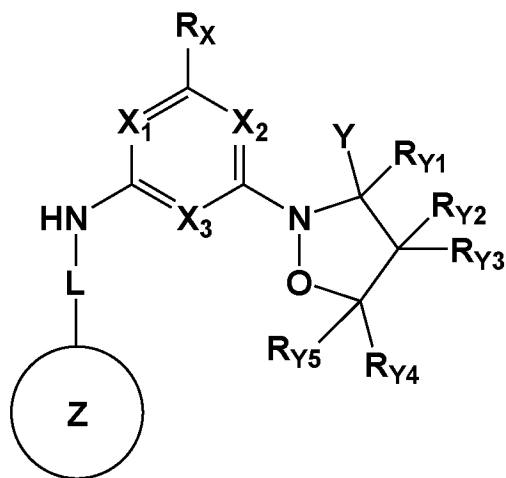
**【Техническое решение】**

Для достижения вышеописанных целей авторы настоящего изобретения предприняли усилия по проведению исследований и обнаружили, что указанные гетероарильные производные, представленные химической формулой 1, ингибируют пролиферацию активированных EGFR и/или HER2 клеток, и подготовили настоящее описание.

**Гетероарильное производное**

В настоящем изобретении предложены соединение, представленное указанной химической формулой 1, его оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая формула 1]



где в химической формуле 1:

X<sub>1</sub> - X<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой CH или N;

R<sub>X</sub> представляет собой -H, -C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> аминоалкил, -NH<sub>2</sub>, -NH(-C<sub>1-6</sub> алкил) или -N(-C<sub>1-6</sub> алкил)(-C<sub>1-6</sub> алкил);

Y представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидроарил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один H из -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арильного, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидроарильного, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарильного или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> аминоалкилом, -C<sub>1-</sub>

6гидроксиалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $O-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-(C=O)NR_1R_2$ ,  $-(C=O)OR_3$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-OR_6$ , -галогеном,  $=O$ , циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, и по меньшей мере один Н гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом или -галогеном;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_1 - R_3$  каждый независимо представляет собой -Н,  $-C_{1-6}$  алкил или циклоалкил;

$R_4$  и  $R_5$  каждый независимо представляет собой -Н или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R_6$  представляет собой -Н,  $-C_{1-6}$  алкил или фенил, в котором по меньшей мере один

10 Н фенильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом или галогеном;

$R_{Y1} - R_{Y5}$  каждый независимо представляет собой -Н или  $-C_{1-6}$  алкил, или  $R_{Y2}$  и  $R_{Y3}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила,  $R_{Y4}$  и  $R_{Y5}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила, и  $R_{Y3}$  и  $R_{Y4}$  могут быть соединены друг с другом с образованием арила или гетероарила;

L представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-$  или отсутствие заместителя;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидроарил, гидрогетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, в котором по меньшей мере один атом Н арильного, гетероарильного, гидроарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  цианоалкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксиалкилом,  $-C_{1-6}$  аминокалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-S-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=N-O-C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкилом})$ ,  $=O$ , -галогеном или  $Z_1$ , или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидроарильного,

гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один атом Н конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-O-C_{1-6}$  алкилом, -галогеном или  $Z_1$ ;

5           каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -Н,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  аминоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-(C=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-(C=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;

$Z_1$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил,  $-NH-$   
 10 гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или  $-NH-$  гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом Н гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного, гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного, -  
 15  $(C=O)$  -гетероциклоалкильного,  $-NH-$ гетероциклоалкильного, арильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $NH-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом),  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом, =O,  $-NR_9R_{10}$ , -галогеном, циклоалкилом или  
 20  $Z_2$ ;

$R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо представляет собой -Н или  $-C_{1-6}$  алкил;

$Z_2$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил,  $-NH-$ гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$   
 25 алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или  $-NH-$ гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом Н гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного,

гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$  - гетероциклоалкильного,  $-NH$ -гетероциклоалкильного, арильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксилалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил-  
 5  $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , циклоалкилом или  $Z_3$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$Z_3$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или  $-NH$ -гетероциклоалкил, в котором гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил  $-C_{1-6}$  алкил-  
 10 гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или  $-NH$ -гетероциклоалкил, который содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из  $N$ ,  $O$ ,  $P$ ,  $P(=O)$  и  $S$ , и по меньшей мере один атом  $H$  гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного, гетероспироалкильного  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкильного или  $-NH$ -гетероциклоалкильного кольца может быть  
 15 замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или циклоалкилом.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения указанное выше соединение, представленное химической формулой 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующий объем:

$X_1 - X_3$  каждый независимо представляет собой  $CH$  или  $N$ ;

20  $R_x$  представляет собой  $-H$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(-C_{1-6}$  алкил) или  $-N(-C_{1-6}$  алкил)( $-C_{1-6}$  алкил);

$Y$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил,  $-(CH_2)_n$  арил,  $-(CH_2)_n$  гетероарил или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один атом  $H$  из  $-(CH_2)_n$  арильного,  $-(CH_2)_n$  гетероарильного или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-(C=O)NR_1R_2$ ,  $-$   
 25  $(C=O)OR_3$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-OR_6$ , -галогеном,  $=O$ , гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, а по меньшей мере один  $H$  гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен -галогеном;



$n$  равно 0, 1 или 2;

$R_1 - R_3$  каждый независимо представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил или циклоалкил;

$R_4$  и  $R_5$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R_6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил или фенил, при этом по меньшей мере один атом

5 Н фенильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом или галогеном;

$R_{Y1} - R_{Y5}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил, или  $R_{Y2}$  и  $R_{Y3}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила, и  $R_{Y3}$  и  $R_{Y4}$  могут быть соединены друг с другом с образованием арила;

10 L представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-$  или отсутствие заместителя;

$m$  равно 0, 1 или 2;

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидрогетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, при этом по меньшей мере один атом Н арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца может быть

15 замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  цианоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом, -CN,  $-NR_7R_8$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом, -

20  $C(=N-O-C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом), =O, -галогеном или  $Z_1$ , или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один атом Н конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или  $Z_1$ ;

каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил-NH- $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил-N( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-(C=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-(C=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;

25  $Z_1$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил, -NH-

гетероциклоалкил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробифициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или  $-NH-$  гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом H гетероциклоалкильного, гетеробифициклоалкильного, гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкильного,  $-NH-$ гетероциклоалкильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_9R_{10}$ , -галогеном, циклоалкилом или  $Z_2$ ;

10  $R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$Z_2$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробифициклоалкил или  $-NH-$  гетероциклоалкил, при этом гетероциклоалкил, гетеробифициклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом H гетероциклоалкильного, гетеробифициклоалкильного или  $-NH-$ гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксипалкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , циклоалкилом или  $Z_3$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

20  $Z_3$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробифициклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил, при этом гетероциклоалкил, гетеробифициклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом H гетероциклоалкильного, гетеробифициклоалкильного или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или циклоалкилом.

25 В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения указанное выше соединение, представленное химической формулой 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующий объем:

$X_1$  представляет собой N;

$X_2$  и  $X_3$  каждый независимо представляет собой CH или N; и

$R_X$  представляет собой -H, -NH<sub>2</sub> или -NH(-C<sub>1-6</sub> алкил).

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения указанное выше  
5 соединение, представленное химической формулой 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующий объем:

Y представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один атом Н из -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арильного, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарильного или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub>  
10 алкилом, -C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, -C<sub>1-6</sub> алкинилом, -CN, -(C=O) NH-циклоалкилом, -(C=O)O-C<sub>1-6</sub> алкилом, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)(C<sub>1-6</sub> алкилом), -O(C<sub>1-6</sub> алкилом), -О-фенилом, -галогеном, =O, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, причем по меньшей мере один атом Н гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен -галогеном;

n равно 0 или 1; и

15 каждый из R<sub>Y1</sub> - R<sub>Y5</sub> независимо представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub> алкил, или R<sub>Y2</sub> и R<sub>Y3</sub> могут быть соединены друг с другом с образованием 3-6-членного циклоалкила, и R<sub>Y3</sub> и R<sub>Y4</sub> могут быть соединены друг с другом с образованием фенила.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения указанное выше  
20 соединение, представленное химической формулой 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующий объем:

L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(=O)- или отсутствие заместителя;

m равно 0 или 1;

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидрогетероарил, 3-7-членный циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, при этом по меньшей мере один атом Н  
25 арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> цианоалкилом, -C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, -C<sub>1-6</sub> алкенилом, -C<sub>1-6</sub> алкинилом, -CN, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -O-C<sub>1-</sub>

6 алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=N-O-C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6}$  алкилом),  $=O$ , -галогеном или  $Z_1$ , при этом меньшей мере один атом Н арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или -галогеном, или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один Н конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен -

10  $C_{1-6}$  алкилом или  $Z_1$ ;

каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -Н,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;

$Z_1$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидроалкил, 6-10-членный гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-C(=O)$ -гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил или гетероарил, при этом 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидроалкил, 6-10-членный гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-C(=O)$ -гетероциклоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом Н 5-7-членного гетероциклоалкильного, 6-10-членного гетеробифидроалкильного, 6-10-членного гетероспироалкила,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-C(=O)$ -гетероциклоалкильного, -NH-гетероциклоалкильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил-S  $(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом), -галогеном,

25 циклоалкилом или  $Z_2$ ;

$Z_2$  представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидроалкил или -NH-гетероциклоалкил, при этом 5-7-членный гетероциклоалкил,

6-10-членный гетеробициклоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и по меньшей мере один атом H 5-7-членного гетероциклоалкильного, 6-10-членного гетеробициклоалкильного или -NH-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -

5 C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> гидроксипалкилом, -C<sub>1-6</sub> алкенилом, -C<sub>1-6</sub> алкинилом, -C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> алкил-S (=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкилом, =O, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)(C<sub>1-6</sub> алкилом), 3-7-членным циклоалкилом или Z<sub>3</sub>; и

Z<sub>3</sub> представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробициклоалкил или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил, при этом 5-7-членный

10 гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробициклоалкил или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и по меньшей мере один атом H 5-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного гетеробициклоалкила или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом или 3-7-членным циклоалкилом.

15 В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения соединение, представленное химической формулой 1 выше, может быть выбрано из группы, состоящей из соединений, перечисленных в таблице 1 ниже.

В настоящем изобретении, если не указано иное, термин «алкил» может относиться к ациклическому, циклическому или насыщенному углеводороду с прямой или

20 разветвленной цепью, к которому они присоединены. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил» может означать алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. В качестве примера, ациклический алкил может включать, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или тому подобное. Термин «циклический алкил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «циклоалкил» в рамках настоящего

25 изобретения и в качестве примера может включать, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил или тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «алкокси» может означать -(O-алкил) в

алкилэфирной группе, в которой алкил является заместителем, описанным выше. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкокси» может означать алкокси, содержащий C<sub>1-6</sub> алкил, то есть - (O-C<sub>1-6</sub>алкил), и в качестве примера может включать, но без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому  
5 подобное.

В настоящем изобретении «галоген» может представлять собой F, Cl, Br или I.

В контексте настоящего изобретения термин «галогеналкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий один или более атомов углерода, замещенных галогеном, как указано в настоящем изобретении. Примеры  
10 галогеналкила могут включать, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или н-бутил, независимо замещенные одним или более атомами галогена, такими как F, Cl, Br или I.

В контексте настоящего изобретения термин «гидроксиалкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный  
15 гидроксигруппой (OH). Примеры гидроксиалкила могут включать, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или н-бутил, независимо замещенный одной или более группами -OH.

В контексте настоящего изобретения «аминоалкил» может означать алкил с прямой или разветвленной цепью (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный  
20 аминогруппой (NR'R"). При этом каждый R' и R" может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub> алкила, а каждый выбранный R' и R" может быть независимо замещенным или незамещенным.

В контексте настоящего изобретения термин «цианоалкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный  
25 цианогруппой (CN).

В контексте настоящего изобретения «гетероциклоалкил» может означать кольцо, содержащее по меньшей мере один атом, выбранный из N, O, P, P(=O) и S, в кольце, и

может быть насыщенным или частично ненасыщенным. При этом, когда он является ненасыщенным, он именуется гетероциклоалкеном. Если не указано иное, гетероциклоалкил может представлять собой одно кольцо или множество колец, например, спирокольцо, кольцо с мостиковой связью или конденсированное кольцо. Кроме того, «3-12-членный гетероциклоалкил» может означать гетероциклоалкил, содержащий от 3 до 12 атомов, образующих кольцо. В качестве примера, гетероциклоалкил может включать, но без ограничения, пирролидин, пиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолина-S-оксид, тиоморфолина-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1s,4s)-2-азабицикло[2.2.2]октан или (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло [2.2.2]октан и тому подобное.



В контексте настоящего изобретения «арен» может означать ароматическое углеводородное кольцо. Арен может представлять собой моноциклический арен или полициклический арен. Количество образующих кольцо атомов углерода в арене может составлять 5 или более и 30 или менее, 5 или более и 20 или менее или 5 или более и 15 или менее. Примеры арен могут включать, но без ограничения, бензол, нафталин, флуорен, антрацен, фенантрен, бибензол, тербензол, кватербензол, хинквебензол, сексibenзол, трифенилен, пирен, бензофлуорантен, хризен и тому подобное. В контексте настоящего изобретения остаток, полученный путем удаления одного атома водорода из «арена», называют «арилом».

В контексте настоящего изобретения «гетероарен» может представлять собой кольцо, содержащее по меньшей мере один из атомов O, N, P, Si и S в качестве гетерогенного элемента. Количество образующих кольцо атомов углерода в гетероарене может составлять 2 или более и 30 или менее, или 2 или более и 20 или менее. Гетероарен может представлять собой моноциклический гетероарен или полициклический гетероарен.

Полициклический гетероарен может иметь, например, бициклическую или трициклическую структуру. Примеры гетероарена могут включать тиофен, пурин, пиррол, пиразол, имидазол, тиазол, оксазол, изотиазол, оксадиазол, триазол, пиридин, бипиридил, триазин, акридил, пиридазин, пиразин, хинолин, хиназолин, хиноксалин, феноксазин, фталазин, пиримидин, пиридопиримидин, пиридопиразин, пиразинопипразин, изохинолин, индол, карбазол, имидазопиридазин, имидазопиридин, имидазопиримидин, пиразолопиримидин, имидазопиразин или пиразолопиридин, N-арилкарбазол, N-гетероарилкарбазол, N-алкилкарбазол, бензоксазол, бензоимидазол, бензотиазол, бензокарбазол, бензотиофен, дибензотиофен, тиенотиофен, бензофуран, фенантролин, изоксазол, оксадиазол, тиadiaзол, бензотиазол, тетразол, фенотиазин, дибензозилол, дибензофуран и тому подобное, но без ограничения. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения гетероарен может также включать бициклический гетероциклоарен, содержащий гетероарен, конденсированный с ареновым кольцом или циклоалкильным кольцом, конденсированным с гетероциклоалкильными кольцами. В контексте настоящего изобретения остаток, полученный путем удаления одного атома водорода из «гетероарена», называют «гетероарилом».

В контексте настоящего изобретения термин «гидроарил» означает, что одна или более двойных связей, присутствующих в «ариле», замещены одинарной связью.

В контексте настоящего изобретения «гидрогетероарил» означает, что одна или более двойных связей, присутствующих в «гетероариле», замещены одинарной связью.

В контексте настоящего изобретения термин «оптические изомеры (энантимеры)» означает соединения согласно настоящему изобретению или их соли, которые имеют одинаковую химическую формулу или молекулярную формулу, но отличаются стереоструктурой. Каждый из указанных энантимеров и их смесей также включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, сплошная связь (-), соединяющая асимметричный атом углерода, может включать сплошную клиновидную связь  или пунктирную клиновидную связь,  указывающую на абсолютную конфигурацию



стереоцентра.

В контексте настоящего изобретения термин «цис» относится к случаю, когда направления соединения двух заместителей в кольце совпадают, а термин «транс» относится к случаю, когда направления соединения двух заместителей в кольце различаются.

Соединение химической формулы 1 согласно настоящему изобретению может существовать в форме «фармацевтически приемлемой соли». В качестве соли пригодна соль присоединения кислоты, образованная фармацевтически приемлемой свободной кислотой. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего изобретения означает любые и все соли присоединения органических или неорганических кислот, представленные химической формулой 1, побочные эффекты которых не снижают полезного действия соединения в концентрациях, обладающих эффективным действием, которое является относительно нетоксичным и безвредным для пациента.

Соли присоединения кислот получают стандартными способами, например, путем растворения соединения в избытке водного раствора кислоты и осаждения соли с использованием смешиваемого с водой органического растворителя, такого как метанол, этанол, ацетон или ацетонитрил. Кислота или спирт в равновесном количестве соединения и воды могут быть нагреты, а смесь затем может быть выпарена до сухого состояния, или осажденная соль может быть отфильтрована на вакуумном фильтре.

При этом в качестве свободной кислоты могут быть использованы органическая кислота и неорганическая кислота, причем неорганическая кислота может представлять собой соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту или тому подобное, а органическая кислота может представлять собой метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, щавелевую кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, миндальную кислоту, пропионовую кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, глюконовую кислоту, галактуроновою кислоту,

глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, глюкуроновую кислоту, аспарагиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, угольную кислоту, ванильную кислоту, йодистоводородную кислоту или тому подобное. Приведенные кислоты не ограничивают объем настоящего изобретения.

5 Кроме того, возможно получение фармацевтически приемлемой соли металла с использованием основания. Соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла получают, например, путем растворения соединения в избытке раствора гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла, фильтрации нерастворенной соли соединения, а затем выпаривания и сушки фильтрата.

10 При этом в качестве солей металла получают фармацевтически приемлемые соли натрия, калия или кальция, которые не ограничивают объем настоящего изобретения. Кроме того, соответствующая соль серебра может быть получена путем взаимодействия соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла с подходящей солью серебра (например, нитратом серебра).

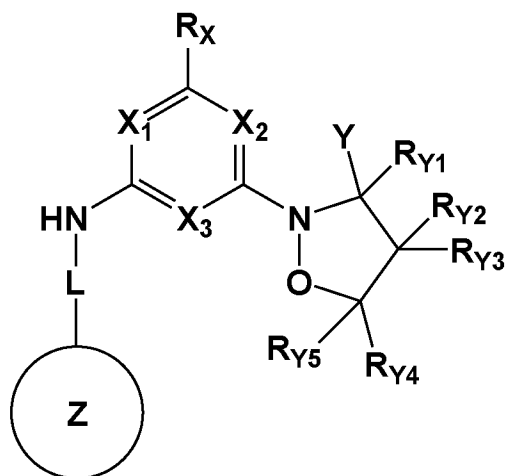
15 Если не указано иное, фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению включает соли с кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединении химической формулы 1. Например, фармацевтически приемлемая соль может включать соли натрия, кальция и калия гидроксильных групп и тому подобное, а другие фармацевтически приемлемые соли аминогрупп могут включать

20 гидробромид, сульфат, гидросульфат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, тартрат, лактат, манделат, метансульфонат(мезилат) и п-толуолсульфонат (тозилат) и тому подобное, и могут быть получены способом, известным в данной области техники.

#### **Применение гетероарильного производного**

25 В контексте настоящего изобретения предложено применение соединения, представленного указанной химической формулой 1, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли:

[Химическая формула 1]



Соединение, представленное химической формулой 1 согласно настоящему изобретению, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль проявляют ингибирующую активность в отношении различных киназ.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения гетероарильное производное, представленное химической формулой 1, проявляет высокую ингибирующую активность в отношении киназы EGFR и/или HER2, и, таким образом, может быть использовано для лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, в частности, рака. В частности, соединение химической формулы 1 способно ингибировать киназу EGFR и/или HER2 дикого типа или мутантную киназу, что подтверждается примерами экспериментального использования, которые будут описаны ниже. Мутация EGFR может представлять собой мутацию C797S, например, EGFR Del19/C797S (EGFR DC) или EGFR L858R/C797S (EGFR LC), которые не ограничиваю

объем настоящего изобретения. Кроме того, мутация EGFR может представлять собой EGFR L861Q, EGFR G719A, EGFR S768I, EGFR L718Q или EGFR G724S, но без ограничения объема изобретения. Кроме того, мутация EGFR может представлять собой EGFR d746-750, EGFR d746-750/C797A, EGFR d746-750/C797S, EGFR d746-750/T790M/C797S, EGFR D761Y, EGFR G719C, EGFR G719D, EGFR G719S, EGFR L747S, EGFR L792F, EGFR L858R или EGFR L792F/L858R, но без ограничения объема

изобретения.

В контексте настоящего изобретения рак включает любой вид рака, при лечении которого проявляется терапевтическая или профилактическая эффективность препарата на фоне ингибирования активности киназы EGFR и/или HER2, и может представлять собой

5 солидный рак или гематологический рак. В качестве неограничивающего примера, рак может представлять собой одно или более заболеваний из группы, состоящей из псевдомиксомы, рака внутриспеченочных желчевыводящих путей, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичка, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости рта, рака губы,

10 грибовидного микоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, базально-клеточного рака, эпителиального рака яичника, рака зародышевых клеток яичника, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака желчевыводящих путей, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного

15 лейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака фатерова соска, рака мочевого пузыря, рака брюшины, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, рака пазух, немелкоклеточного рака легкого, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака головного мозга у детей, лимфомы у детей, лейкоза у детей, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почки в тазовой области, рака почки, рака

20 сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественного рака мягких тканей, злокачественного рака кости, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеточника, рака уретры, рака неустановленного первичного очага, лимфомы желудка, рака желудка, карциномы желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака

25 полового члена, рака глотки, гестационной хориокарциномы, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака кости, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, карциномы

прямой кишки, рака влагалища, рака спинного мозга, акустической опухоли, рака поджелудочной железы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы легкого, рака легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевры, рака крови и рака тимуса. Рак включает не только первичный, но также и метастатический рак.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR- и/или HER2, содержащая соединение, представленное химической формулой 1, его оптический изомер, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. В частности, заболевание, связанное с EGFR и/или HER2, может представлять собой рак. Виды раковой опухоли выбраны из группы, описанной выше.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более активных ингредиентов, демонстрирующих сопоставимую или аналогичную лекарственную эффективность, в дополнение к соединению, представленному химической формулой 1 выше, его оптическому изомеру или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть использована в клинических условиях и может быть подготовлена для введения в различных пероральных и парентеральных составах.

Кроме того, согласно варианту реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного химической формулой 1, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли. Субъект может представлять собой млекопитающее, включая человека.

В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество»

относится к количеству соединения, представленного химической формулой 1, которое является эффективным для лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2. В частности, «терапевтически эффективное количество» указывает на количество, достаточное для лечения заболевания с логическим обоснованным соотношением польза/риск, относящемся к медикаментозному лечению, а уровень эффективной дозы может быть определен в зависимости от факторов, включающих тип и тяжесть заболевания субъекта, возраст, пол, тип заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, время применения, способ применения и скорость выведения, период лечения, сопутствующие лекарственные средства, и другие факторы, хорошо известные из области медицины. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть введена в виде отдельного терапевтического агента или в комбинации с другими терапевтическими агентами, и может быть введена последовательно или одновременно с доступными в продаже терапевтическими агентами. Кроме того, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять в виде разовой дозы или многократных доз. Вводят минимальное количество, способное обеспечить максимальный эффект без побочных эффектов с учетом всех вышеуказанных факторов, при этом количество может быть легко определено специалистами в данной области техники. Доза фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть определена специалистом-медиком с учетом различных факторов, таких как состояние пациента, возраст, пол, осложнения и тому подобное. Поскольку активный ингредиент фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению отличается высокой безопасностью, его можно применять в дозе, превышающей установленное значение.

Кроме того, в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения в настоящем изобретении предложено применение соединения, представленного химической формулой 1, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний,

связанных с EGFR и/или HER2. Соединение, представленное химической формулой 1 для получения лекарственного средства, может быть смешано с приемлемыми адъювантами, разбавителями, носителями и подобными веществами и может оказывать синергетическое действие с активными ингредиентами при использовании в форме многокомпонентной композиции с другими активными агентами.

Соединения, упомянутые в применениях, композициях и способах лечения согласно настоящему изобретению, применяются одновременно, за исключением случаев несовместимости соединений друг с другом.

#### **【Полезный эффект】**

Гетероарилзамещенное соединение согласно настоящему изобретению обладает высокой ингибирующей активностью в отношении EGFR и/или HER2 и, таким образом, может быть пригодным для применения при лечении или профилактике заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2.

#### **【Лучший вариант】**

Далее настоящее изобретение более подробно проиллюстрировано с использованием примеров и примеров экспериментального использования. Тем не менее, указанные примеры и примеры экспериментального использования представлены только для иллюстрации настоящего изобретения, а содержание настоящего изобретения не ограничивается приведенными примерами.

#### **<Условия проведения анализа и очистки>**

Соединения, синтезированные по примерам согласно настоящему изобретению, очищали с помощью ВЭЖХ в указанных ниже условиях или подвергали структурному анализу.

#### **1. Условия проведения ВЭЖХ**

Условия проведения анализа с использованием ВЭЖХ (основная система ACQUITY UPLC H-Class)

Использовали систему СВЭЖХ WATERS (с ФДМ детектором ACQUITY UPLC),

оснащенную масс-спектрометрическим квадрупольным детектором (QDa) производства Waters Corporation, колонку Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 (1,7x 2,1 x 50 мм), а анализ проводили при 30 °С.

В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,1% муравьиной кислоты, а в качестве подвижной фазы В - ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты.

Условия градиентного элюирования (10-100% В в течение 3 мин и скорость потока = 0,6 мл/мин)

Препаративная ЖХМС для очистки (препаративная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией)

Использовали систему ВЭЖХ Waters Autopurification (система 2767 Sample Manager, бинарный градиентный насос 2545 Binary Gradient Module, ФДМ детектор 2998 Photodiode Array Detector), оснащенную масс-спектрометрическим квадрупольным детектором (QDa) производства Waters Corporation, колонку Waters SunFire®Prep C18 OBD™ (5 мкм, 19 x 50 мм), а анализ проводили при комнатной температуре.

В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,035% трифторуксусной кислоты, а в качестве подвижной фазы В - метанол, содержащий 0,035% трифторуксусной кислоты.

Условия градиентного элюирования (15-100% В в течение 10 мин и скорость потока = 25 мл/мин)

Система очистки Prep-150 LC System (препаративная жидкостная хроматография с тандемной УФ-спектрометрией)

Использовали систему Waters Prep 150 LC (градиентный насос 2545 Quaternary Gradient Module, ФДМ детектор 2998 Photodiode Array Detector, коллектор фракций Fraction Collector III), колонку Waters XTERRA®Prep RP18 OBD™ (10 мкм, 30 x 300 мм), а анализ проводили при комнатной температуре.

Условия градиентного элюирования (3-100% В в течение 120 мин и скорость



потока = 40 мл/мин)

Система препаративной ВЭЖХ для очистки (препаративная жидкостная хроматография с тандемной УФ-спектрометрией)

Использовали систему Teledyne ACCQPrep HP150, колонку Waters XTERRA® Prep RP18 OBD™ (10 мкм, 30 x 300 мм), а анализ проводили при комнатной температуре.

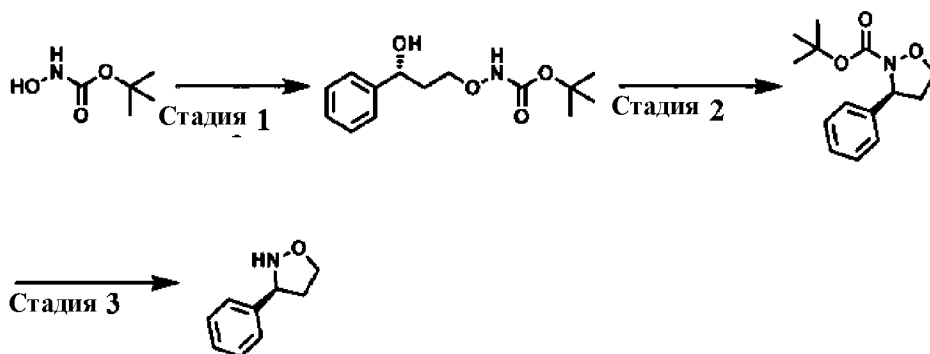
Условия градиентного элюирования (10-100% В в течение 120 мин и скорость потока = 42 мл/мин)

## 2. Анализ методом ЯМР

Анализ методом ЯМР проводили с использованием AVANCE III 400 или AVANCE III 400 HD производства Bruker, а полученные результаты выражали в частях на миллион ( $\delta$ ) (ppm).

Использовали коммерчески доступные реагенты без дополнительной очистки. Согласно настоящему изобретению комнатная температура или обычная температура соответствует температуре от около 5 °С до 40 °С, например, от 10 °С до 30 °С, в качестве другого примера, от 20 °С до 27 °С, которая строго не ограничивается вышеуказанным объемом изобретения. Концентрирование при пониженном давлении или отгонку растворителя проводили с использованием ротационного испарителя.

### <Пример получения 1> Получение (S)-3-фенилизоксазолидина



20 Стадия 1: Получение трет-бутил-(R)-(3-гидрокси-3-фенилпропокси)карбамата

Трет-бутилгидроксикарбамат (7,8 г, 58,6 ммоль) растворяли в диметилформамиде (140 мл), затем добавляли гидрид натрия (2,58 г, 64,5 ммоль) при 0 °С и проводили

реакцию реакционной смеси в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли (R) -3-хлор-1-фенилпропан-1-ол (5 г, 29,3 ммоль), растворенный в диметилформамиде (ДМФА; 10 мл) при 0 °С в течение 10 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакцию прекращали к реакционной смеси добавлением водного раствора хлорида аммония с последующей экстракцией этилацетатом и солевым раствором для объединения органических слоев. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение (2,8 г, 68%) получали путем очистки с использованием жидкостной хроматографии при среднем давлении (этилацетат/н-гексан).

10 MS (m/z): 150,17 [M+1]<sup>+</sup>, время удерживания при СВЭЖХ (мин): 1,51

Стадия 2: Получение трет-бутил-(S)-3-фенилизоксазолидин-2-карбоксилата

Трет-бутил (R)-(3-гидрокси-3-фенилпропокси)карбамат (2,55 г, 9,54 ммоль), полученный на стадии 1 выше, и триэтиламин (3,13 мл, 22,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и затем охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1 мл, 13 ммоль) и проводили реакцию реакционной смеси при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным солевым раствором и дихлорметаном, а органические слои объединяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение, которое использовали в следующей реакции без

15

20 дополнительной очистки.

MS (m/z): 194,13 [M+1]<sup>+</sup>, время удерживания при СВЭЖХ (мин): 1,69

Стадия 3: Получение (S)-3-фенилизоксазолидина

Трет-бутил (S)-3-фенилизоксазолидин-2-карбоксилат (2,3 г), полученный на стадии 2, растворяли в дихлорметане (90 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (14 мл) и проводили реакцию реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, а органические слои объединяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и в

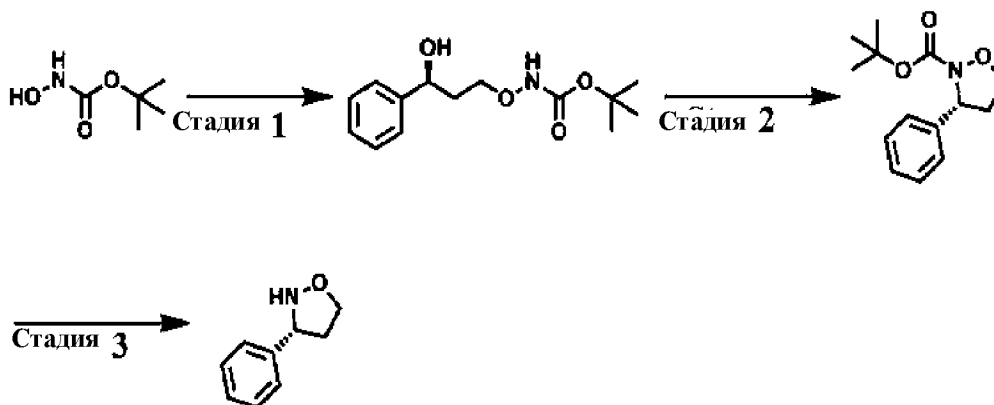
25

дальнейшем концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью жидкостной хроматографии при среднем давлении (тетрагидрофуран/н-гексан) получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 94%).

МС (m/z): 150,08 [M+1]<sup>+</sup>, время удерживания при СВЭЖХ (мин): 0,72

5

<Пример получения 2> Получение (R)-3-фенилизоксазолидина

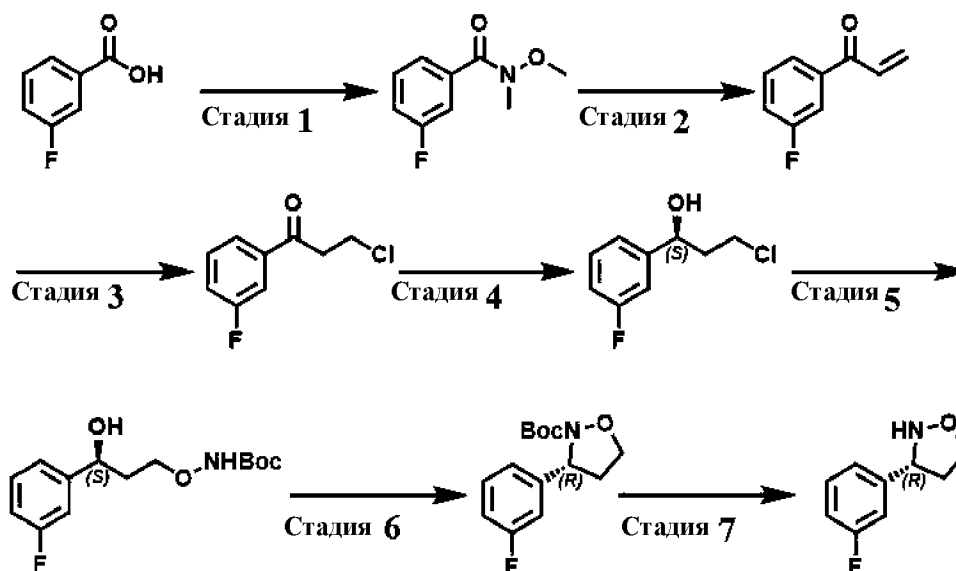


Соединение по примеру получения 2 готовили способом, аналогичным способу согласно примеру получения 1, и использовали для синтеза примера соединения, показанного в таблице 1 ниже.

10

МС (m/z): 150,08 [M+1]<sup>+</sup>, время удерживания при СВЭЖХ (мин): 0,72

<Пример получения 3> Получение (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидина



Стадия 1: Получение 3-фтор-N-метокси-N-метилбензамида

3-Фторбензойную кислоту (90 г, 642,35 ммоль, 1 экв.) растворяли в пиридине (150 мл) и добавляли к ней N-метоксиметанамин (75,19 г, 770,81 ммоль, 1,2 экв., HCl). Затем добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI; 147,77 г, 770,81 ммоль, 1,2 экв.) при 15 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 мин.

5 Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 3:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено новое пятно соединения с низкой полярностью. Пиридиновый растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении, а органический слой экстрагировали с использованием дихлорметана (ДХМ; 500 мл), соляной кислоты (500 мл,  
10 2 н.) и солевого раствора (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде маслянистой жидкости желтого цвета (110 г, 600,50 ммоль, выход 93,49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,47-7,40 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,14-7,13 (m,  
15 1H), 3,54 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

#### Стадия 2: Получение 1-(3-фторфенил)проп-2-ен-1-она

3-Фтор-N-метокси-N-метил-бензамид (110 г, 600,50 ммоль, 1 экв.), полученный на стадии 1 выше, растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ; 1 л), затем по каплям добавляли винилмагний бромид (1 М, 630,53 мл, 1,05 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь  
20 перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 4:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом обнаружено новое пятно соединения с низкой полярностью. Реакцию останавливали добавлением соляной кислоты (4 н., 500 мл), а органический слой экстрагировали с использованием метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ; 2000 мл) и  
25 солевого раствора (500 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и в дальнейшем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с

получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистой жидкости желтого цвета (80 г, 532,80 ммоль, 88,73% выхода).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,04 (dd,  $J = 17,2, 10,4$  Гц, 1H), 6,39 (dd,  $J = 17,2, 1,6$  Гц, 1H), 5,90 (dd,  $J = 10,4, 1,6$  Гц, 1H).

#### Стадия 3: Получение 3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-она

1-(3-Фторфенил)проп-2-ен-1-он (71 г, 472,86 ммоль, 1,0 экв.), полученный на стадии 2 выше, растворяли в дихлорметане (ДХМ; 71 мл) и добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 295,54 мл, 2,5 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 1,5 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 10:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено указанное в заголовке соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли дихлорметан (ДХМ; 450 мл) и воду (200 мл \* 5) для извлечения органического слоя. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (73 г, 391,19 ммоль, выход 82,73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,78-7,72 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 3,93 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,46 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H).

#### Стадия 4: Получение (S)-3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола

(3aR)-1-Метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаболол (1 М, 32,15 мл, 0,1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ; 1,2 л), затем по каплям добавляли борантетрагидрофуран (BH<sub>3</sub>·ТГФ; 1 М, 186,48 мл, 0,6 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли 3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-он (60 г, 309,02 ммоль, 1 экв.), полученный на стадии 3 выше, разведенный в тетрагидрофуране, при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Согласно результатам

анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 5:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено пятно указанного в заголовке соединения. Реакцию останавливали путем добавления метанола (100 мл) при 0 °С, а затем отгоняли растворитель при пониженном давлении.

- 5 Органический слой отделяли экстрагированием от концентрированного соединения с использованием дихлорметана (ДХМ; 100 мл \* 3) и раствора хлорида аммония (NH<sub>4</sub>Cl) (300 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и в дальнейшем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир (ПЭ) : этилацетат (ЭА) = от  
10 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости (140 г, 664,2 ммоль, выход 71,65%, чистота 89,49%, 65,5% э.и.).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,26-2,15(m, 2H).

- 15 Стадия 5: Получение трет-бутил- (S)-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропокси)карбамата

- Трет-бутилгидроксикарбамат (50,4 г, 378,52 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в диметилформамиде (ДМФА; 500 мл), а затем добавляли гидрид натрия (NaN; 15,86 г, 396,55 ммоль, чистота 60%, 1,1 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 1 ч и по каплям добавляли (S) -3-хлор-1- (3-  
20 фторфенил)пропан-1-ол (68 г, 360,5 ммоль, 1 экв.), полученный на стадии 4 выше, разводили в диметилформамиде (ДМФА; 180 мл) при 0 °С и перемешивали при 10 °С в течение 16 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 2:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено указанное в заголовке соединение. После завершения реакции путем  
25 добавления водного раствора хлорида аммония (3 л), органический слой экстрагировали с использованием этилацетата (2000 мл) и солевого раствора (2000 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в

результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (176 г, 616,87 ммоль, выход 85,56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67-7,64 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 5 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 9H).

Стадия б: Получение трет-бутил (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата

Трет-бутил (S)-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропокси)карбамат (88 г, 308,44 ммоль, 1 экв.), полученный на стадии 5 выше, и триэтиламин (93,63 г, 925,31 ммоль, 10 128,79 мл, 3 экв.) растворяли в дихлорметане (ДХМ; 1 л), а затем медленно добавляли ангидрид метансульфокислоты (80,59 г, 462,65 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 3:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом обнаруживали новое пятно. После 15 завершения реакции путем добавления воды (2000 мл) органический слой экстрагировали с использованием дихлорметана (ДХМ; 200 мл \* 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия и в дальнейшем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (петролейный эфир (ПЭ) : этилацетат (ЭА) = от 50:1 до 5:1), в результате отделяли 88 г указанного в заголовке 20 соединения в количестве 82,5% э.и. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью СКЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-MeOH]; V%: 15%-15%, 3,4 мин; 380 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (51 г, 189,66 ммоль, выход 30,74%, чистота 99,4%).

25 Чистоту оптического изомера трет-бутил (R)-3-(3-фторфенил) изоксазолидин-2-карбоксилата, полученного на стадии б выше, анализировали с использованием СКЖХ в условиях приведенных ниже.

Прибор: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

Колонка: Amusoat, внутренний диаметр 50 × 4,6 мм, 3 мкм

Подвижная фаза: фаза А для CO<sub>2</sub> и фаза В для MeOH (0,05% ДЭА);

Градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub> в количестве от 5% до 40%

5 Расход: 3 мл/мин; детектор: ФДМ;

Температура колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар

Когда чистота оптического изомера трет-бутил (R)-3-(3-фторфенил) изоксазолидин-2-карбоксилата, полученного на стадии 6, была низкой, целевой оптический изомер в виде жидкости желтого цвета получали путем проведения очистки в  
10 указанных ниже условиях СКЖХ.

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм \* 30 мм, 5 мкм);

Подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; В%: 15%-15%, 3,8 мин; 600 мин

Стадия 7: Получение (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидина

Трет-бутил (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилат (50 г, 185,94 ммоль,  
15 1 экв.), полученный на стадии 6 выше, растворяли в этилацетате (ЭА; 200 мл), а затем добавляли HCl/EtOAc (4 М, 300 мл, 6,45 экв.) при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при 10 °С в течение 1 ч. Согласно результатам анализа с использованием ЖХМС все исходные вещества расходовались полностью, при этом реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, в  
20 результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (32 г, 150,26 ммоль, выход 80,81%, чистота 95,62%, 100%, например, HCl).

МС: m/z 168,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,53-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,01 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H).

25 Приведенные ниже условия использовали для очистки или анализа оптических изомеров соединения, полученного на стадии 7 выше.

Прибор: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)



Колонка: Chiralpak AY-3, внутренний диаметр 50 x 4,6 мм, 3 мкм;

Подвижная фаза: фаза А для CO<sub>2</sub> и фаза В для ИПС (0,05% ДЭА);

Градиентное элюирование: В в А от 5% до 40%;

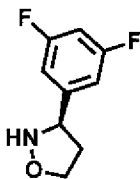
Скорость потока: 3 мл/мин; детектор: ФДМ;

5 Температура колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар

**<Примеры приготовления 4-44>**

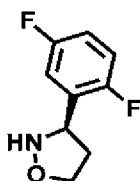
Указанные ниже соединения по примерам приготовления 4-44 получали способом, аналогичным способам из примеров приготовления 1-3, приведенным выше, а соединения по примерам приготовления 1-44 применяли для получения примеров соединений  
10 согласно настоящему изобретению.

**<Пример получения 4> Получение (R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидина**

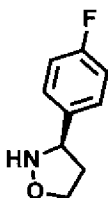


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,36-7,27 (m, 3H), 5,04-4,98 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (dd, *J* = 7,6, 15,2 Гц, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H).

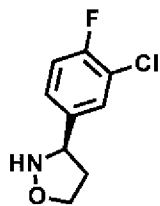
15 **<Пример получения 5> Получение (R)-3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидина**



**<Пример получения 6> Получение (R)-3-(4-фторфенил)изоксазолидина**

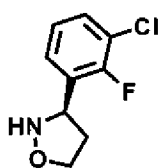


**<Пример получения 7> Получение (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)изоксазолидина**



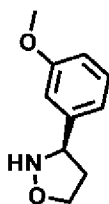
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,82-7,89 (dd,  $J = 2, 7,2$ , 1H), 7,56-7,51 (s,  $J = 15,6$ , 2H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H).

5 <Пример получения 8> Получение (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)изоксазолидина



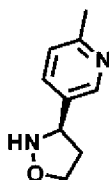
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,49-7,42 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H).

<Пример получения 9> Получение (R)-3-(3-метоксифенил)изоксазолидина

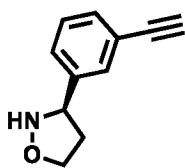


10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,25-7,20 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,69-2,66 (m, 2H).

15 <Пример получения 10> Получение (R)-3-(6-метилпиридин-3-ил)изоксазолидина

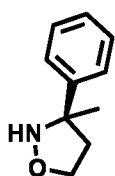


<Пример получения 11> Получение (R)-3-(3-этинилфенил)изоксазолидина



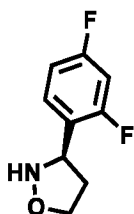
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H).

5 <Пример получения 12> Получение (R)-3-метил-3-фенилизоксазолидина



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (br s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

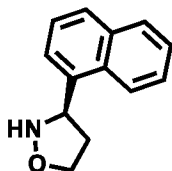
<Пример получения 13> Получение (R)-3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидина



10

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,52-7,47 (m, 1H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 2,73-2,64 (3, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H).

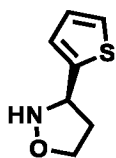
<Пример получения 14> Получение (R)-3-(нафталин-1-ил)изоксазолидина



15

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,13 (br s, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 5,54 (br s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H,  $J = 6,4$  Гц), 4,15-4,03 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H).

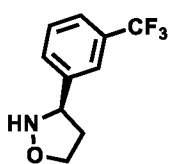
<Пример получения 15> Получение (R)-3-(тиофен-2-ил)изоксазолидина



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,23 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,97-4,58 (m, 2H), 4,11-3,96 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H).

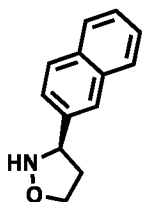
<Пример получения 16> Получение (R)-3-(3-

5 (трифторметил)фенил)изоксазолидина



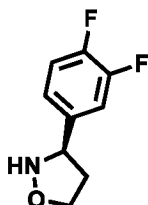
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 5,64-5,19 (m, 1H), 4,58 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,11 (td,  $J = 8,2, 5,2$  Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H).

10 <Пример получения 17> Получение (R)-3-(нафталин-2-ил)изоксазолидина



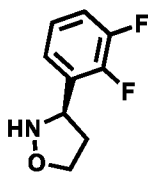
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,91-7,81 (m, 4H), 7,56-7,46 (m, 3H), 5,80-5,00 (m, 1H), 4,68 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,19-3,99 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H).

<Пример получения 18> Получение (R)-3-(3,4-дифторфенил)изоксазолидина



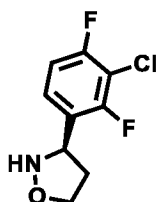
15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,24-7,19 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,46 (dd,  $J_1 = 8,4$  Гц,  $J_2 = 5,6$  Гц, 1H), 4,05 (dt,  $J_1 = 8,0$  Гц,  $J_2 = 5,2$  Гц, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H).

<Пример получения 19> Получение (R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидина



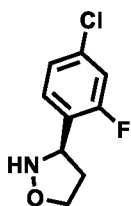
$^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц)  $\delta$  7,29-7,27 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,44 (br s, 1H), 4,75 (dd,  $J_1 = 4,4$  Гц,  $J_2 = 8,4$  Гц, 1H), 4,08 (dt,  $J_1 = 5,2$  Гц,  $J_2 = 8,0$  Гц, 1H), 3,86 (q,  $J=8,0$  Гц, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H).

5 <Пример получения 20> Получение (R)-3-(3-хлор-2,4-дифторфенил)изоксазолидина



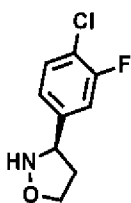
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  7,51 (dt,  $J = 6,8, 8,4$  Гц, 1H), 7,28 (dt,  $J = 2,0, 8,8$  Гц, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 3,94 (dt,  $J = 5,2, 8,0$  Гц, 1H), 3,76-3,57 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).

10 <Пример получения 21> Получение (R)-3-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазолидина



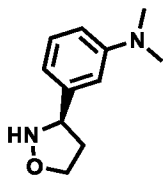
15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ОКСИД ДЕЙТЕРИЯ)  $\delta$  7,48-7,38 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H).

<Пример получения 22> Получение (R)-3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазолидина



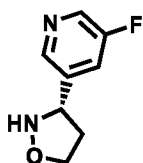
<Пример получения 23> Получение (R)-3-(изоксазолидин-3-ил)-N,N-

диметиланилина



<Пример получения 24> Получение (S)-3-(5-фторпиридин-3-

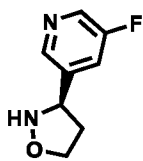
ил)изоксазолидина



5

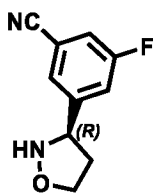
<Пример получения 25> Получение (R)-3-(5-фторпиридин-3-

ил)изоксазолидина



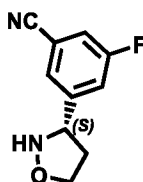
<Пример получения 26> Получение (R) -3-фтор-5-(изоксазолидин-3-

10 ил)бензонитрила



<Пример получения 27> Получение (S)-3-фтор-5-(изоксазолидин-3-

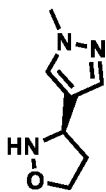
ил)бензонитрила



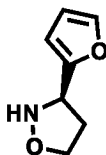
15

<Пример получения 28> Получение (R)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-

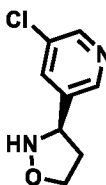
ил)изоксазолидина



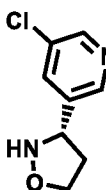
<Пример получения 29> Получение (R)-3-(фуран-2-ил)изоксазолидина



<Пример получения 30> Получение (R)-3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидина

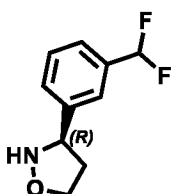


<Пример получения 31> Получение (S)-3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидина



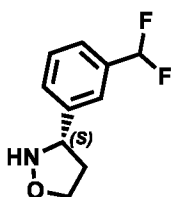
<Пример получения 32> Получение (R)-3-(3-

10 дифторметил)фенил)изоксазолидина

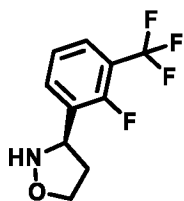
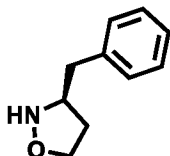


<Пример получения 33> Получение (S)-3-(3-

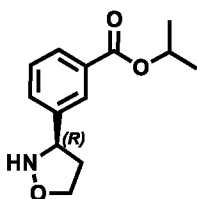
(дифторметил)фенил)изоксазолидина



15 <Пример получения 34> Получение (R)-3-(2-фтор-3-

**(трифторметил)фенил)изоксазолидина****<Пример получения 35> Получение (S)-3-бензилизоксазолидина**

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  12,7-12,4 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,50 (dd,  $J = 4,8, 13,6$  Гц, 1H), 3,03 (dd,  $J = 10,4, 13,2$  Гц, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H).

**<Пример получения 36> Получение изопропил (R)-3-(изоксазолидин-3-ил)бензоата**

- 10 Целевое указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в <примере приготовления 3> , с использованием 3-(изопропоксикарбонил)бензойной кислоты, полученной по <примеру приготовления 36-1> ниже, в качестве промежуточного соединения.

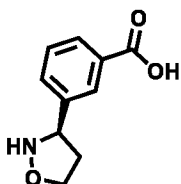
**15 <Пример получения 36-1> Получение 3-(изопропоксикарбонил)бензойной кислоты****Стадия 1: Получение 3-(изопропоксикарбонил)бензойной кислоты**

Изофталевую кислоту (40 г, 1 экв.) растворяли в изопропиловом спирте (150 мл) и



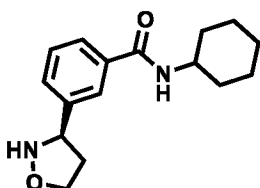
тетрагидрофуране (ТГФ; 450 мл), а затем добавляли серную кислоту (концентрированная  $H_2SO_4$ ; 38,5 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 48 ч. После завершения реакции органический растворитель концентрировали при пониженном давлении, а органический слой экстрагировали с использованием этилацетата (ЭА; 500 мл) и воды (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и в дальнейшем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (дихлорметан/метанол = 8/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного маслянистого вещества (23,25 г, выход 46,5%).

10 **<Пример получения 37> Получение (R)-3-(изоксазолидин-3-ил)бензойной кислоты**



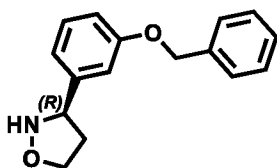
Целевое указанное в заголовке соединение получали путем гидролиза изопропил-(R)-3-(изоксазолидин-3-ил)бензоата, полученного по <примеру приготовления> 36, водным раствором основания.

15 **<Пример получения 38> Получение (R)-N-циклогексил-3-(изоксазолидин-3-ил)бензамида**



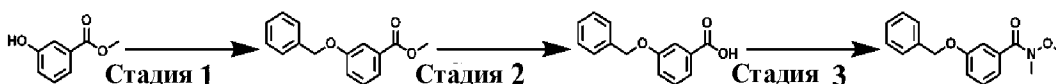
Целевое указанное в заголовке соединение получали путем введения амидной функциональной группы, например, способом с 1- бис(диметиламино)метилена-1H-1, 2,3-триазоло 4,5-б пиридиный-3-оксид-гексафторфосфатом (НАТУ), с применением (R)-3-(изоксазолидин-3-ил)бензойной кислоты, приготовленной по <примеру приготовления 37>.

**<Пример получения 39> Получение (R)-3-(3-**

**(бензилокси)фенил)изоксазолидина**

Целевое указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в <примере приготовления 3>, с использованием 3-(бензилокси)-N-метокси-N-метилбензамида, полученного по <примеру приготовления 39-1> ниже, в качестве промежуточного соединения.

**<Пример получения 39-1> Получение 3-(бензилокси)-N-метокси-N-метилбензамида**



10 Стадия 1: Получение метил-3-(бензилокси)бензоата

Метил-3-гидроксибензоат (20 г, 1,0 экв.) растворяли в ацетоне (260 мл), а затем добавляли (бромметил)бензол (18,76 мл, 1,2 экв.) и карбонат калия (54,5 г, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (гексан : этилацетат = 3:2) все исходные вещества расходовались полностью, при этом было обнаружено указанное в заголовке соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли дихлорметан (ДХМ; 300 мл \* 2) и воду (200 мл) для экстрагирования органического слоя. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение перекристаллизовывали, используя гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (29,27 г, выход 92%).

20 Стадия 2: Получение 3-(бензилокси)бензойной кислоты

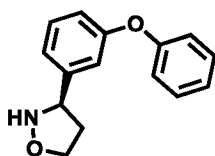
Метил-3-(бензилокси)бензоат (29 г, 1,0 экв.), полученный на стадии 1, растворяли в метаноле (MeOH; 300 мл) и добавляли гидроксид калия (KOH; 6 М, 4,5 экв.). Затем

реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (гексан : этилацетат = 7:3) все исходные вещества расходовались полностью, при этом было обнаружено новое пятно вещества с низкой полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (100 мл) и по каплям добавляли соляную кислоту (3 н.) для подкисления реакционного раствора до рН 1. Полученный осадок фильтровали при пониженном давлении и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (27 г, выход 99%).

### Стадия 3: Получение 3-(бензилокси)-N-метокси-N-метилбензамида

3-(бензилокси)бензойную кислоту (20 г, 1,0 экв.), полученную на стадии 2, растворяли в дихлорметане (ДХМ; 700 мл) и медленно добавляли 1,1-карбоксилдимидазол (9,40 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (15,63 г, 1,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 ч. Согласно результатам анализа с использованием СВЭЖХ/МС все исходное вещество расходовалось полностью, при этом обнаружено указанное в заголовке соединение. Реакционную смесь промывали соляной кислотой (1 н., 500 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества бледно-желтого цвета (90 г, выход 85%).

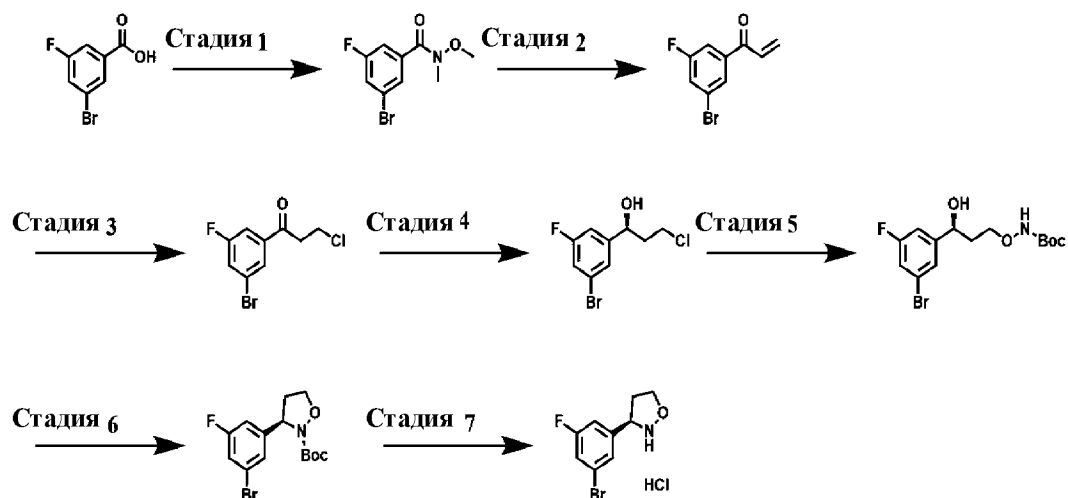
### **<Пример получения 40> Получение (R)-3-(3-феноксифенил)изоксазолидина**



Целевое указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в <примере приготовления 39>.

**<Пример получения 41> Получение (R)-3-(3-Бром-5-**

### фторфенил)изоксазолидина гидрохлорида



#### Стадия 1: Получение 3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилбензамида

3-Бром-5-фторбензойную кислоту (10 г, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (110 мл), а затем последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (5,4 г, 1,2 экв.), триэтиламин (ТЕА; 5,7 мл, 0,9 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI; 11,5 г, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (дихлорметан) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено новое пятно соединения с низкой полярностью. Органический слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (ЭА; 300 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (400 мл \* 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде маслянистой жидкости желтого цвета (11,2 г, выход 94,0%).

#### Стадия 2: Получение 1-(3-бром-5-фторфенил)проп-2-ен-1-она

3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилбензамид (11,2 г, 1 экв.), полученный на стадии 1, растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ; 220 мл), а затем по каплям добавляли винилмагния бромид (0,7 М, 93 мл, 1,5 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Согласно результатам анализа с использованием

ТСХ (гексан : дихлорметан = 1:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено новое пятно вещества с низкой полярностью. Реакцию останавливали добавлением соляной кислоты (1 н., 50 мл), а затем органический слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (ЭА; 300 мл) и соляной кислоты (1 н., 400 мл \* 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (гексан : дихлорметан = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (7,9 г, выход 76%).

#### Стадия 3: Получение 1-(3-бром-5-фторфенил)-3-хлорпропан-1-она

10 1-(3-Бром-5-фторфенил)проп-2-ен-1-он (7,9 г, 1,0 экв.), полученный на стадии 2, растворяли в дихлорметане (ДХМ; 13 мл), а затем добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 13 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (гексан : дихлорметан = 1:1) все исходные вещества полностью расходовались, при этом  
15 было обнаружено указанное в заголовке соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (ЭА; 300 мл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (400 мл \* 2) для извлечения органического слоя. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в  
20 виде маслянистого вещества желтого цвета (8,9 г, выход 97%).

#### Стадия 4: Получение (S)-1-(3-бром-5-фторфенил)-3-хлорпропан-1-ола

(3aR)-1-Метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаболол (1 М, 6,7 мл, 0,2 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ; 84 мл), а затем по каплям добавляли диметилсульфид борана (BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S; 1 М, 21,8 мл, 1,3 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и затем по каплям добавляли 1-(3-бром-5-фторфенил) -3-хлорпропан-1-он (8,9 г, 1 экв.), полученный на  
25 стадии 3, и разбавляли в тетрагидрофуране при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали

при 0 °С в течение 2 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (гексан : дихлорметан = 1:1) все исходные вещества расходовались полностью, при этом было обнаружено пятно указанного в заголовке соединения. Реакцию останавливали путем добавления метанола (20 мл) при 20 °С и затем растворитель отгоняли при пониженном давлении. Концентрированное соединение обрабатывали этилацетатом (ЭА; 300 мл) и соляной кислотой (1 н., 400 мл \* 2) для извлечения органического слоя. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде маслянистого вещества желтого цвета (8,5 г, выход 95%).

10        Стадия 5: Получение трет-бутил-(S)-(3-(3-бром-5-фторфенил)-3-гидроксипропокси)карбамата

Трет-бутилгидрокарбамат (9,3 г, 2,2 экв.) растворяли в диметилформамиде (ДМФ; 80 мл), а затем добавляли гидрид натрия (NaH; 3,1 г, чистота 60%, 2,4 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. (S)-1-(3-бром-5-фторфенил)-3-хлорпропан-1-ол (8,5 г, 1 экв.), полученный на стадии 4 и разведенный в диметилформамиде (ДМФА; 10 мл), добавляли по каплям при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (дихлорметан : ЭА = 9:1) все исходные вещества были израсходованы полностью, при этом обнаружено указанное в заголовке соединение. Реакцию прекращали путем добавления солевого раствора (50 мл), а затем органический слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (ЭА; 300 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (400 мл \* 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде маслянистого вещества желтого цвета (9,2 г, выход 79%).

25        Стадия 6: Получение трет-бутил (R)-3-(3-Бром-5-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата

Трет-бутил- (S)-(3-(3-бром-5-фторфенил) -3-гидроксипропокси)карбамат (9,2 г, 1 экв.), полученный на стадии 5, и трифенилфосфин ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ; 8,6 г, 1,3 экв.) растворяли в дихлорметане (ДХМ; 110 мл), а затем медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (DIAD; 6,6 г, 1,3 экв.), разбавляли в дихлорметане (ДХМ; 20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (дихлорметан (ДХМ) : этилацетат (ЭА) = 9:1) все исходные вещества расходовались полностью, при этом было обнаружено новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (дихлорметан : этилацетат = от 10 : 0 до 9 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества желтого цвета (7,7 г, выход 88%).

Стадия 7: Получение (R)-3-(3-Бром-5-фторфенил)изоксазолидина гидрохлорида

Трет-бутил- (R)-3-(3-бром-5-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилат (7,7 г, 1 экв.), полученный на стадии 6, растворяли в дихлорметане (ДХМ; 40 мл) и затем добавляли  $\text{HCl}$ /диоксан (4 М, 28 мл, 5 экв.) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Согласно результатам анализа с использованием ЖХ-МС все исходные вещества расходовались полностью. Затем добавили диэтиловый эфир (200 мл) для получения твердого вещества, а полученный осадок фильтровали и высушили для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (5,3 г, выход 84%).

Приведенные ниже условия использовали для очистки или анализа оптических изомеров соединения, полученного на стадии 7 выше.

Прибор: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

Колонка: Chiralpak AY-3, внутренний диаметр 50 × 4,6 мм, 3 мкм;

Подвижная фаза: фаза А для  $\text{CO}_2$  и фаза В для ИПС (0,05% ДЭА);

Градиентное элюирование: В в А от 5% до 40%;

Расход: 3 мл/мин; детектор: ФДМ;

Температура колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар

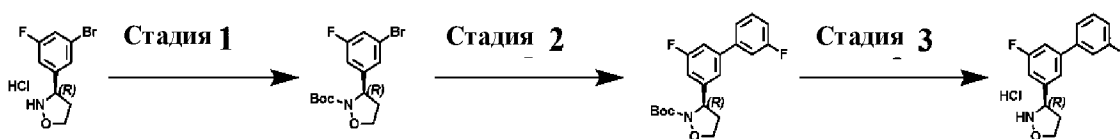
(R)-3-(3-Бром-5-фторфенил)изоксазолидина гидрохлорид (5,3 г), полученный на стадии 7, очищали с использованием СКЖХ, приведенных ниже, с получением целевого оптического изомера (чистота 100%, 100% э.и.).

5 Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм \* 30 мм, 5 мкм);

Подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; В%: 15%-15%, 3,8 мин; 600 мин

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,43 (dt, J = 9,8, 2,0 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (td, J = 8,1, 4,4 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 2,81 (dtd, J = 12,4, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H).

10 <Пример получения 42> Получение (R)-3-(3',5-дифтор-[1,1'-дифенил]-3-ил)изоксазолидина гидрохлорида



Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-3-(3-Бром-5-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата

15 (R)-3-(3-бром-5-фторфенил)изоксазолидина гидрохлорид (1 г, 1 экв.), приготовленный по <примеру приготовления 41>, и триэтиламин (ТЭА; 1,5 мл, 3 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (7 мл), а затем медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (Вос<sub>2</sub>О; 1,0 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Согласно результатам анализа с использованием

20 ТСХ (DCM) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено новое пятно вещества с другой полярностью. Органический слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (ЭА; 70 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (100 мл \* 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали указанное в заголовке соединение в

25 виде маслянистой жидкости бледно-желтого цвета (1,1 г, выход 95%).



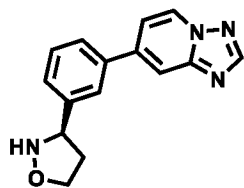
Стадия 2: Получение трет-бутил (R)-3-(3',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоксазолидин-2-карбоксилата

Трет-бутил (R)-3-(3-бром-5-фторфенил) изоксазолидин-2-карбоксилат, полученный на стадии 1 (350 мг, 1 экв.), (3-фторфенил)бороновую кислоту (170 мг, 1,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(280 мг, 2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем к реакционной смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (110 мг, 0,1 экв.) при 80 °C и перемешивали в течение 3 ч. Согласно результатам анализа с использованием ТСХ (DCM) все исходные вещества полностью расходовались, при этом было обнаружено новое пятно вещества с другой полярностью. Органический слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (ЭА; 70 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (100 мл \* 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии (гексан : дихлорметан = от 5:5 до 0:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (320 мг, выход 88%).

Стадия 3: Получение (R)-3-(3',5-дифтор-[1,1'-дифенил]-3-ил)изоксазолидина гидрохлорида

Трет-бутил (R)-3-(3',5-дифтор- [1,1'-бифенил]-3-ил) изоксазолидин-2-карбоксилат (320 мг, 1 экв.), полученный на стадии 2, растворяли в дихлорметане (ДХМ; 40 мл), а затем добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 1 мл, 5 экв.) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Согласно результатам анализа с использованием ЖХ-МС все исходные материалы полностью расходовались, добавляли диэтиловый эфир (10 мл) с получением твердого вещества, а полученный осадок фильтровали и высушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (240 мг, выход 91%).

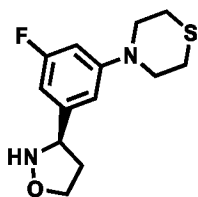
**<Пример получения 43> Получение (R)-3-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенил)изоксазолидина**



Целевое указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в <примере приготовления 42>.

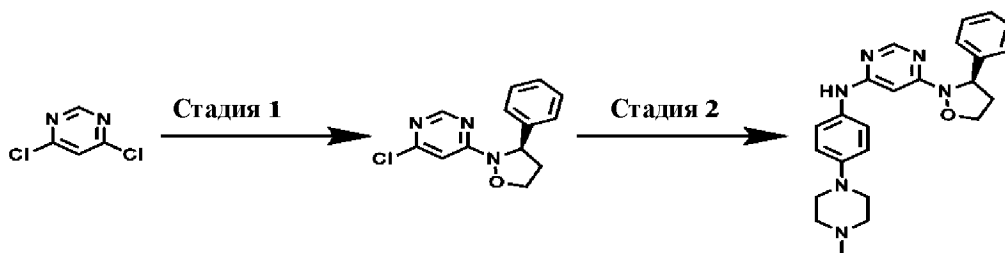
<Пример получения 44> Получение (R)-3-(3-фтор-5-

5 тиоморфолинофенил)изоксазолидина



Соединение получали способом, например, с нуклеофильным замещением в ароматическое ядро ( $S_NAr$ ), или другим подобным способом, используя соединение из <примера приготовления 41>.

10 <Пример 1> Получение (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин



Стадия 1: Получение (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидина

4,6-Дихлорпиримидин (600 мг, 1 экв.) и (R) -3-фенилизоксазолидин (631 мг, 1,05 экв.) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО, 7 мл), а затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA; 1,41 мл, 2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 60 °C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционный раствор подвергали экстракции с использованием этилацетата и воды. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ЖХСД

(этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, выход 77%) в виде прозрачной жидкости.

Стадия 2: Получение (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин

5 (R)-2-(6-Хлорпиримидин-4-ил) -3-фенилизоксазолидин (139 мг, 1 экв.), полученный на стадии 1, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (152 мг, 1,5 экв.) и карбонат калия (220 мг, 3 экв.) добавляли и растворяли во вторичном бутаноле (1,8 мл) с последующим ультразвуковым осаждением в течение 5 мин в атмосфере азота для дегазации. К реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) 10 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; 47 мг, 0,1 экв.) и Xphos (51 мг, 0,2 экв.) и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Полученный фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 32%).

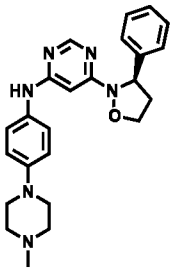
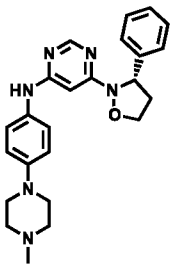
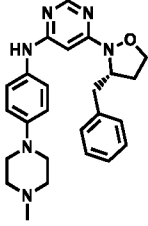
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- *d*) δ 8,23 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 6,7 Гц, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,64 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, *J* = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (q, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,23 (t, *J* = 5,1 Гц, 4H), 2,71 (dtd, *J* = 12,2, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,64 (t, *J* = 5,0 Гц, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,04 (s, 1H).

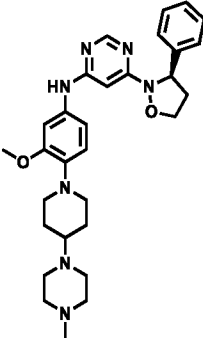
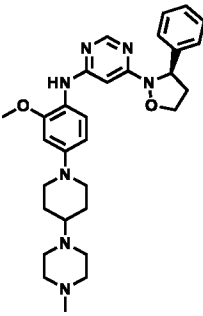
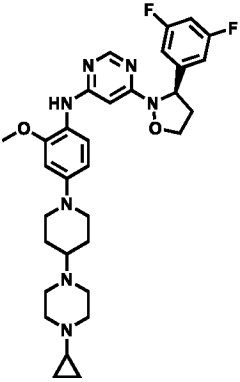
<Примеры 2-237>

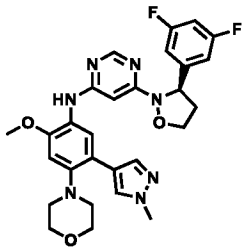
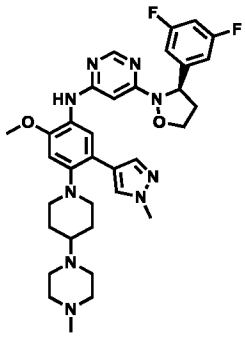
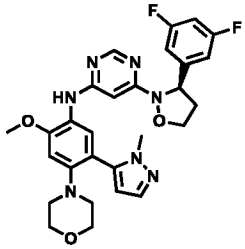
20 Все примеры соединений (примеры соединений № № 1-237) согласно настоящему изобретению получены способом, аналогичным способу из примера 1. Названия соединений, химические структуры, а также результаты анализа методами ЯМР и ЖХМС соответствующих примеров соединений приведены ниже в таблице 1.

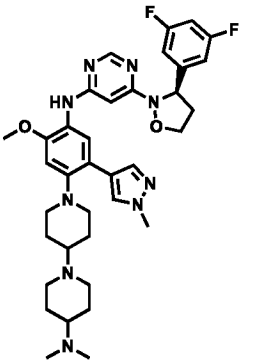
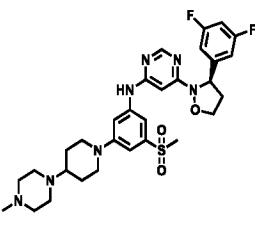
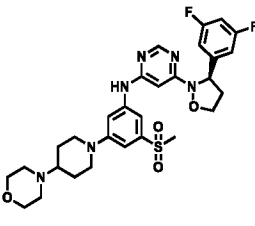
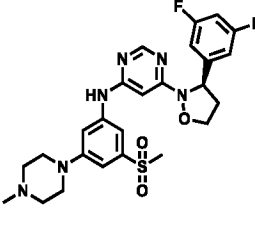
[Таблица 1]

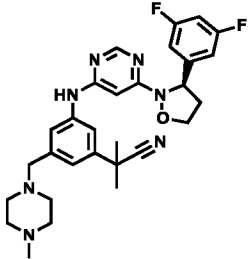
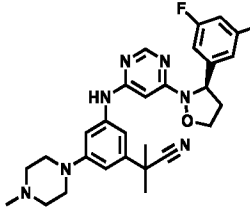
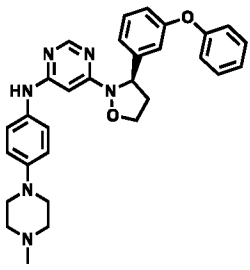
Пр име р	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; МС [M+H] <sup>+</sup>

сос дин ени я			
1		(R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 8,4, 6,7 Гц, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, J = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,71 (dtd, J = 12,2, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,64 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,04 (s, 1H); 417,4 [M+H] <sup>+</sup>
2		(S)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 8,4, 6,7 Гц, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, J = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,71 (dtd, J = 12,2, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,64 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,04 (s, 1H); 417,3 [M+H] <sup>+</sup>
3		(S)-6-(3-бензилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	431,4 [M+H] <sup>+</sup>

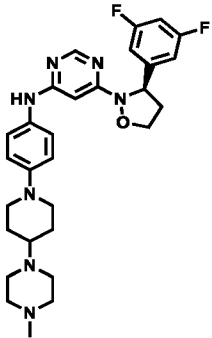
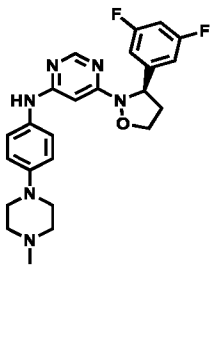
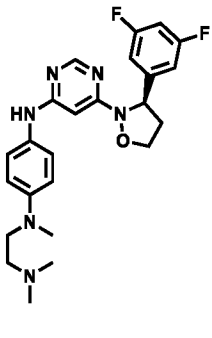
4		<p>(R)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,30-8,26 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,34 (t, <math>J = 7,7</math> Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 5,66 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,11 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,89-3,82 (m, 4H), 3,54 (d, <math>J = 11,2</math> Гц, 2H), 2,76-2,65 (m, 4H), 2,63-2,33 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H); 530,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
5		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,30 (s, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,45 (d, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,34 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,68 (dd, <math>J = 8,7, 4,5</math> Гц, 1H), 4,11 (td, <math>J = 7,8, 4,3</math> Гц, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (d, <math>J = 12,0</math> Гц, 2H), 2,78-2,64 (m, 7H), 2,58-2,47 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (d, <math>J = 12,0</math> Гц, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H); 530,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
6		<p>(R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>592,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

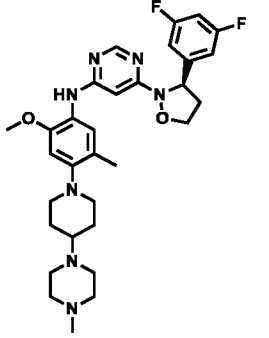
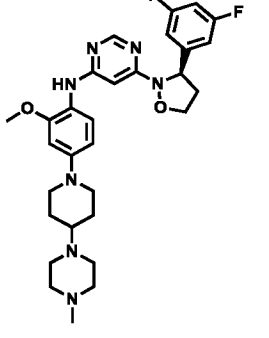
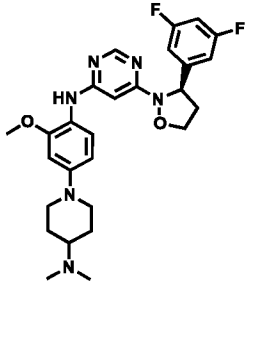
7		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинофенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,44 (dt, <math>J = 7,6, 3,8</math> Гц, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 5H), 2,54-2,44 (m, 1H); 550,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
8		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (dt, <math>J = 6,8, 2,1</math> Гц, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,52 (d, <math>J = 10,1</math> Гц, 1H), 4,42 (d, <math>J = 4,4</math> Гц, 1H), 4,17 (s, 4H), 4,06 (s, 1H), 3,91 (s, 5H), 3,81-3,47 (m, 7H), 3,37 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,84 (t, <math>J = 11,8</math> Гц, 2H), 2,48 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 1H), 2,32 (d, <math>J = 11,7</math> Гц, 2H), 2,13 (d, <math>J = 9,4</math> Гц, 2H); 646,5 [M+H]<sup>+</sup></p>
9		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинофенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>550,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

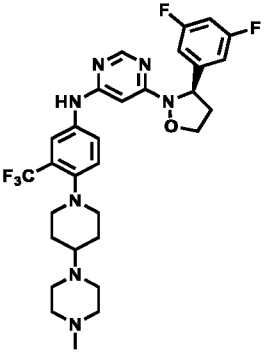
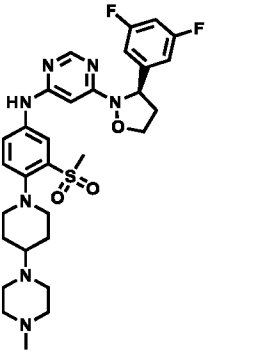
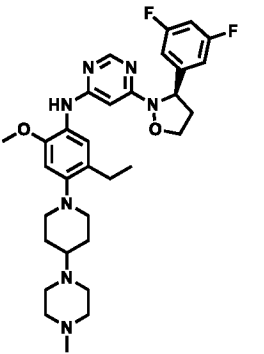
10		<p>(R)-1'-4-((6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-5-метокси-2-(1- метил-1H-пиразол-4- ил)фенил)-N,N-диметил- [1,4'-бипиперидин]-4-амин</p>	674,6 [M+H] <sup>+</sup>
11		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3-(4-(4- метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-5- (метилсульфонил)фенил)п иримидин-4-амин</p>	614,3 [M+H] <sup>+</sup>
12		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3- (метилсульфонил)-5-(4- морфолинопиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	601,3 [M+H] <sup>+</sup>
13		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3-(4- метилпиперазин-1-ил)-5- (метилсульфонил)фенил)п</p>	531,3 [M+H] <sup>+</sup>

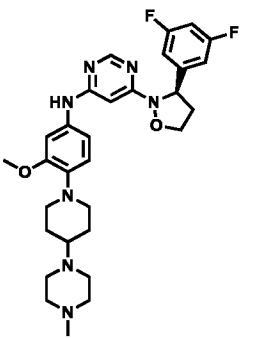
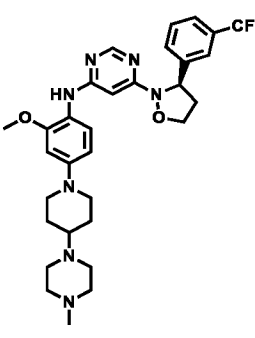
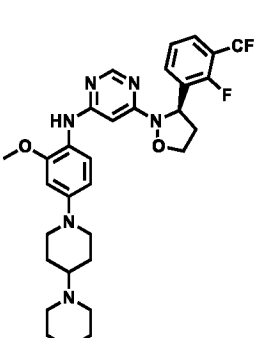
		иримидин-4-амин	
14		(R)-2-(3-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метилпропаннитрил	534,3 [M+H] <sup>+</sup>
15		(R)-2-(3-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрил	520,3 [M+H] <sup>+</sup>
16		(R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-феноксифенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,25 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,12 (dt, J = 4,1, 2,0 Гц, 2H), 7,11-7,05 (m, 3H), 7,01 (dt, J = 5,3, 1,8 Гц, 3H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 3H), 6,90-6,85 (m, 2H), 5,63 (dt, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 4,22 (td, J = 7,8, 4,2 Гц, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 4H), 2,61 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (d, J = 7,8, 4,4 Гц, 1H); 509,4 [M+H] <sup>+</sup>

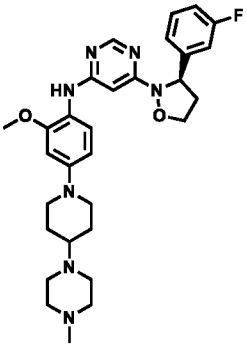
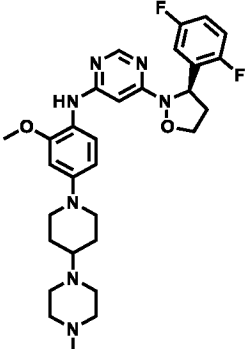
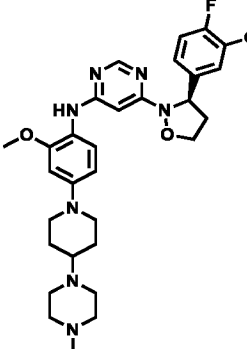


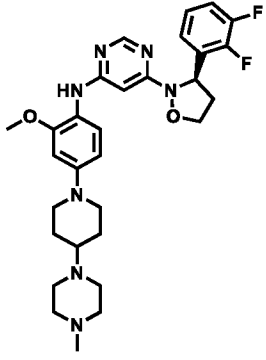
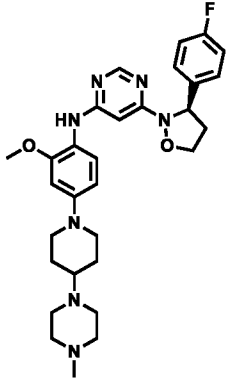
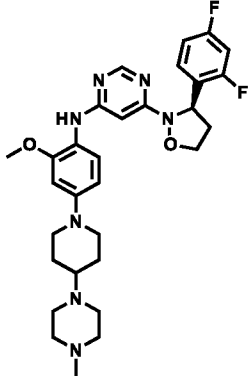
17		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенилпиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 4H), 6,69 (tt, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,82 (s, 7H), 2,77-2,69 (m, 4H), 2,54 (tt, <i>J</i> = 11,5, 3,6 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H); 536,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
18		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,99-6,92 (m, 4H), 6,69 (tt, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,31-3,23 (m, 4H), 2,75 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 8,3, 4,7 Гц, 1H); 453,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
19		<p>(R)-N<sup>1</sup>-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-N<sup>4</sup>-(2-(диметиламино)этил)-N<sup>4</sup>-метилбензол-1,4-диамин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 3H), 6,33-6,31 (m, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,08 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78-2,62 (m, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,36-2,27 (m, 1H); 455,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

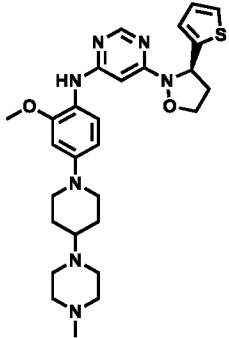
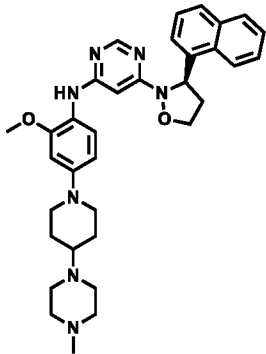
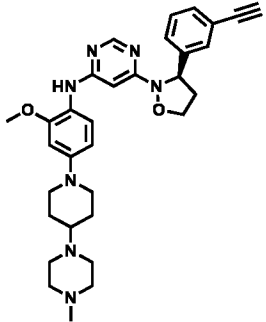
20		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-5- метил-4-(4-(4- метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,69 (tt, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,40- 6,37 (m, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,86 (s, 7H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,74 (qd, <i>J</i> = 11,9, 3,8 Гц); 580,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
21		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (4-(4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,28 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,74-3,68 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 8H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,38- 2,28 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H); 566,5 [M+H]<sup>+</sup></p>
22		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(4- (диметиламино)пипериди н-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,30 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 4H), 3,74-3,68 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 3H), 2,48-2,28 (m, 8H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,77- 1,65 (m, 2H); 511,5 [M+H]<sup>+</sup></p>

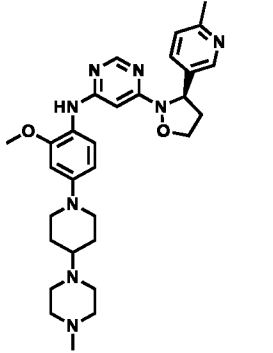
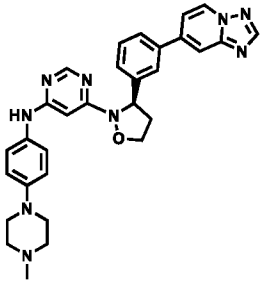
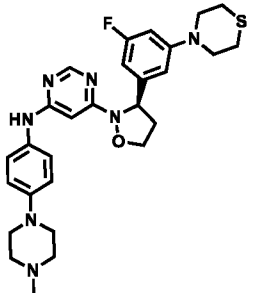
23		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,57 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,88 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 5H), 2,81-2,71 (m, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,75 (tt, 11,0 Гц, 2H); 604,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
24		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(метилсульфонил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,30-8,26 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,63 (dd, J = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,17 (td, J = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,93 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,35-3,28 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 9H), 2,53-2,44 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,7, 2H), 1,75 (q, J = 11,9, 11H); 614,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
25		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-(метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,29 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,65 (dd, J = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (td, J = 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,90-3,79 (m, 7H), 3,13 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 2,79-2,62 (m, 12H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,96 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,73 (q, J = 11,5, 3,2 Гц, 2H); 594,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

26		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,25-8,20 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,69 (tt, <math>J = 8,7, 2,4</math> Гц, 1H), 6,46 (d, <math>J = 0,9</math> Гц, 1H), 5,62 (dd, <math>J = 8,8, 4,8</math> Гц, 1H), 4,10 (td, <math>J = 7,9, 4,2</math> Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,55 (d, <math>J = 11,4</math> Гц, 2H), 2,82-2,65 (m, 8H), 2,64-2,47 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,94 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 1,82 (tt, <math>J = 12,0, 6,0</math> Гц, 2H); 566,4 [M+H]<math>^+</math></p>
27		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-(трифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 7,48 (dt, <math>J = 15,8, 7,7</math> Гц, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,59-6,49 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,74 (dd, <math>J = 8,8, 4,6</math> Гц, 1H), 4,11 (q, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 3,93-3,80 (m, 4H), 3,71 (d, <math>J = 12,5</math> Гц, 2H), 2,81-2,67 (m, 7H), 2,62 (s, 4H), 2,48-2,31 (m, 5H), 1,97 (d, <math>J = 12,4</math> Гц, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H); 598,44 [M+H]<math>^+</math></p>
28		<p>(R)-6-(3-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,28 (s, 1H), 7,79 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 7,51 (t, <math>J = 9,5</math> Гц, 2H), 7,21 (t, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,93 (dd, <math>J = 8,8, 4,6</math> Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 4H), 3,72 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 2,84 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 2,80-2,51 (m, 10H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,97 (d, <math>J = 12,6</math> Гц, 2H), 1,71 (q, <math>J = 11,4, 10,9</math> Гц, 2H); 616,35 [M+H]<math>^+</math></p>

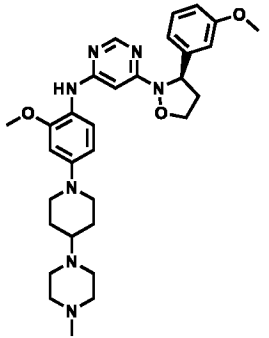
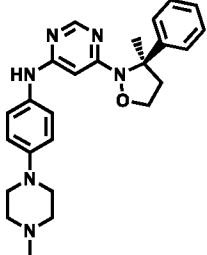
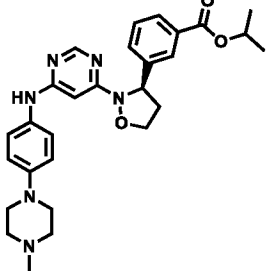
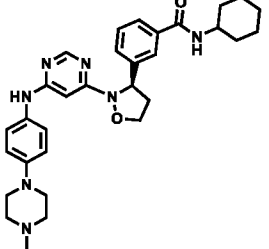
29		<p>(R)-6-(3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 13,5, 8,8 Гц, 2H), 6,94 (td, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 6,40 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,2 Гц, 1H), 3,91-3,82 (m, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 2,78-2,53 (m, 11H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,32 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 3H), 1,96 (d, 12,7 Гц, 2H), 1,70 (d, <i>J</i> = 11,5, 7,9 Гц, 2H); 548,39 [M+H] <sup>+</sup>
30		<p>(R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,00 (td, <i>J</i> = 9,0, 4,0 Гц, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,87 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 2,80-2,66 (m, 7H), 2,56 (s, 4H), 2,42 (t, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,70 (d, <i>J</i> = 20,7, 11,3 Гц, 2H); 566,36 [M+H] <sup>+</sup>
31		<p>(R)-6-(3-(3-хлор-4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,28 (s, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 2,78-2,68 (m, 5H), 2,58 (s, 6H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 4H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H),

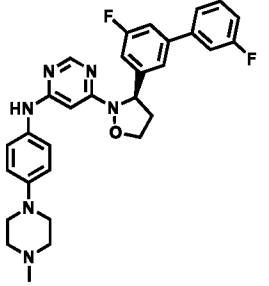
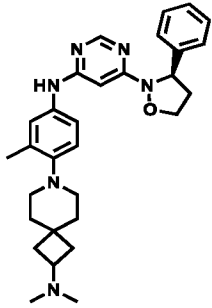
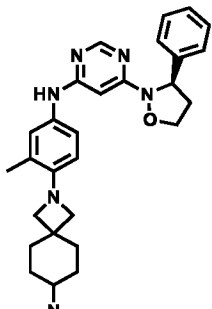
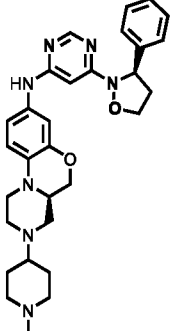
			1,70 (dd, $J = 22,3, 10,3$ Гц, 2H); 582,36 [M+H] <sup>+</sup>
32	 <p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,27 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,54 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,39 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Гц, 1H), 4,09 (dt, $J = 7,8, 3,8$ Гц, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,86-2,60 (m, 11H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H); 566,31 [M+H] <sup>+</sup>	
33	 <p>(R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,27 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,53 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,36 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J = 8,5, 4,6$ Гц, 1H), 4,11 (dt, $J = 7,9, 4,0$ Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 4H), 3,71 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,88-2,55 (m, 11H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 4H), 1,97 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H); 548,31 [M+H] <sup>+</sup>	
34	 <p>(R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,49 (q, $J = 8,6, 8,1$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,68 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Гц, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,72 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 3,43-3,36 (m, 5H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,67 (t, $J = 12,1$ Гц, 2H), 2,38-2,25 (m, 4H), 2,21-2,09 (m, 4H),	

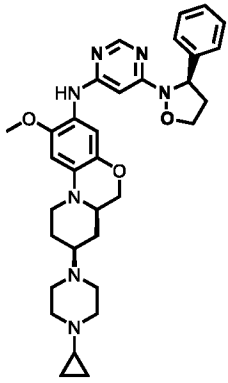
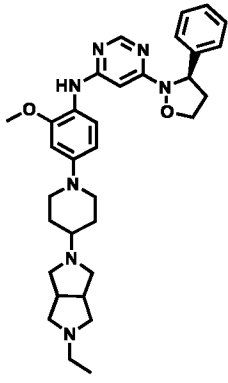
			1,83 (d, 2H), 1,51 (q, $J = 11,4$ Гц); 566,27[M+H]
35		(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(тиофен-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,32 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J = 5,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,55-6,49 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J = 8,3, 3,5$ Гц, 1H), 4,17 (td, $J = 7,9, 5,2$ Гц, 1H), 3,93 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,75 (td, $J = 12,2, 2,3$ Гц, 3H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55-2,44 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 12,4, 2\text{H}$ ), 1,76 (m, 2H); 536,4 [M+H] <sup>+</sup>
36		(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-нафталин-1-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,58-7,43 (m, 4H), 6,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,7, 4,0$ Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,00 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,76 (t, $J = 12,0$ Гц, 3H), 2,63 (s, 4H), 2,4-2,35 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (d, 2H), 1,75 (d, 2H); 580,39 [M+H] <sup>+</sup>
37		(R)-6-(3-(3-этинилфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	554,3 [M+H] <sup>+</sup>

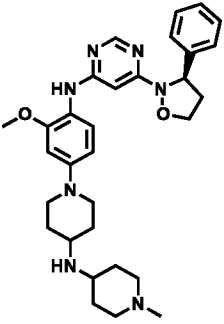
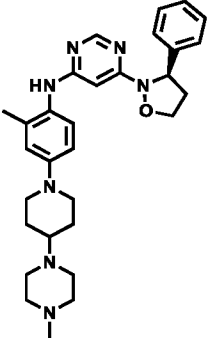
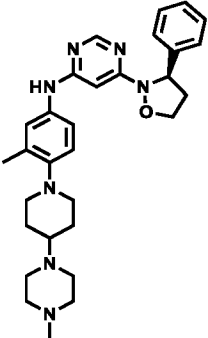
38		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(6-метилпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,75-8,49 (m, 2H), 8,22-8,12 (m, 1H), 8,08-7,94 (m, 1H), 7,57-7,27 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61-6,50 (m, 1H), 6,25-6,12 (m, 1H), 5,65-5,53 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 6H), 3,50-3,27 (m, 4H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 6H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,38-2,19 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H); 545,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
39		<p>(R)-6-(3-(3-((1,2,4)триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>534,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
40		<p>(R)-6-(3-(3-(5-фтор-2-тиоморфолинофенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>536,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

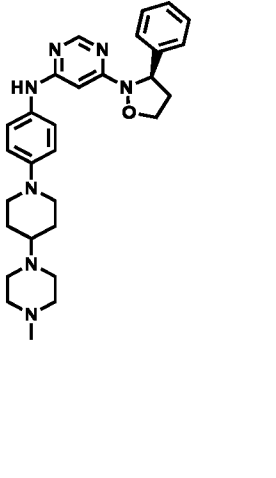
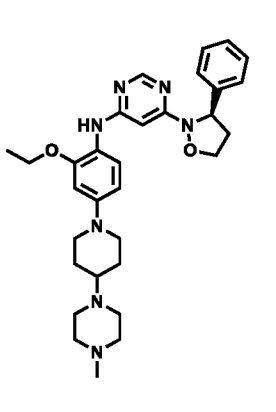
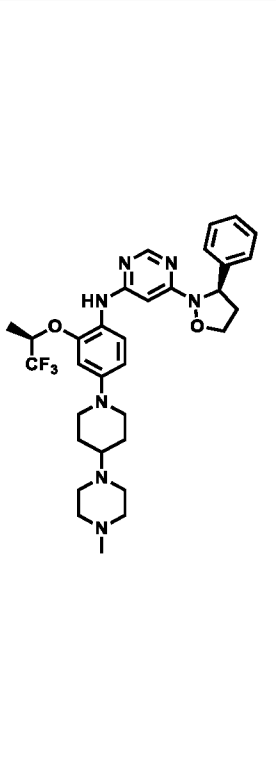


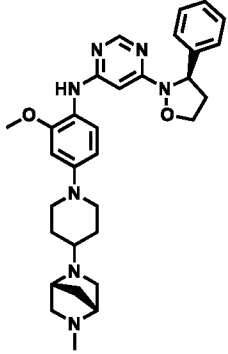
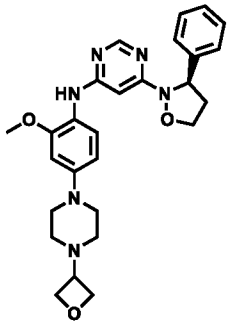
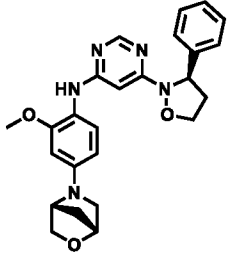
41		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-метоксифенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,62-6,52 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,54 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,24 (td, <i>J</i> = 7,5, 5,5 Гц, 1H), 4,03 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,89-3,77 (m, 8H), 3,66 (s, 8H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 6H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H); 560,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
42		<p>(R)-6-(3-метил-3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>431,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
43		<p>изопропил (R)-3-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензоат</p>	<p>503,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
44		<p>(R)-N-циклогексил-3-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензамид</p>	<p>542,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

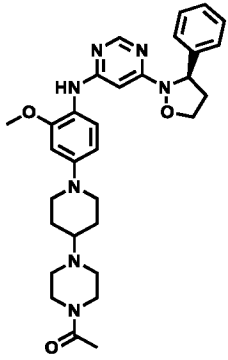
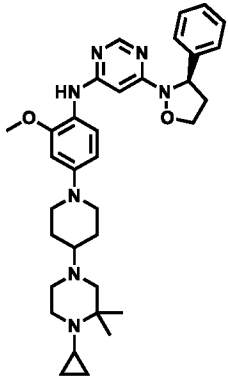
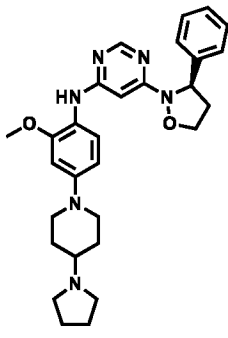
45		<p>(R)-6-(3-(3',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,27 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,45–7,10 (m, 9H), 7,09-6,90 (m, 3H), 6,40 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,71 (dd, <math>J = 8,7, 4,7</math> Гц, 1H), 4,11 (td, <math>J = 7,9, 4,1</math> Гц, 1H), 3,85 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,76 (dt, <math>J = 12,2, 7,6, 4,2</math> Гц, 1H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,44-2,31 (m, 4H); 529,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
46		<p>(R)-N,N-диметил-7-(2-метил-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин</p>	<p>499,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
47		<p>(R)-N,N-диметил-2-(2-метил-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-амин</p>	<p>499,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
48		<p>(R)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,4a,5-</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 3H), 6,42 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,64 (dd, <math>J = 8,6, 4,6</math> Гц, 1H), 4,20 (dd, <math>J = 10,6, 2,7</math> Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J = 7,8,</math></p>

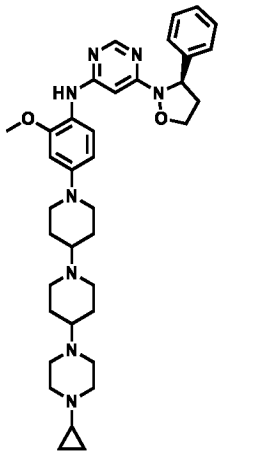
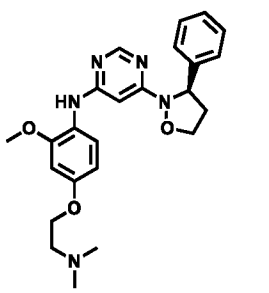
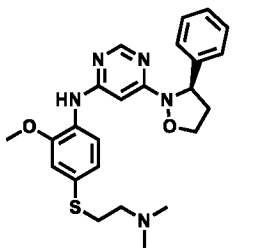
		гексагидробензо[b]пирозино[1,2-d][1,4]оксазин-8-амин	4,5 Гц, 1H), 4,01 (dd, $J = 10,6, 8,9$ Гц, 1H), 3,88 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,68 (dt, $J = 11,6, 2,8$ Гц, 1H), 3,30 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,16 (dt, $J = 11,5, 9,4, 2,9$ Гц, 1H), 3,02 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,88 (dt, $J = 10,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,80 (td, $J = 11,8, 3,4$ Гц, 1H), 2,73 (ddt, $J = 8,8, 7,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (ddt, $J = 11,6, 8,9, 3,8$ Гц, 3H), 2,38 (dtd, $J = 12,4, 7,9, 4,7$ Гц, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,98–1,86 (m, 4H); 528,37[M+H] <sup>+</sup>
49		(6aR,8S)-8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метокси-N-(6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[b]пиридо[1,2-d][1,4]оксазин-3-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,29 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,68 (dd, $J = 8,6, 4,5$ Гц, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 10,8, 8,2$ Гц, 1H), 3,90 (q, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02 (dd, $J = 11,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,79-2,47 (m, 10H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 7H); 584,45 [M+H] <sup>+</sup>
50		N-(4-(4-(5-этилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	570,3 [M+H] <sup>+</sup>

51		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	544,3 [M+H] <sup>+</sup>
52		<p>(R)-N-(2-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,85-6,73 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 3,02 (d, <i>J</i> = 30,2 Гц, 8H), 2,81-2,66 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,72 (q, <i>J</i> = 12,1, 4,0 Гц, 2H); 514,34 [M+H]<sup>+</sup></p>
53		<p>(R)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,29-8,26 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,11 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,83-2,61 (m, 8H), 2,60-2,45 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H); 514,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

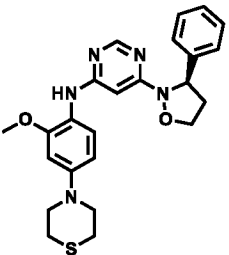
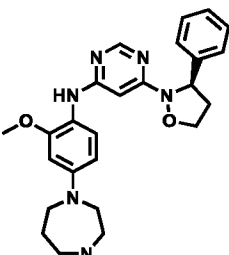
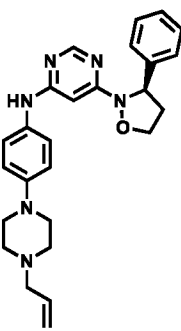
54		<p>(R)-N-(4-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,20 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,86 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 2,79-2,63 (m, 11H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 1,69 (qd, <i>J</i> = 12,1, 4,0 Гц, 2H); 500,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
55		<p>(R)-N-(2-этокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>544,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
56		<p>N-(4-(4-(4-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,56 (p, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 4,13 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,68 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 2,84-2,46 (m, 11H), 2,40 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 8,3, 4,5 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,68 (qd, <i>J</i> = 12,2, 4,0 Гц, 2H), 1,49-1,46 (m, 3H), 1,33-1,27 (m, 1H); 612,38 [M+H]<sup>+</sup></p>

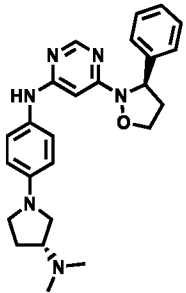
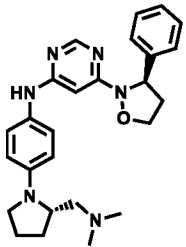
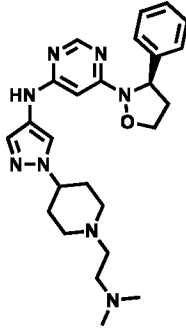
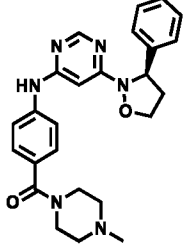
57		<p>N-(2-метокси-4-(4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,95 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,95-2,81 (m, 7H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,31 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,94 (s, 3H); 542,40 [M+H]<sup>+</sup></p>
58		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>489,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
59		<p>N-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,28 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,34 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 6,20 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 2,7-2,66 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H); 446,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

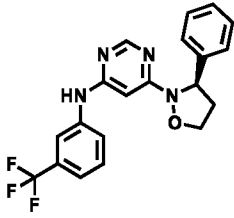
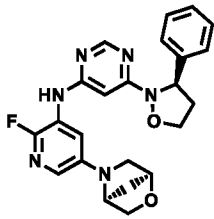
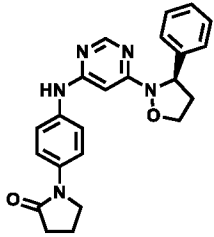
60		<p>(R)-1-(4-(1-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он</p>	558,3 [M+H] <sup>+</sup>
61		<p>(R)-N-(4-(4-(4-циклопропил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,55-6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,13 (td, <i>J</i> = 7,7, 4,6 Гц, 1H), 3,91 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,82-2,63 (m, 6H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,73 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 1,44 (s, 6H); 584,5 [M+H]<sup>+</sup></p>
62		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 12,12 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,67-6,54 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,93-3,35 (m, 7H), 3,28-3,13 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,25-1,89 (m, 8H); 501,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

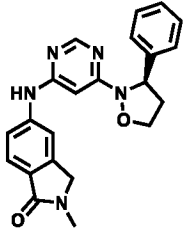
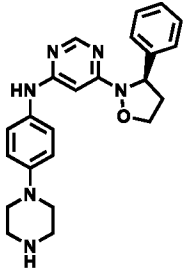
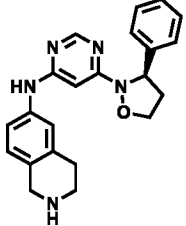
63		<p>(R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,22 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,55 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 3,17 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2H), 2,75-2,55 (m, 12H), 2,49-2,35 (m, 5H), 1,98-1,63 (m, 12H); 639,56 [M+H]<sup>+</sup></p>
64		<p>(R)-N-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,17-4,07 (m, 3H), 3,89 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,81 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,72 (tdd, <i>J</i> = 8,7, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,43-2,32 (m, 7H); 436,24 [M+H]<sup>+</sup></p>
65		<p>(R)-N-(4-(2-(диметиламино)этилтио)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 4,16 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,96-3,87 (m, 4H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 6H); 452,21 [M+H]<sup>+</sup></p>

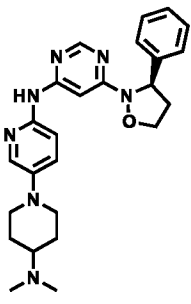
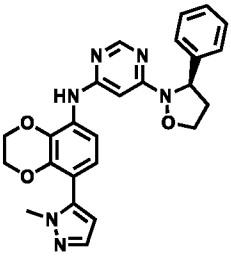
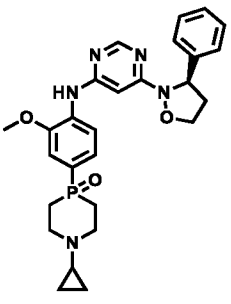


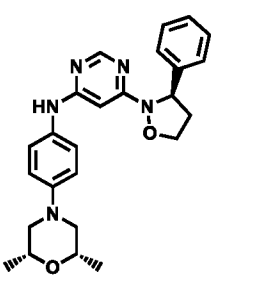
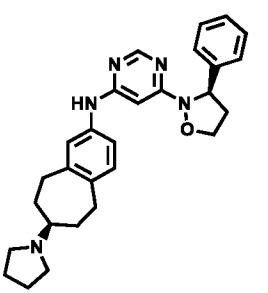
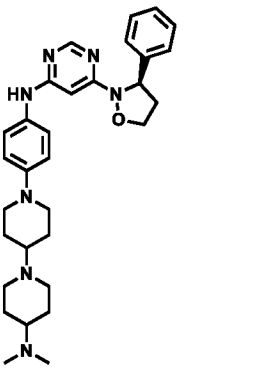
66		<p>(R)-N-(2-метокси-4-тиоморфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,30 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,56 (d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,45 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 7,35 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56-6,48 (m, 2H), 6,42 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,68 (dd, <math>J = 8,6, 4,6</math> Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,89 (q, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 4H), 2,81-2,67 (m, 5H), 2,44-2,34 (m, 1H); 450,22 [M+H]<math>^+</math></p>
67		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,26 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,34 (td, <math>J = 6,9, 6,3, 3,0</math> Гц, 3H), 7,24 (t, <math>J = 7,2</math> Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,32 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 6,31-6,23 (m, 2H), 5,68 (dd, <math>J = 8,6, 4,5</math> Гц, 1H), 4,10 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,88 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,50 (t, <math>J = 6,4</math> Гц, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,13 (p, <math>J = 6,2</math> Гц, 1H); 461,21 [M+H]<math>^+</math></p>
68		<p>(R)-N-(4-(4-аллилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 3H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,03-5,91 (m, 1H), 5,62 (dd, <math>J = 8,6, 4,6</math> Гц, 1H), 5,47-5,36 (m, 2H), 4,17 (td, <math>J = 7,7, 4,9</math> Гц, 1H), 3,94 (q, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 3,45 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 3,39 (t, <math>J = 5,1</math> Гц, 4H), 3,04 (t, <math>J = 5,0</math> Гц, 4H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H); 443,3 [M+H]<math>^+</math></p>

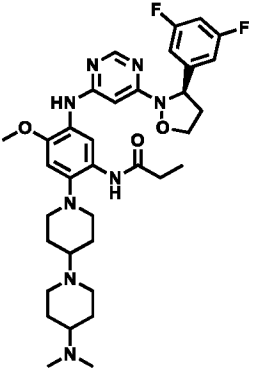
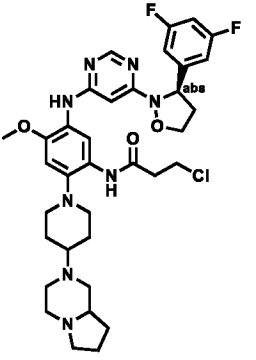
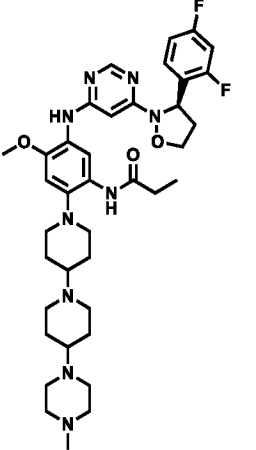
69		<p>N-(4-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 6H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,38 (q, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,50-2,34 (m, 4H); 431,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
70		<p>N-(4-((S)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>445,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
71		<p>(R)-N-(1-(1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>463,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
72		<p>(R)-(4-метилпиперазин-1-ил)(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метанон</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,20 (td, <i>J</i> = 7,7, 4,5 Гц, 1H), 3,93 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,48-2,37 (m, 4H); 445,24[M+H]<sup>+</sup></p>

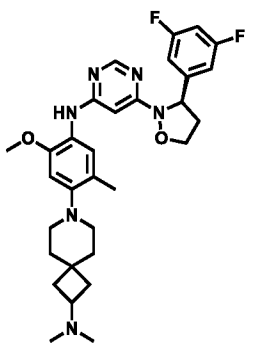
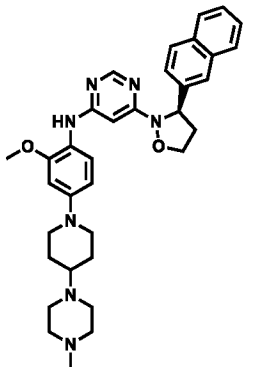
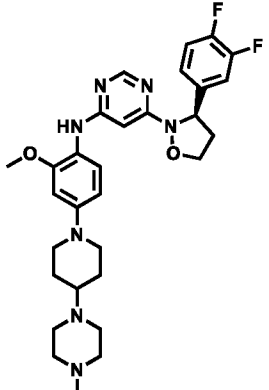
73		<p>(R)-6-(3- фенилизоксазолидин-2- ил)-N-(3- (трифторметил)фенил)пир имидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,36 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 3H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,18 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,91 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 2,77 (dtd, <i>J</i> = 12,2, 8,0, 4,4 Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H); 387,17 [M+H]<sup>+</sup></p>
74		<p>N-(5-((1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан- 5-ил)-2-фторпиридин-3- ил)-6-((R)-3- фенилизоксазолидин-2- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,17- 7,09 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,19 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,97- 3,86 (m, 3H), 3,59 (dd, <i>J</i> = 9,1, 1,6 Гц, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 2,78 (dddd, <i>J</i> = 12,0, 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,43 (dtd, <i>J</i> = 12,5, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 2,02 (ddd, <i>J</i> = 22,7, 9,8, 2,4 Гц, 2H); 435,27 [M+H]<sup>+</sup></p>
75		<p>(R)-1-(4-(((6-(3- фенилизоксазолидин-2- ил)пиримидин-4- ил)амино)фенил)пирролид ин-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 6,49 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 3,88 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,75 (dtd, <i>J</i> = 12,5, 8,0, 4,3 Гц, 1H), 2,64 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,20 (dd, <i>J</i> = 13,7, 6,3 Гц, 2H); 402,21 [M+H]<sup>+</sup></p>

76		<p>(R)-2-метил-5-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)изоиндолин-1-он</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,32 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,81 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, <math>J = 1,2</math> Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,37 (td, <math>J = 6,9, 1,6</math> Гц, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,58 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,65 (dd, <math>J = 8,6, 4,8</math> Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (td, <math>J = 7,8, 4,5</math> Гц, 1H), 3,91 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,42 (dtd, <math>J = 12,5, 7,9, 4,8</math> Гц, 1H); 388,23 [M+H]<sup>+</sup></p>
77		<p>(R)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,19 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, <math>J = 8,5, 6,8</math> Гц, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,39 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,64 (dd, <math>J = 8,6, 4,7</math> Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J = 7,7, 4,4</math> Гц, 1H), 3,87 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,25 (dd, <math>J = 6,5, 3,5</math> Гц, 4H), 3,17 (dd, <math>J = 6,5, 3,5</math> Гц, 4H), 2,74 (dddd, <math>J = 12,1, 8,7, 7,6, 4,5</math> Гц, 1H), 2,38 (dtd, <math>J = 12,4, 7,9, 4,7</math> Гц, 1H); 403,23[M+H]<sup>+</sup></p>
78		<p>(R)-N-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,61 (dd, <math>J = 8,6, 4,8</math> Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,88 (q, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H); 374,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

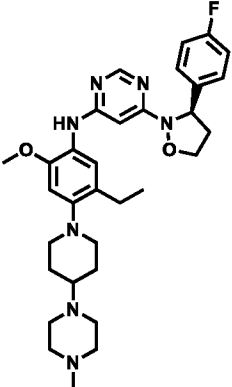
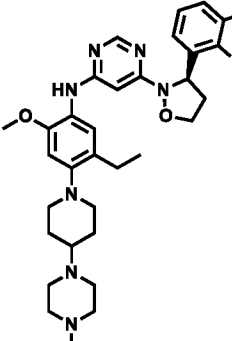
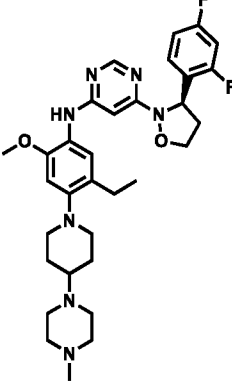
79		<p>(R)-N-(5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,76 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,0, 7,1$ Гц, 3H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Гц, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 5,67 (dd, $J = 8,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,21 (td, $J = 7,9, 4,6$ Гц, 1H), 3,99 (q, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,66 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 2,87-2,71 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,42 (ddt, $J = 11,5, 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,80 (qd, $J = 12,1, 4,1$ Гц, 1H); 446,30[M+H] <sup>+</sup>
80		<p>(R)-N-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,39 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 8,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,40-4,29 (m, 4H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,95 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H); 457,2 [M+H] <sup>+</sup>
81		<p>(R)-1-циклопропил-4-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,4-азафосфинан-4-оксид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 5H), 6,03 (s, 1H), 5,61 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,08 (q, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,03-3,79 (m, 7H), 3,03 (td, $J = 14,7, 4,9$ Гц, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 17,1$ Гц, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 2H); 506,3 [M+H] <sup>+</sup>

82		<p>N-(4-((2R,6S)-2,6- диметилморфолино)фенил )-6-((R)-3- фенилизоксазолидин-2- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p>432,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
83		<p>6-((R)-3- фенилизоксазолидин-2- ил)-N-((R)-7-(пирролидин- 1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро- 5H-бензо[7]аннулен-2- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 12,65 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,20- 7,04 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,41 (t, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 5H), 2,78 (t, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2H), 2,51- 2,36 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H); 456,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
84		<p>(R)-N,N-диметил-1'-(4-((6- (3-фенилизоксазолидин-2- ил)пиримидин-4- ил)амино)фенил)-[1,4'- бипиперидин]-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,86 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 3,05 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,78-2,67 (m, 3H), 2,52- 2,35 (m, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,29-2,19 (m, 3H), 1,98- 1,83 (m, 5H), 1,72 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 2H); 528,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

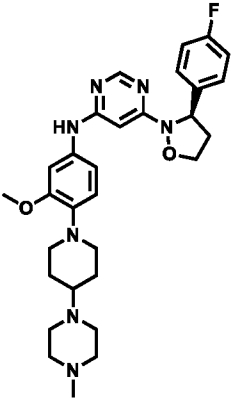
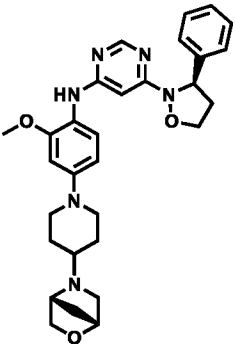
85		<p>(R)-N-(5-((6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-2-(4- (диметиламино)-[1,4'- бипиперидин]-1'-ил)-4- метоксифенил)пропионам ид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,75-6,64 (m, 3H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,46-2,29 (m, 11H), 2,24-2,16 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,31-1,23 (m, 3H); 665,6 [M+H]<sup>+</sup></p>
86		<p>3-хлор-N-(5-((6-((R)-3- (3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-2-(4- (гексагидропирроло[1,2- а]пиразин-2(1H)- ил)пиперидин-1-ил)-4- метоксифенил)пропанами д</p>	<p>698,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
87		<p>(R)-N-(5-((6-(3-(2,4- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-4-метокси-2-(4- (4-метилпиперазин-1-ил)- [1,4'-бипиперидин]-1'- ил)фенил)пропионамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,72 (s, 1H), 8,36-8,24 (m, 2H), 7,55 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 10,1 Гц, 2H), 5,86 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,21 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,82-2,66 (m, 11H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 5H); 720,7 [M+H]<sup>+</sup></p>

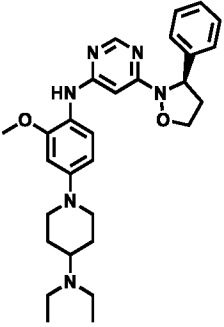
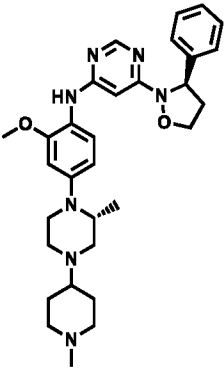
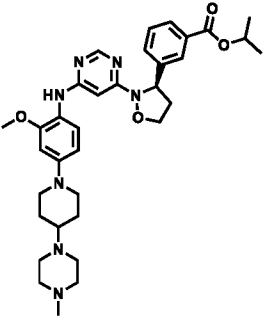
88		<p>(R)-7-(5-метокси-2-метил-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N,N-диметил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,29-8,27 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 5,65 (dd, <math>J = 8,8, 4,6</math> Гц, 1H), 4,11 (td, <math>J = 7,9, 4,1</math> Гц, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 5H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 5H), 2,35 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H); 565,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
89		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(нафталин-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, <math>J = 1,6</math> Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,54 (dd, <math>J = 8,5, 1,8</math> Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,82 (dd, <math>J = 8,6, 4,7</math> Гц, 1H), 4,15 (td, <math>J = 7,8, 4,5</math> Гц, 1H), 3,93 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 2,76 (dt, <math>J = 19,9, 12,4</math> Гц, 1H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,97 (d, <math>J = 12,5</math> Гц, 2H), 1,71 (dd, <math>J = 24,0, 12,1, 2\text{H}</math>); 580,44[M+H]<sup>+</sup></p>
90		<p>(R)-6-(3-(3,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,29 (s, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,54 (d, <math>J = 7,2</math> Гц, 2H), 6,39 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,63 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,10 (td, <math>J = 7,9, 4,3</math> Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 4H), 3,71 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 2H), 2,84-2,47 (m, 11H), 2,42 (dq, <math>J = 11,5, 3,4</math> Гц, 1H), 2,34 (s, 4H), 1,97 (d, <math>J = 14,1</math> Гц, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H); 566,31[M+H]<sup>+</sup></p>



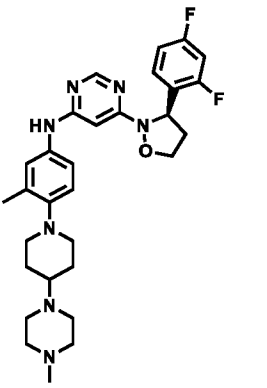
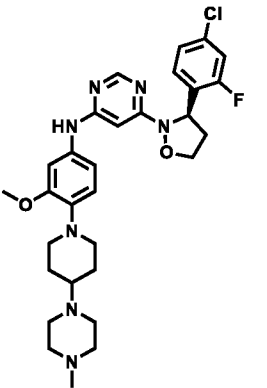
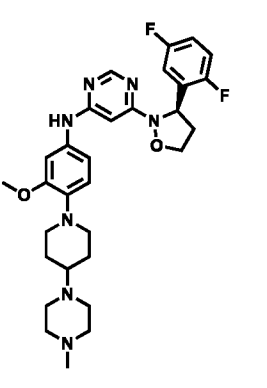
91		(R)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,29 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,5, 5,3, 2,8$ Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (td, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 2H), 6,67 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 5,65 (dd, $J = 8,4, 4,5$ Гц, 1H), 4,11 (td, $J = 7,8, 4,1$ Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 2,9$ Гц, 3H), 3,13 (d, $J = 11,3$ Гц, 2H), 2,84-2,59 (m, 13H), 2,50 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,40 (d, $J = 2,9$ Гц, 3H), 2,35 (d, $J = 8,0$ , 1H), 1,96 (d, $J = 12,16$ Гц, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,72 (tH), 3H); 576,42 [M+H] <sup>+</sup>
92		(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,31 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Гц, 1H), 4,10 (dq, $J = 7,6, 4,2$ Гц, 1H), 3,89 (q, $J = 8,2, 7,8$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,88-2,49 (m, 13H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,95 (d, 13,0 Гц, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 3H); 594,33 [M+H] <sup>+</sup>
93		(R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,32 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,85 (dd, $J = 8,7, 4,5$ Гц, 1H), 4,08 (td, $J = 7,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,90 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 2,82-2,50 (m, 12H), 2,40-2,24 (m, 5H), 1,96 (d, $J =$

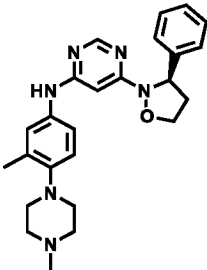
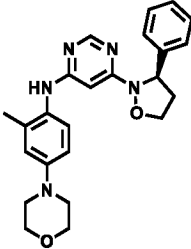
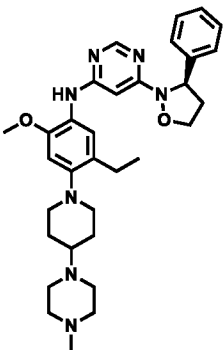
		ил)фенил)пиримидин-4-амин	12,1 Гц, 2H), 1,72 (qd, $J = 12,0$ , 3,8 Гц, 3H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); 594,33 [M+H] <sup>+</sup>
94		(R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,30 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (td, $J = 6,0$ , 3,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (td, $J = 9,1$ , 4,3 Гц, 1H), 6,96-6,85 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,87 (dd, $J = 9,0$ , 4,5 Гц, 1H), 4,08 (td, $J = 7,9$ , 4,2 Гц, 1H), 3,88 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,90-2,59 (m, 13H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,96 (d, 12,1, 2 Hz), 1,73 (qd, $J = 11,8$ , 3,7 Гц, 2H), 1,23 (t, 3H); 594,28 [M+H] <sup>+</sup>
95		(R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,8$ , 6,6 Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J = 11,2$ , 9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,07 (ddt, $J = 11,0$ , 5,5, 2,4 Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,70 (dd, $J = 8,7$ , 4,9 Гц, 1H), 4,18 (td, $J = 7,9$ , 3,9 Гц, 1H), 3,89 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,77 (dq, $J = 8,1$ , 4,1 Гц, 1H), 2,38-2,18 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,54 (d, 1H), 5,14 (dd, 5,1, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 0,98 (m, 0,95 (m, 2H); 566,4 [M+H]

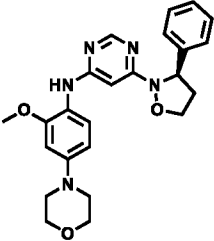
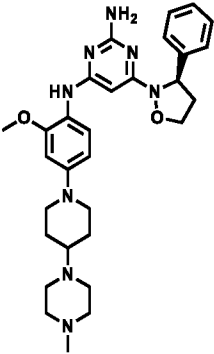
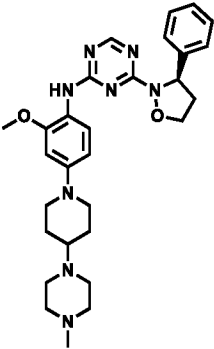
96		<p>(R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,22 (s, 1H), 8,23 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,44 (ddd, <math>J = 8,8, 5,6, 2,6</math> Гц, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,05 (dd, <math>J = 8,5, 2,3</math> Гц, 1H), 6,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,40 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,53 (dd, <math>J = 8,6, 5,0</math> Гц, 1H), 4,16 (td, <math>J = 7,9, 4,0</math> Гц, 1H), 3,85 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,75 (dq, <math>J = 8,3, 4,3</math> Гц, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,37-2,22 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 1,80 (d, 12,0 Гц, 2H), 1,54 (dt, <math>J = 11,6, 5</math> Гц, 2H), 1,25 (d, 2H), 3,45 (d, <math>J = 3,45, 2</math> Гц, 2H), 2,05-0,8 (m, 1H); 548,3 [M+H]<math>^+</math></p>
97		<p>N-(4-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<math>d</math>) <math>\delta</math> 8,24 (s, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,42 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 7,35 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,28 (d, <math>J = 1,2</math> Гц, 1H), 7,24 (t, <math>J = 1,4</math> Гц, 1H), 6,55 (d, <math>J = 2,5</math> Гц, 1H), 6,51 (dd, <math>J = 8,6, 2,5</math> Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,65 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,90 (q, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,72 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,74 (dd, <math>J = 11,9, 7,9, 3</math> Гц, 4,39 (d, 4H), 2,39 (dd, <math>J = 11,7, 7,9, 3</math> Гц, 2H), 2,19 (d, 2H), 2,16 (d, 1H), 2,16 (d, 1H); 529,39 [M+H]<math>^+</math></p>

98		<p>(R)-N-(4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,26 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,7 Гц, 3H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,35 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,89 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 2H), 3,39 (tt, <i>J</i> = 12,2, 3,7 Гц, 1H), 3,16 (q, <i>J</i> = 7,3 Гц, 4H), 2,80 (t, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,72 (t, <i>J</i> = 8,0, 4,4 Гц, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,16 (d, <i>J</i> = 9,38, 2H), 1,98 (q), 4,19 (hz, 2H), 4,19 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 4H); 503,40 [M+H]<sup>+</sup></p>
99		<p>N-(2-метокси-4-((R)-2-метил-4-(1-метилпиперазин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,27 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,91 (q, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 5H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H), 0,87-0,80 (m, 1H); 544,39 [M+H]<sup>+</sup></p>
100		<p>Изопропил (R)-3-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)фенил)пропанойл-1-пиперазин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-амин</p>	<p>616,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

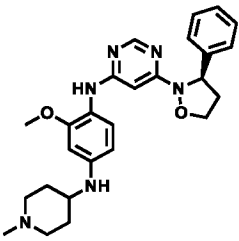
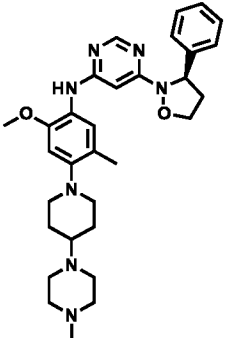
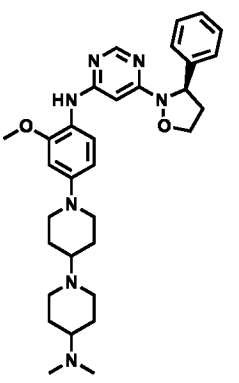
		ин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензоат	
101		(R)-N-(2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,21 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,90 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,24 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 4H), 2,89-2,76 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 5H); 530,4 [M+H] <sup>+</sup>
102		(R)-N-(3-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,98 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,71 (s, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H); 530,3 [M+H] <sup>+</sup>
103		(R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	550,44 [M+H] <sup>+</sup>

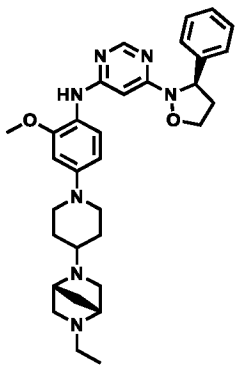
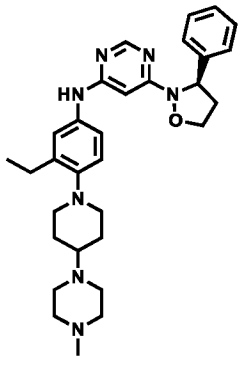
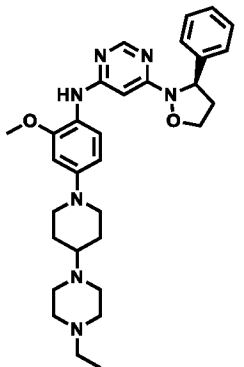
104		<p>(R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,23 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,51 (q, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,00 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 6,47 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,83 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,08 (td, <math>J = 7,9, 4,4</math> Гц, 1H), 3,86 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,18 (d, <math>J = 11,7</math> Гц, 2H), 2,78-2,69 (m, 11H), 2,44 (dtd, <math>J = 11,7, 7,6, 3,8</math> Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,96 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 1,72 (q, <math>J = 12,2, 2,3</math> Гц, 2H); 550,44 [M+H]<sup>+</sup></p>
105		<p>(R)-6-(3-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,26 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (t, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,92 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,82 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,06 (td, <math>J = 7,9, 4,3</math> Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,55 (d, <math>J = 11,1</math> Гц, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,72-2,39 (m, 11H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80 (qd, <math>J = 12,0, 3,7</math> Гц, 2H); 582,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
106		<p>(R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,28 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 7,29 (dd, <math>J = 5,9, 3,2</math> Гц, 1H), 7,05-6,80 (m, 6H), 6,48 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,85 (dd, <math>J = 8,8, 4,6</math> Гц, 1H), 4,07 (td, <math>J = 7,8, 4,2</math> Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,55 (d, <math>J = 11,6</math> Гц, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 7H), 2,54-2,39 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,92 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 2H), 1,81 (qd, <math>J = 11,9, 3,8</math> Гц, 2H); 566,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

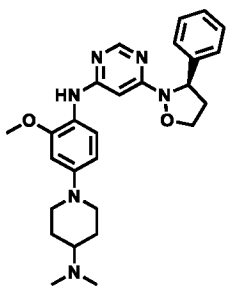
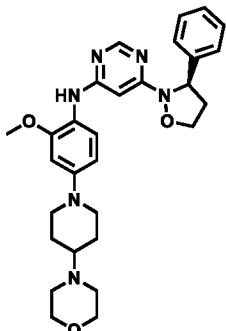
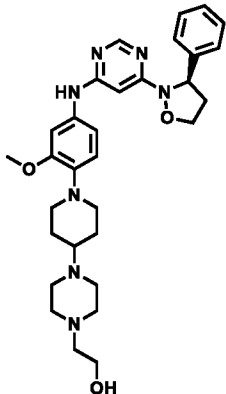
107	 <p>(R)-N-(3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,29 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,67 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Гц, 1H), 4,12 (td, $J = 7,8, 4,4$ Гц, 1H), 3,88 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,80-2,59 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H); 431,3 [M+H] <sup>+</sup>
108	 <p>(R)-N-(2-метил-4-морфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,26 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,66 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 4,07 (td, $J = 7,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,87 (q, $J = 7,0, 5,9$ Гц, 4H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 4,9$ Гц, 4H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 3H); 418,3 [M+H] <sup>+</sup>
109	 <p>(R)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10,93 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 4,24 (td, $J = 7,6, 5,3$ Гц, 1H), 4,02 (q, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (s, 7H), 3,22 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); 558,4 [M+H] <sup>+</sup>

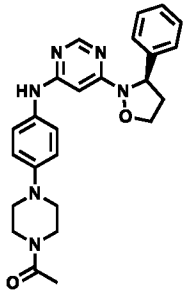
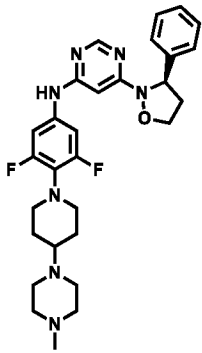
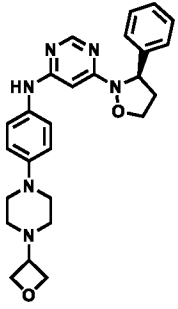
110		<p>(R)-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,29 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 9,3</math> Гц, 1H), 7,44 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 7,35 (dd, <math>J = 8,4, 6,8</math> Гц, 2H), 7,27–7,24 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,53 (dd, <math>J = 6,3, 2,6</math> Гц, 2H), 6,40 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,67 (dd, <math>J = 8,7, 4,6</math> Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,93–3,86 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,20–3,11 (m, 4H), 2,72 (dtd, <math>J = 12,3, 8,0, 4,4</math> Гц, 1H), 2,39 (ddt, <math>J = 11,7, 7,7, 3,9</math> Гц, 1H); 434,25 [M+H]<sup>+</sup></p>
111		<p>(R)-N4-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-2,4-диамин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 7,44–7,39 (m, 3H), 7,34 (dd, <math>J = 8,4, 6,7</math> Гц, 2H), 7,24 (d, <math>J = 7,2</math> Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,55–6,47 (m, 2H), 5,61 (dd, <math>J = 8,6, 4,4</math> Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,06 (td, <math>J = 7,8, 4,6</math> Гц, 1H), 3,86 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 2,80–2,61 (m, 11H), 2,38 (s, 3H), 2,33–2,30 (m, 2H), 1,97 (d, <math>J = 12,5</math> Гц, 2H), 1,72 (q, <math>J = 13,1, 9,2</math> Гц, 2H); 545,40 [M+H]<sup>+</sup></p>
112		<p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,33 (s, 1H), 7,59–7,28 (m, 7H), 6,55–6,45 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,69–5,45 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,07 (q, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (d, <math>J = 11,9</math> Гц, 2H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,69 (t, <math>J = 11,4</math> Гц, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,47–2,37 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (d, <math>J = 12,5</math> Гц, 2H), 1,78–1,68 (m, 2H); 531,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

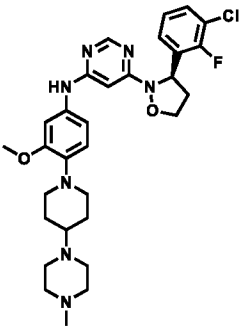
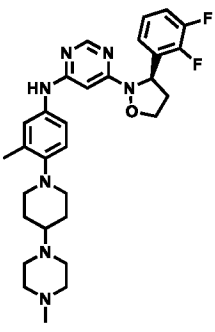
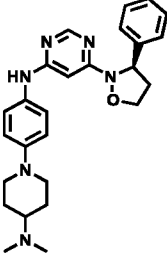


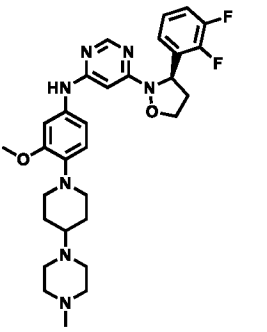
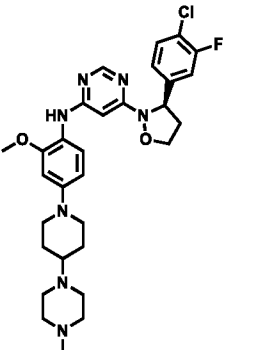
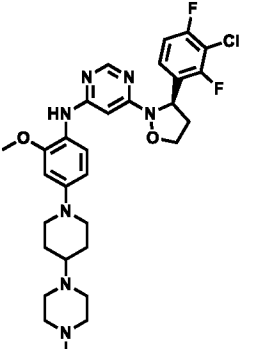
113		<p>(R)-2-метокси-N4-(1-метилпиперидин-4-ил)-N1-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,4-диамин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 12,30 (s, 1H), 10,70-10,51 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,32-6,18 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,56 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,03 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,79-3,68 (m, 3H), 3,67-3,49 (m, 3H), 3,36 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 5H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,24 (d, <i>J</i> = 14,3 Гц, 2H), 1,99 (q, <i>J</i> = 13,8, 11,8 Гц, 2H); 461,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
114		<p>(R)-N-(2-метокси-5-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,13 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,39-7,17 (m, 6H), 6,61 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,95 (q, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,19 (m, 3H), 3,09 (s, 5H), 2,86-2,57 (m, 7H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,85-1,72 (m, 2H); 544,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
115		<p>(R)-1'-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N,N-диметил-[1,4'-бипиперидин]-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,2 Гц, 1H), 4,20 (td, <i>J</i> = 7,7, 4,2 Гц, 1H), 3,97-3,87 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 8H), 2,50 (s, 6H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H); 558,5 [M+H]<sup>+</sup></p>

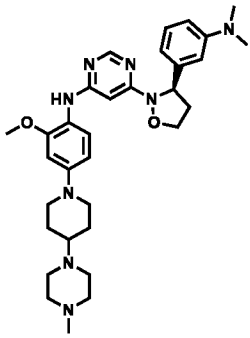
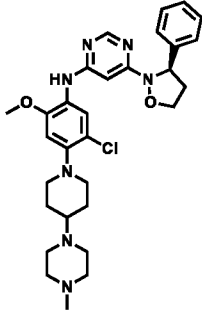
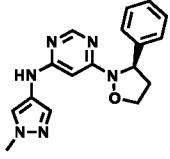
116		<p>N-(4-(4-((1R,4R)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 7,98 (s, 1H), 7,37-6,98 (m, 7H), 6,64-6,44 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,56-5,40 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,23 (q, <math>J = 7,1</math> Гц, 1H), 4,13-3,93 (m, 2H), 3,91-3,56 (m, 6H), 3,54-3,04 (m, 5H), 2,95-2,69 (m, 3H), 2,57-2,25 (m, 3H), 2,19-1,74 (m, 5H), 1,34-1,23 (m, 2H); 556,4 [M+H]<math>^+</math></p>
117		<p>(R)-N-(3-этил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,20 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,35 (dd, <math>J = 8,5, 6,8</math> Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,49 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,65 (dd, <math>J = 8,6, 4,7</math> Гц, 1H), 4,13 (td, <math>J = 7,8, 4,4</math> Гц, 1H), 3,88 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,12 (d, <math>J = 12,0</math> Гц, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,71 (dq, <math>J = 26,2, 8,1, 7,3, 4,3</math> Гц, 7H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (dtd, <math>J = 12,5, 7,9, 4,7</math> Гц, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,74 (qd, <math>J = 11,7, 3,7</math> Гц, 2H), 1,23 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H); 528,42[M+H]<math>^+</math></p>
118		<p>(R)-N-(4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,30 (s, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,45 (d, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,34 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,68 (dd, <math>J = 8,7, 4,5</math> Гц, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 2,78-2,65 (m, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,51-2,35 (m, 5H), 1,97 (d, <math>J = 12,6</math> Гц, 2H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,11 (t, <math>J = 7,2</math> Гц,</p>

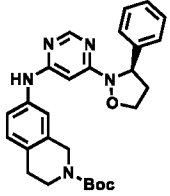
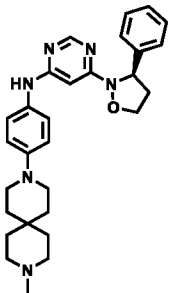
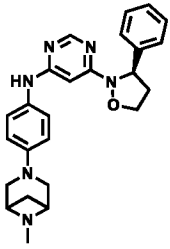
			3H); 544,3 [M+H] <sup>+</sup>
119	 <p>(R)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (td, <i>J</i> = 8,4, 7,9, 2,8 Гц, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,55-6,47 (m, 2H), 6,26 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,7, 4,5 Гц, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 9H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,90 (qд, <i>J</i> = 12,2, 3,8 Гц, 2H); 475,3 [M+H]<sup>+</sup></p>	
120	 <p>(R)-N-(2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,28 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 6,40-6,36 (m, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 4,11 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (t, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,63 (t, <i>J</i> = 4,7 Гц, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,70 (qд, <i>J</i> = 12,1, 3,9 Гц); 517,3 [M+H]<sup>+</sup></p>	
121	 <p>(R)-2-(4-(1-(2-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол</p>	560,4 [M+H] <sup>+</sup>	

122		<p>(R)-1-(4-(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,21-8,10 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 5,3 Гц, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,22-3,11 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,15 (s, 3H); 445,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
123		<p>(R)-N-(3,5-дифтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,27 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,97 (q, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 3H), 3,12 (t, <i>J</i> = 11,8 Гц, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 4H); 536,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
124		<p>(R)-N-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,74-4,64 (m, 4H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,27 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 4H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,57 (t, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,45-2,35 (m, 1H); 459,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

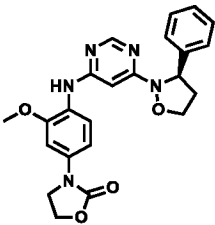
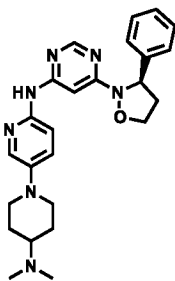
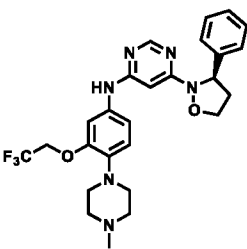
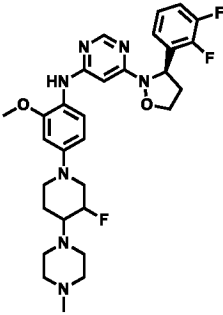
125		<p>(R)-6-(3-(3-хлор-2-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,27 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,05 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,48 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,87 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 4,07 (tt, <i>J</i> = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 3,86-3,81 (m, 4H), 3,55 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,74-2,54 (m, 7H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 11,1, 7,3, 3,8 Гц, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,92 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 1,81 (qd, <i>J</i> = 12,0, 3,8 Гц, 2H); 582,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
126		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>550,39 [M+H]<sup>+</sup></p>
127		<p>(R)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,88 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 2H), 3,23-3,09 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 9H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,15 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 1,89 (qd, <i>J</i> = 12,1, 4,1 Гц, 3H); 445,24[M+H]<sup>+</sup></p>

128		<p>(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3-метокси-4- (4-(4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,28 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,47 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,89 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,55 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,75-2,51 (m, 9H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,93 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 1,81 (qд, <i>J</i> = 11,9, 3,8 Гц, 2H); 566,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
129		<p>(R)-6-(3-(4-хлор-3- фторфенил)изоксазолидин -2-ил)-N-(2-метокси-4-(4- (4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,27 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 2,78-2,65 (m, 10H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 4H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 1,70 (dd, <i>J</i> = 24,4, 12,4, 3,3 Гц, 2H); 582,28[M+H]<sup>+</sup></p>
130		<p>(R)-6-(3-(3-хлор-2,4- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (4-(4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,45 (td, <i>J</i> = 8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (td, <i>J</i> = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,83 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,08 (td, <i>J</i> = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,77 (td, <i>J</i> = 16,1, 12,7, 6,9 Гц, 11H), 2,49 (ddt, <i>J</i> = 11,5, 7,5, 3,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (dtd, <i>J</i> = 12,7, 8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 1,71 (qд, <i>J</i> = 12,1, 3,9</p>

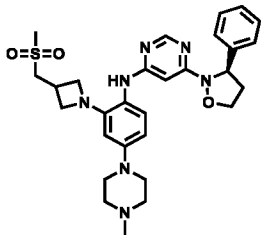
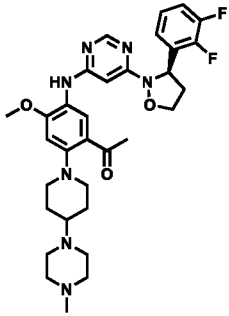
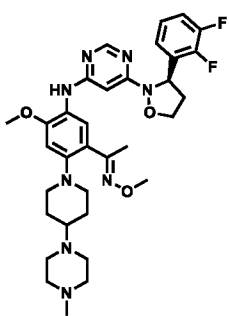
			Гц, 2H); 600,28 [M+H] <sup>+</sup>
131	 <p>(R)-6-(3-(3-(диметиламино)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,55-6,48 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,11 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,70 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,83-2,65 (m, 11H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 4H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 1,71 (qd, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H); 573,42 [M+H]<sup>+</sup></p>	
132	 <p>(R)-N-(5-хлор-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,16 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 3,92 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 2H), 2,80-2,61 (m, 7H), 2,51 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,94 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H); 564,3 [M+H]<sup>+</sup></p>	
133	 <p>(R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 11,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 26,4 Гц, 2H), 7,41-7,26 (m, 5H), 6,03 (s, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,10 (q, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H); 323,2 [M+H]<sup>+</sup></p>	

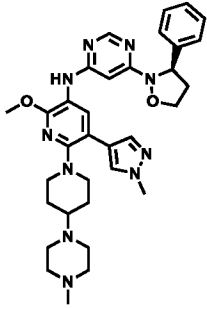
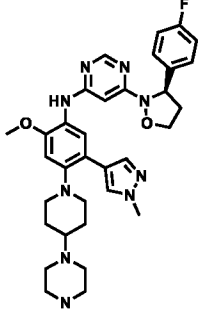
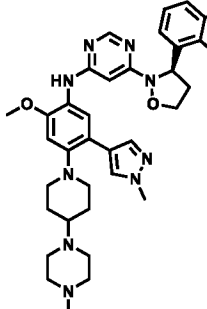
134		Трет-бутил- (R)-7-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 11,65 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,37 (dt, <i>J</i> = 7,9, 4,5 Гц, 2H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,25-6,98 (m, 3H), 6,19-6,09 (m, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,75-3,54 (m, 2H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,97-2,76 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,67-1,20 (m, 9H); 474,3 [M+H] <sup>+</sup>
135		(R)-N-(4-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 3,85 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,20-3,13 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 7H); 485,4 [M+H] <sup>+</sup>
136		N-(4-(6-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,27-7,18 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 2H), 6,33 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,62 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 2H), 3,47 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,80 (q, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,37 (dt, <i>J</i> = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H); 429,3 [M+H] <sup>+</sup>

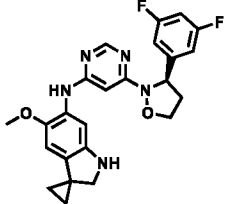
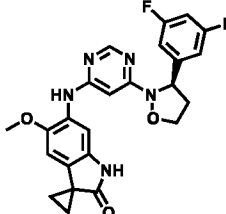
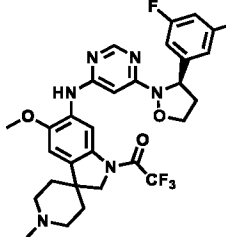


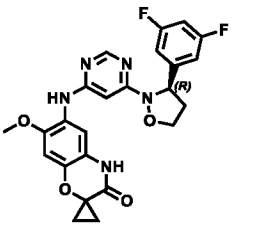
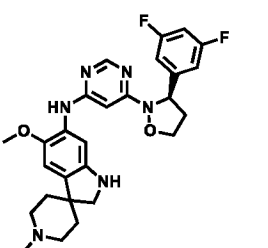
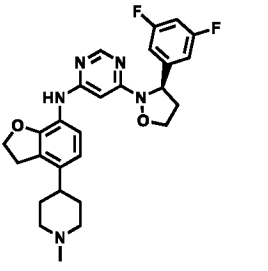
137		<p>(R)-3-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)оксазолидин-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,96-3,87 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H); 434,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
138		<p>(R)-N-(5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	
139		<p>(R)-N-(4-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 13,44 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 11,4 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 1H); 515,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
140		<p>6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 10,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18-6,98 (m, 4H), 6,56-6,47 (m, 2H), 5,83-5,75 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,89 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75-3,28 (m, 8H), 3,17-2,99 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,85</p>

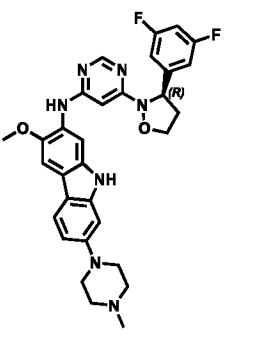
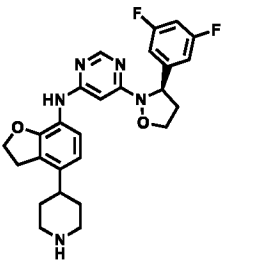
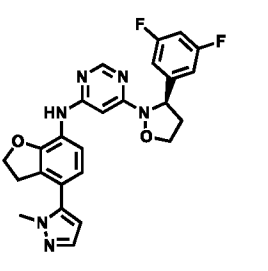
		метоксифенил)пиримидин -4-амин	(s, 3H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 2,00 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H); 584,4 [M+H] <sup>+</sup>
141		(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (1-метилпиперидин-4- ил)фенил)пиримидин-4- амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,17-6,98 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,80 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Гц, 1H), 4,27 (td, $J = 7,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,06 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,01-2,83 (m, 6H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,28 (q, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H); 482,3 [M+H] <sup>+</sup>
142		(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(5-изопропил- 2-метокси-4-(4-(4- метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 11,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,17-7,01 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,81 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Гц, 1H), 4,23 (td, $J = 7,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,01 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 7H), 3,34-3,18 (m, 4H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 11,8$ Гц, 2H), 2,40 (td, $J = 12,7, 7,4$ Гц, 1H), 2,18 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,18 (dd, $J = 6,9, 2,2$ Гц, 6H); 608,4 [M+H] <sup>+</sup>
143		(R)-N-(5-циклопропил-2- метокси-4-(4-(4- метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)-6-(3- фенилизоксазолидин-2- ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 10,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 4,25 (td, $J = 7,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,03 (q, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78-3,64 (m, 7H), 3,56 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,30 (t, $J = 12,2$ Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H),

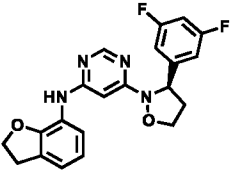
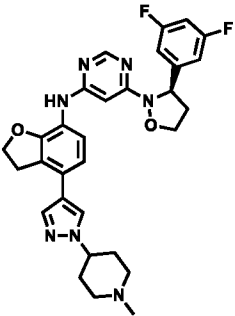
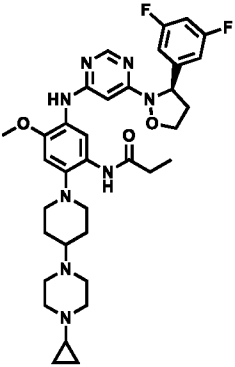
			2,50-2,40 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 2H); 570,5 [M+H] <sup>+</sup>
144	 <p>(R)-N-(4-(4-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,18 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,00 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,42 (dd, <math>J = 8,6, 2,6</math> Гц, 1H), 6,05 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 6,03 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,63 (dd, <math>J = 8,7, 4,7</math> Гц, 1H), 4,14-4,08 (m, 3H), 3,84 (q, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,29 (d, <math>J = 7,4</math> Гц, 2H), 3,24 (t, <math>J = 5,1</math> Гц, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,65 (t, 5,0 Гц, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H); 564,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
145	 <p>(R)-1-(5-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)этан-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8, 4,7</math> Гц, 1H), 4,13 (td, <math>J = 7,9, 4,2</math> Гц, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,67 (s, 6H), 2,58-2,40 (m, 4H), 2,37-2,25 (m, 5H), 2,00 (d, <math>J = 12,4</math> Гц, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H); 608,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
146	 <p>(R,E)-1-(5-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)этан-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 9,46-9,18 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18-6,98 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,89-5,74 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,71 (m, 6H), 3,61-3,34 (m, 6H), 3,01-2,69 (m, 7H),</p>	

		ил)пиперидин-1- ил)фенил)этан-1-она метилоксим	2,50-2,37 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 3H), 2,04-1,87 (m, 2H); 637,4 [M+H] <sup>+</sup>
147		(R)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,7 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,15 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,99-3,88 (m, 6H), 3,55 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 2,78-2,62 (m, 9H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H); 611,5 [M+H] <sup>+</sup>
148		(R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,13 (td, <i>J</i> = 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 2,84-2,42 (m, 11H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 11,9, 3,8 Гц, 2H); 628,4 [M+H] <sup>+</sup>
149		(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,92 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H),

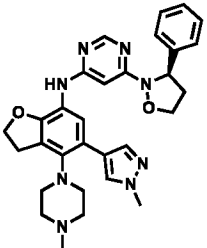
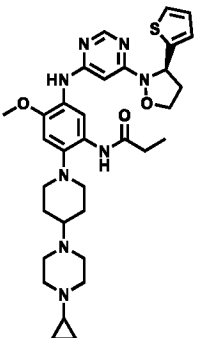
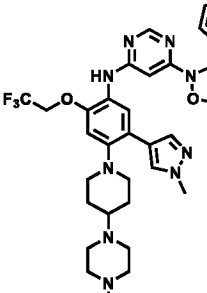
		метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	3,93-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,24 (dt, $J = 11,0$ , 3,5 Гц, 2H), 2,87-2,36 (m, 11H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H); 646,3 [M+H] <sup>+</sup>
150		(R)-N-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-5'-метоксиспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-амин	452,1 [M+H] <sup>+</sup>
151		(R)-6'-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5'-метоксиспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,35 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (ddd, $J = 6,7, 5,3, 2,9$ Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,55 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Гц, 1H), 4,16 (td, $J = 7,9, 3,9$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (dt, $J = 10,9, 6,4$ Гц, 2H), 2,76 (ddd, $J = 12,2, 8,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,26 (ddt, $J = 11,8, 7,7, 4,0$ Гц, 1H), 1,55 (q, $J = 3,6, 3,2$ Гц, 2H), 1,42 (q, $J = 3,5, 2H$ ); 466,3 [M+H] <sup>+</sup>
152		(R)-1-(6-(((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-1'-метилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,13 (dtd, $J = 9,6, 5,2, 2,1$ Гц, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84-3,78 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 4H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 12,3$ Гц, 3H), 1,71 (s, 2H); 605,4 [M+H] <sup>+</sup>

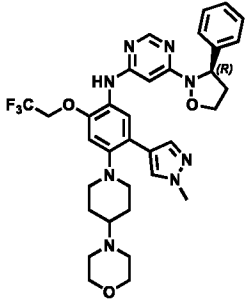
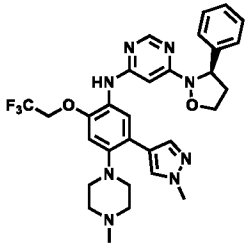
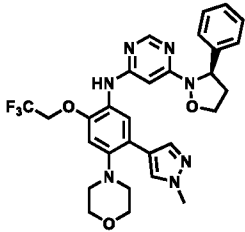
153		<p>(R)-6-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метоксиспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,15 (td, <i>J</i> = 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,83 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,26 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,25 (q, <i>J</i> = 4,1, 3,2 Гц, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H); 482,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
154		<p>(R)-N-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1'-метилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,13 (td, <i>J</i> = 7,4, 2,9 Гц, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,8, 3,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,88-2,69 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,4, 5,1 Гц, 2H), 2,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H); 509,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
155		<p>(R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 7,6, 2,9 Гц, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,9, 3,8 Гц, 2H), 3,81 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 3,22 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 2,87 (dt, <i>J</i> = 11,7, 3,2 Гц, 2H), 2,76 (dt, <i>J</i> = 8,4, 4,5 Гц, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (td, <i>J</i> = 11,0, 4,4 Гц, 2H), 1,68 (td, <i>J</i> = 9,5, 3,1 Гц, 2H); 494,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

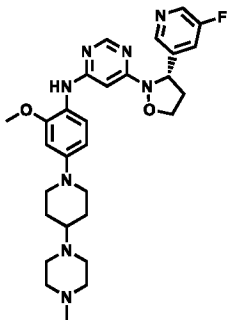
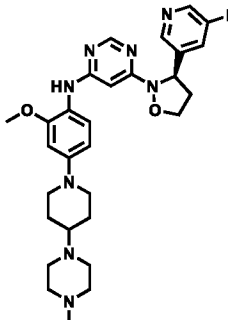
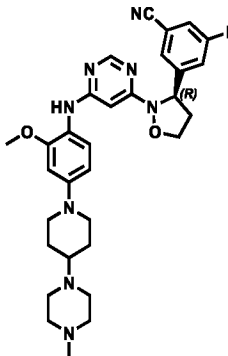
156		<p>(R)-N-(6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4-ил)- 3-метокси-7-(4- метилпиперазин-1-ил)-9Н- карбазол-2-амин</p>	572,3 [M+H] <sup>+</sup>
157		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(пиперидин- 4-ил)-2,3- дигидробензофуран-7- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (qd, <i>J</i> = 6,9, 3,0 Гц, 3H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,8, 3,8 Гц, 2H), 3,81 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 3,22 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 3,06 (d, <i>J</i> = 11,8 Гц, 2H), 2,76 (ddp, <i>J</i> = 12,1, 7,6, 3,8 Гц, 1H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,24 (dtd, <i>J</i> = 16,2, 8,2, 4,1 Гц, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H); 480,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
158		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(1-метил- 1Н-пиразол-5-ил)-2,3- дигидробензофуран-7- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dtd, <i>J</i> = 7,6, 4,2, 2,2 Гц, 3H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 4,18 (td, <i>J</i> = 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,85 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 2,78 (dq, <i>J</i> = 8,2, 4,2, 3,6 Гц, 1H), 2,27 (dt, <i>J</i> = 12,6, 3,9 Гц, 1H); 477,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

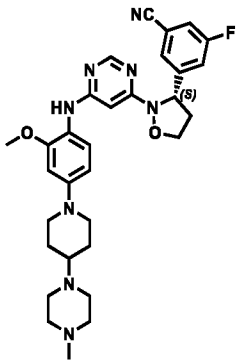
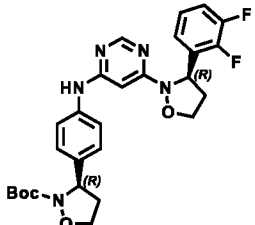
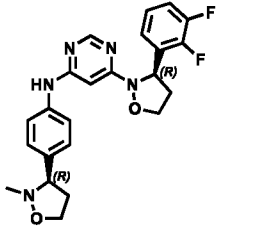
159		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2,3- дигидробензофуран-7- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (dq, <i>J</i> = 9,5, 3,2 Гц, 3H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,56 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,56 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 4,15 (td, <i>J</i> = 7,9, 3,8 Гц, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,24 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,25 (ddt, <i>J</i> = 11,8, 7,8, 4,0 Гц, 1H); 397,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
160		<p>(R)-6-(3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(1-(1- метилпиперидин-4-ил)- 1H-пиразол-4-ил)-2,3- дигидробензофуран-7- ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 4,48 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 9,1, 4,7 Гц, 4H), 1,92 (s, 3H); 560,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
161		<p>(R)-N-(2-(4-(4- циклопропилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-5-(( 3-(3,5- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-4- метоксифенил)пропионам ид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,13 (dt, <i>J</i> = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 3,82 (q, <i>J</i> = 6,9, 5,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,77 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 8,2, 4,1 Гц, 2H), 2,70 (d, <i>J</i> = 13,7 Гц, 4H), 2,50 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 6H), 2,38 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,99 (q, <i>J</i> = 6,0, 5,5 Гц, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> = 17,8 Гц, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,10 (t, 1H), 1,10 (t, 3H), 3,55 (s, 3H), 0,45 (s, 2H), 0,32 (s, 2H); 663,4 [M+H]<sup>+</sup></p>

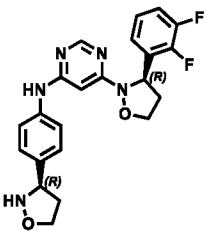
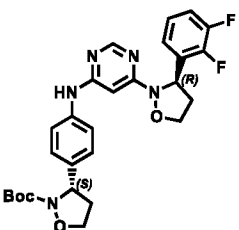
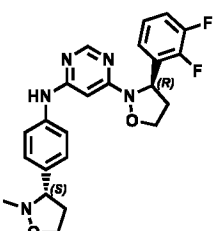
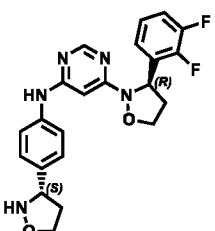


162		<p>(R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,53 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 4,56 (t, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 4,15 (td, <i>J</i> = 7,8, 3,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 3,10 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 7H), 2,74 (s, 4H), 2,24 (dtd, <i>J</i> = 12,8, 5,0 Гц, 1H); 539,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
163		<p>(R)-N-(2-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метокси-5-((6-(3-(тиофен)-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пропионамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (dt, <i>J</i> = 3,5, 1,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,81 (dd, <i>J</i> = 8,3, 3,9 Гц, 1H), 4,14 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 3,86 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 12,2, 3,6 Гц, 4H), 2,53 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 8H), 2,43-2,32 (m, 4H), 1,85 (s, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 0,40 (s, 2H), 0,28 (s, 2H); 633,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
164		<p>(R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,7 Гц, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,53 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 4,74 (q, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (q, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,12 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 2,73 (qt, <i>J</i> = 7,9, 4,1 Гц, 2H), 2,64-2,50 (m, 9H), 2,24 (hept, <i>J</i> = 7,9 Гц, 5H), 1,84</p>

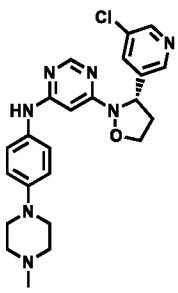
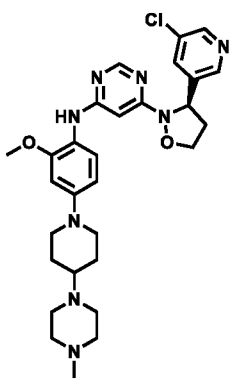
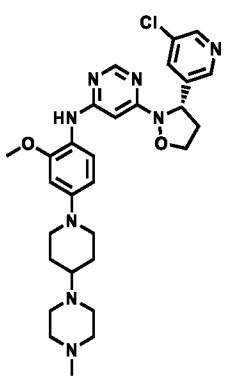
			(d, $J = 13,2, 7,5$ Гц, 2H), 1,61–1,43 (m, 3H); 678,5 [M+H] <sup>+</sup>
165		(R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Гц, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,53 (dd, $J = 8,6, 4,9$ Гц, 1H), 4,75 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,11 (tt, $J = 9,1, 4,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,73 (dtd, $J = 12,1, 7,9, 4,1$ Гц, 1H), 2,57 (t, $J = 12,6, 8$ Гц, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,53 (s, 2H); 665,4 [M+H] <sup>+</sup>
166		(R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,66 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,1$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,54 (dd, $J = 8,6, 4,9$ Гц, 1H), 4,79 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,13 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 8,2, 4,1$ Гц, 1H), 2,25 (d, $J = 8,6, 4,7$ Гц, 1H); 595,4 [M+H] <sup>+</sup>
167		(R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-морфолино-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,27 (tt, $J = 5,3, 2,4$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,54 (dd, $J = 8,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,79 (dt, $J = 8,7, 4,4$ Гц, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H), 2,89-2,84 (m, 4H), 2,82 (t, $J = 4,6$ Гц, 1H), 2,28 (dt, $J = 8,0, 4,8$

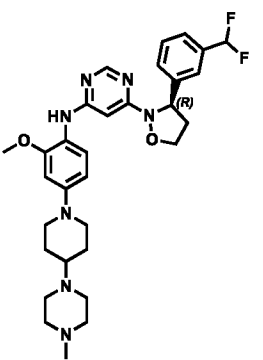
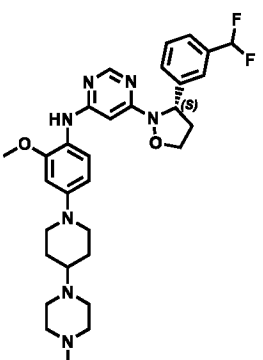
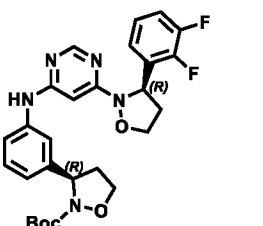
			Гц, 1H); 582,4 [M+H] <sup>+</sup>
168		(S)-6-(3-(5-фторпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,75 (t, <i>J</i> = 12,1 Гц, 4H), 2,68-2,61 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 4H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,96 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,70 (q, <i>J</i> = 13,0, 12,5 Гц, 2H); 549,3 [M+H] <sup>+</sup>
169		(R)-6-(3-(5-фторпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (dt, <i>J</i> = 9,4, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,44-6,39 (m, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dt, <i>J</i> = 12,1, 3,4 Гц, 2H), 2,84-2,34 (m, 13H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 1,70 (qd, <i>J</i> = 12,1, 3,9 Гц, 2H); 549,3 [M+H] <sup>+</sup>
170		(R)-3-(2-(6-(2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензонитрил	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,44 (dt, <i>J</i> = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 8,0, 3,9 Гц, 1H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 9,5, 6,3 Гц, 2H), 2,84-2,33 (m, 12H), 2,31 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H),

			1,97 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 1,70 (qd, $J = 12,0, 3,8$ Гц, 2H); 573,3 [M+H] <sup>+</sup>
171	 <p>(S)-3-фтор-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензонитрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,44 (dt, $J = 9,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,70 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,12 (td, $J = 8,1, 3,9$ Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,72 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 2,84-2,32 (m, 13H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,70 (qd, $J = 12,2, 4,1$ Гц, 2H); 573,3 [M+H] <sup>+</sup>	
172	 <p>Трет-бутил- (R)-3-(4-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,32 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Гц, 1H), 5,22 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Гц, 1H), 4,20 (qd, $J = 8,1, 3,8$ Гц, 1H), 4,12 (td, $J = 8,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); 526,25 [M+H] <sup>+</sup>	
173	 <p>6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-((R)-2-метилизоксазолидин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,32 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Гц, 1H), 4,16-4,06 (m, 3H), 3,89 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H); 440,16 [M+H] <sup>+</sup>	

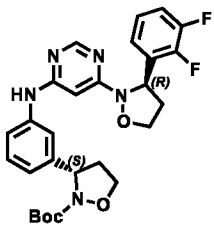
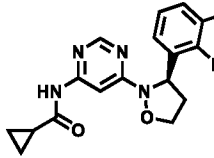
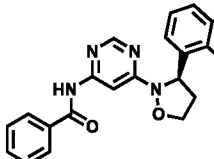
174		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-((R)- изоксазолидин-3- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,10-7,01 (m, 4H), 6,55 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,88 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 3,35 (t, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H); 426,22 [M+H]<sup>+</sup></p>
175		<p>Трет-бутил (S)-3-(4-((6- ((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)фенил)изоксазол идин-2-карбоксилат</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 5,22 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,8, 5,6 Гц, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); 526,20 [M+H]<sup>+</sup></p>
176		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-((S)-2- метилизоксазолидин-3- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,17-4,04 (m, 3H), 3,89 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,84 (dtd, <i>J</i> = 12,3, 8,1, 4 Гц, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H); 440,16 [M+H]<sup>+</sup></p>
177		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-((S)- изоксазолидин-3- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 5,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 3,35</p>

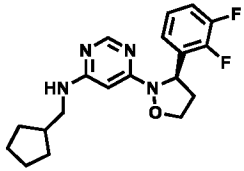
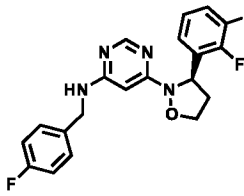
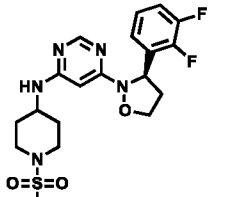
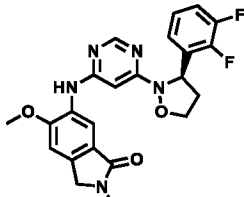
		амин	(t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,69 (ddd, $J = 14,1, 12,3, 8,1$ Гц, 1H), 2,33 (ddd, $J = 12,7, 8,4, 5,4$ Гц, 2H); 426,22 [M+H] <sup>+</sup>
178		(R)-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H), 5,54 (dd, $J = 8,1, 3,3$ Гц, 1H), 4,14 (tt, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H), 3,35 (dd, $J = 8,5, 3,7$ Гц, 4H), 3,13-3,03 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (ddd, $J = 12,2, 8,4, 5,8$ Гц, 1H), 2,38 (tdd, $J = 7,9, 6,7, 3,4$ Гц, 1H); 421,19 [M+H] <sup>+</sup>
179		(R)-6-(3-(фуран-2-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 8,19 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,42-6,31 (m, 3H), 5,64 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,19 (dt, $J = 13,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,96 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 4H), 3,08-2,99 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (dt, $J = 12,9, 6,5$ Гц, 2H); 407,20 [M+H] <sup>+</sup>
180		(R)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,20 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,91-7,90 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 3,87 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,79 (ddd, $J = 12,2, 7,8, 4,0$ Гц, 1H), 2,53 (t, $J = 5,5$ Гц, 4H), 2,33 (ddd, $J = 12,6, 8,5, 4,8$ Гц, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,91 (s, 3H); 452,1 [M+H] <sup>+</sup>

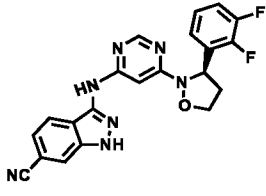
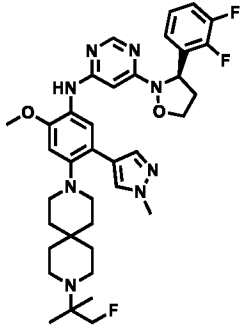
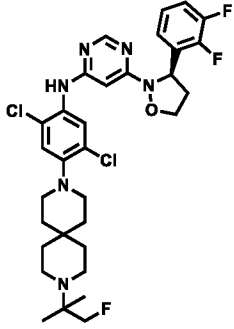
181		<p>(S)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,60 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 8,55 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (t, <math>J = 2,2</math> Гц, 1H), 7,37 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 3,87 (q, <math>J = 8,0</math> Гц, 2H), 3,08 (t, <math>J = 5,0</math> Гц, 4H), 2,78 (dtd, <math>J = 12,2, 7,9, 3,9</math> Гц, 2H), 2,45 (t, <math>J = 5,0</math> Гц, 4H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 2H); 452,1 [M+H]<math>^+</math></p>
182		<p>(R)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,59 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 8,54 (d, <math>J = 2,3</math> Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,30 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,62 (d, <math>J = 2,5</math> Гц, 1H), 6,49 (dd, <math>J = 8,8, 2,5</math> Гц, 1H), 5,59 (dd, <math>J = 8,7, 5,0</math> Гц, 1H), 4,15 (td, <math>J = 7,8, 3,9</math> Гц, 1H), 3,82 (t, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (d, <math>J = 12,4</math> Гц, 2H), 2,77 (qt, <math>J = 7,9, 3,9</math> Гц, 2H), 2,67 (td, <math>J = 12,2, 2,4</math> Гц, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (s, 5H), 1,85 (d, <math>J = 12,5</math> Гц, 2H), 1,51 (q, <math>J = 12,1, 3,9</math> Гц, 3H); 565,2 [M+H]<math>^+</math></p>
183		<p>(S)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p>565,3 [M+H]<math>^+</math></p>

184		<p>(R)-6-(3-(3-(difторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,11 (d, <math>J</math> = 0,6 Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,32 (d, <math>J</math> = 8,6 Гц, 1H), 6,77 (d, <math>J</math> = 3,1 Гц, 1H), 6,70 (d, <math>J</math> = 2,4 Гц, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,58 (d, <math>J</math> = 8,5, 4,8 Гц, 1H), 4,13 (tt, <math>J</math> = 10,5, 5,3 Гц, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,83 (d, <math>J</math> = 6,4 Гц, 3H), 3,80 (d, <math>J</math> = 12,7 Гц, 2H), 2,98 (d, <math>J</math> = 22,3 Гц, 7H), 2,87-2,71 (m, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,05 (d, <math>J</math> = 11,9 Гц, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H); 580,25 [M+H]<sup>+</sup></p>
185		<p>(S)-6-(3-(3-(difторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,11 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,32 (d, <math>J</math> = 8,6 Гц, 1H), 6,77 (d, <math>J</math> = 3,2 Гц, 1H), 6,70 (d, <math>J</math> = 2,5 Гц, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,58 (dd, <math>J</math> = 8,5, 4,8 Гц, 1H), 4,13 (td, <math>J</math> = 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,91 (q, <math>J</math> = 7,9 Гц, 1H), 3,85 (d, <math>J</math> = 6,4 Гц, 3H), 3,80 (d, <math>J</math> = 12,6 Гц, 2H), 2,99 (d, <math>J</math> = 29,1 Гц, 7H), 2,79 (dq, <math>J</math> = 10,1, 4,4 Гц, 4H), 2,68-2,63 (m, 4H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,04 (d, <math>J</math> = 12,2 Гц, 2H), 1,73 (tt, <math>J</math> = 11,9, 6,1 Гц, 2H); 580,30 [M+H]<sup>+</sup></p>
186		<p>Трет-бутил ((R)-3-(3-(6-(tert-бутил(амино)фенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,29 (d, <math>J</math> = 1,1 Гц, 1H), 7,35 (t, <math>J</math> = 7,8 Гц, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,59 (d, <math>J</math> = 1,0 Гц, 1H), 5,90 (dd, <math>J</math> = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 5,23 (dd, <math>J</math> = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 4,19 (td, <math>J</math> = 7,9, 3,7 Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J</math> = 8,0, 4,3 Гц, 1H), 3,89</p>

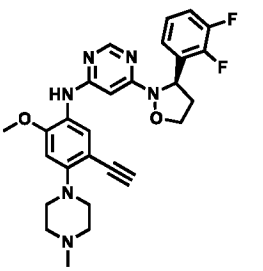
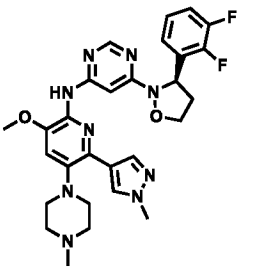
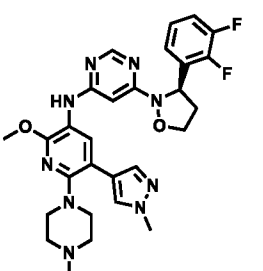


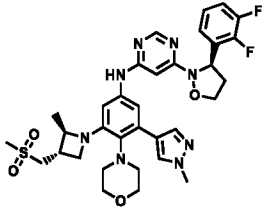
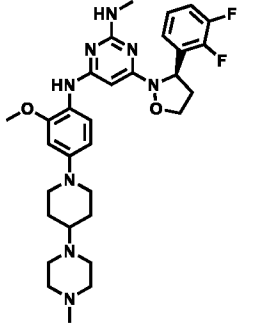
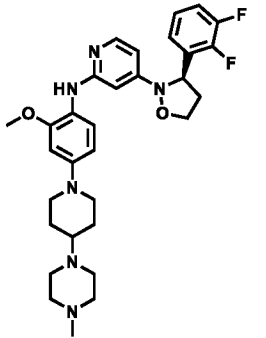
			(qd, $J = 8,1, 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); 526,25 [M+H] <sup>+</sup>
187	 <p>Трет-бутил- (S)-3-(3-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,29 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,36 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,32 (p, <math>J = 2,7</math> Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,06 (qt, <math>J = 8,4, 5,8</math> Гц, 2H), 6,60 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8, 4,8</math> Гц, 1H), 5,24 (dd, <math>J = 8,7, 5,3</math> Гц, 1H), 4,18 (dt, <math>J = 7,9, 4,0</math> Гц, 1H), 4,12 (td, <math>J = 8,0, 4,2</math> Гц, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); 526,20 [M+H]<sup>+</sup></p>	
188	 <p>(R)-N-(6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,38 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 8,26 (c, 1H), 7,91 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 2H), 5,86 (дд, <math>J = 8,8, 5,1</math> Гц, 1H), 4,18 (тд, <math>J = 7,9, 3,9</math> Гц, 1H), 3,93 (тд, <math>J = 8,4, 7,3</math> Гц, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,55 (дт, <math>J = 7,8, 4,7</math> Гц, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 2H); 347,19 [M+H]<sup>+</sup></p>	
189	 <p>(R)-N-(6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 8,12 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8, 5,1</math> Гц, 1H), 4,24 (td, <math>J = 8,0, 4,0</math> Гц, 1H), 3,99 (td, <math>J = 8,4, 7,4</math> Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H); 383,20 [M+H]<sup>+</sup></p>	

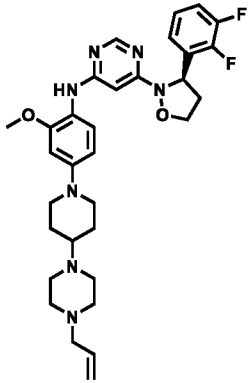
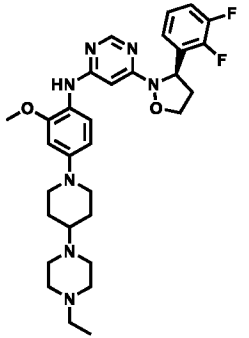
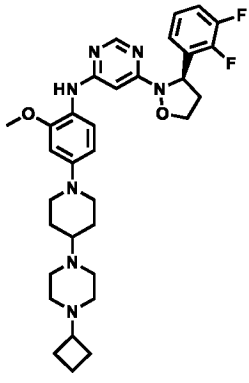
190		<p>(R)-N-(циклопентилметил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,19 (s, 1H), 7,34 (qd, $J = 4,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 6,13 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Гц, 1H), 5,00-4,84 (m, 1H), 4,14 (ddd, $J = 8,3, 7,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,93 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,32 (tdd, $J = 12,5, 6,5, 3,0$ Гц, 1H), 2,16 (hept, $J = 7,6$ Гц, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,32-1,20 (m, 3H); 361,22 [M+H] <sup>+</sup>
191		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-фторбензил)пиримидин-4-амин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,24 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,14 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,10 (tt, $J = 7,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,84 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H); 387,17 [M+H] <sup>+</sup>
192		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-4-амин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,22 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,13 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,14 (td, $J = 7,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,92 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,77 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,94 (t, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,88-2,78 (m, 5H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H); 440,21 [M+H] <sup>+</sup>
193		<p>(R)-6-(((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-2-метилизоиндолин-1-он</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,38 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,13 (ddd, $J = 8,3, 7,5, 4,2$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (q, $J = 8,0$ Гц,

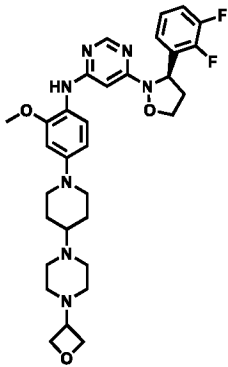
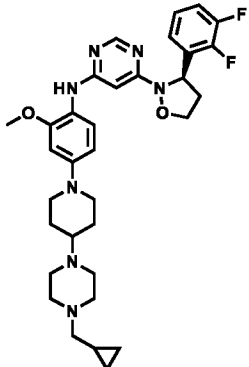
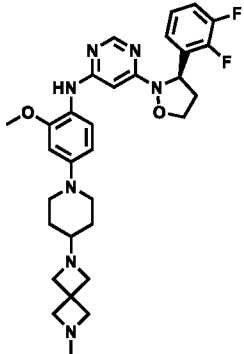
			1H), 3,20 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H); 454,13 [M+H] <sup>+</sup>
194	 <p>(R)-3-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1H-индазол-6-карбонитрил</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 9,26 (t, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (td, <i>J</i> = 7,0, 6,2, 3,7 Гц, 1H), 7,15-6,98 (m, 2H), 5,95 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,00 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H); 420,15 [M+H]<sup>+</sup></p>	
195	 <p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(9-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 8,60 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (q, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,27 (q, <i>J</i> = 6,8, 6,2 Гц, 2H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,2 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,16 (td, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 3,94 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 4H), 2,45 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 4H), 2,38 (s, 1H), 2,21 (tt, <i>J</i> = 8,7, 4,3, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,53 (s, 8H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); 691,3 [M+H]<sup>+</sup></p>	
196	 <p>(R)-N-(2,5-дихлор-4-(9-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-</p>	649,3 [M+H] <sup>+</sup>	

		амин	
197		(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3-метил-5-(3- ((метилсульфонил)метил)а зетидин-1-ил)-4-(4- морфолинопиперидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин	684,3 [M+H] <sup>+</sup>
198		(R)-N-(5-(3-хлор-1-метил- 1Н-пиразол-4-ил)-2- метокси-4-(4- метилпиперазин-1- ил)фенил)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- амин	597,3 [M+H] <sup>+</sup>
199		(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (4-метилпиперазин-1-ил)- 5- винилфенил)пиримидин- 4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,62 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 17,8, 11,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 17,7, 1,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 10,9, 1,5 Гц, 1H), 4,17 (td, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s, 4H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 3H), 1,91 (s, 2H); 509,3 [M+H] <sup>+</sup>

200		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этинил-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,64 (d, <math>J</math> = 1,2 Гц, 1H), 7,38 (dtd, <math>J</math> = 10,3, 8,0, 1,9 Гц, 2H), 7,28 (t, <math>J</math> = 6,9 Гц, 1H), 7,23 (dd, <math>J</math> = 8,1, 5,1 Гц, 1H), 7,14 (d, <math>J</math> = 1,2 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,74 (dd, <math>J</math> = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,31 (td, <math>J</math> = 7,8, 3,2 Гц, 1H), 3,94 (q, <math>J</math> = 8,0 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (s, 4H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,53 (d, <math>J</math> = 5,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (s, 4H); 507,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
201		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,31 (t, <math>J</math> = 1,3 Гц, 2H), 8,29 (d, <math>J</math> = 1,1 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,80 (dd, <math>J</math> = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 4,01 (q, <math>J</math> = 7,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 4H), 2,89 (dd, <math>J</math> = 12,3, 3,9 Гц, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,91 (s, 2H); 564,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
202		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,76 (s, 1H), 8,18 (d, <math>J</math> = 1,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, <math>J</math> = 6,8 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,75 (dd, <math>J</math> = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,20 (td, <math>J</math> = 7,9, 3,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (s, 5H), 2,81 (dtd, <math>J</math> = 12,0, 8,1, 3,7 Гц, 4H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,91 (s, 3H); 564,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

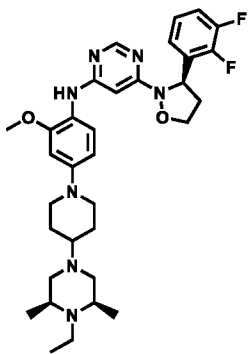
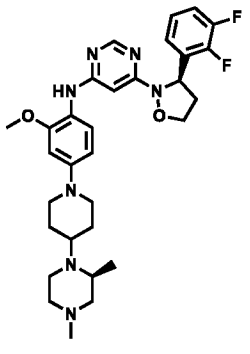
203		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(3-(1-метил- 1Н-пиразол-4-ил)-5- ((2R,3S)-2-метил-3- ((метилсульфонил)метил)а зетидин-1-ил)-4- морфолинофенил)пирими дин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,33 (t, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 2,26-2,19 (m, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H); 681,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
204		<p>(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N4-(2-метокси-4- (4-(4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)-N2- метилпиримидин-2,4- диамин</p>	<p>595,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
205		<p>(R)-4-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (4-(4-метилпиперазин-1- ил)пиперидин-1- ил)фенил)пиридин-2-амин</p>	<p>565,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

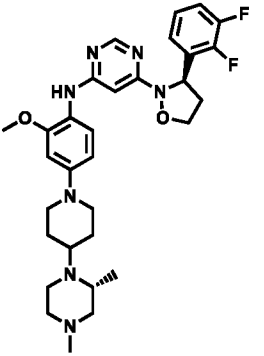
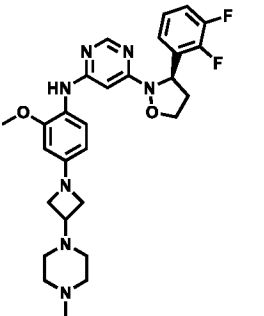
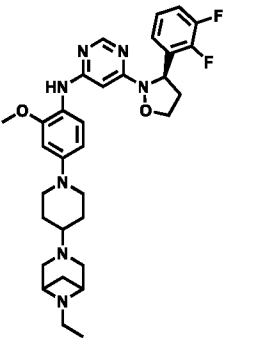
206		<p>(R)-N-(4-(4-(4-аллилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,31 (s, 1H), 7,58 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,59-6,48 (m, 2H), 6,44 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8, 4,7</math> Гц, 1H), 5,30 (d, <math>J = 12,9</math> Гц, 2H), 4,10 (td, <math>J = 7,9, 4,2</math> Гц, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,73 (d, <math>J = 12,2</math> Гц, 2H), 3,32-2,69 (m, 13H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-1,63 (m, 6H); 592,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
207		<p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,31 (s, 1H), 7,56 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (dq, <math>J = 5,9, 2,6</math> Гц, 2H), 6,43 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,9, 4,7</math> Гц, 1H), 4,10 (td, <math>J = 7,9, 4,2</math> Гц, 1H), 3,91-3,82 (m, 4H), 3,71 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,89-2,69 (m, 6H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,30 (dtd, <math>J = 12,7, 8,2, 4,6</math> Гц, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,44-1,23 (m, 4H); 580,43 [M+H]<sup>+</sup></p>
208		<p>(R)-N-(4-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,11 (d, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,16 (dddd, <math>J = 16,0, 12,9, 8,6, 7,1</math> Гц, 2H), 6,71 (d, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 6,62 (dd, <math>J = 8,7, 2,5</math> Гц, 1H), 6,27 (d, <math>J = 1,1</math> Гц, 1H), 5,79 (dd, <math>J = 8,8, 4,8</math> Гц, 1H), 4,14 (td, <math>J = 7,9, 4,1</math> Гц, 1H), 3,92 (q, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (d, <math>J = 12,3</math> Гц, 2H), 3,02 (p, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 2,92-2,74 (m, 7H), 2,64 (s, 2H), 2,5-2,51 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,07-1,08 (m, 4H),</p>

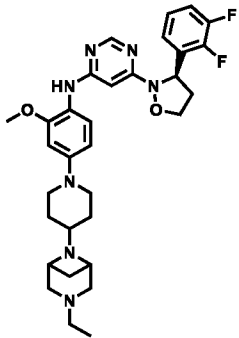
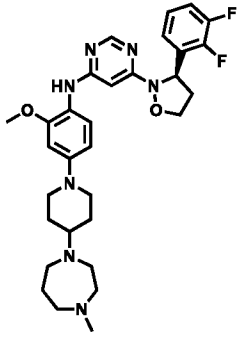
			1,83 (m, 5,64-1H); 606,42 [M+H] <sup>+</sup>
209	 <p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 6,46-6,40 (m, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 4,62 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 4H), 3,72 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 3,53 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 2,87-2,63 (m, 7H), 2,45 (s, 4H), 2,30 (dtd, <i>J</i> = 12,6, 8,0, 4,7 Гц, 2H), 2,92-1,02 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H); 608,37 [M+H] <sup>+</sup>	
210	 <p>(R)-N-(4-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,86-2,49 (m, 8H), 2,31 (ddd, <i>J</i> = 15,3, 8,0, 4,2 Гц, 1H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,14 (s, 1H), 0,68 (s, 2H), 0,30 (s, 2H); 606,33 [M+H] <sup>+</sup>	
211	 <p>(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,28 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,44-6,37 (m, 1H), 5,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 5H), 2,84-2,67 (m, 4H), 2,31 (tt, <i>J</i> = 12,3, 8,0 Гц, 2H), 2,21-	

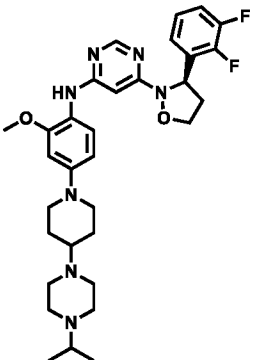
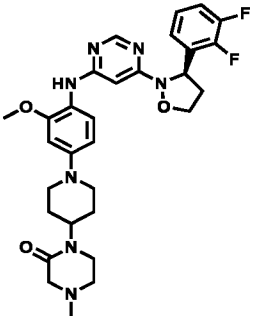
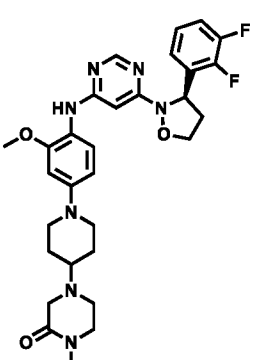


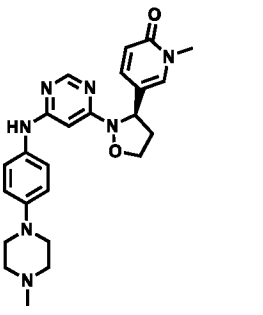
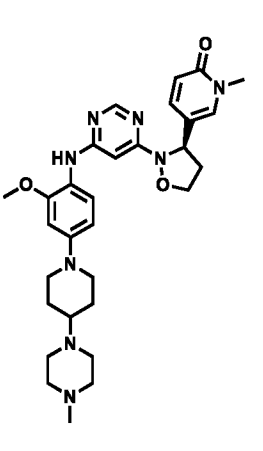
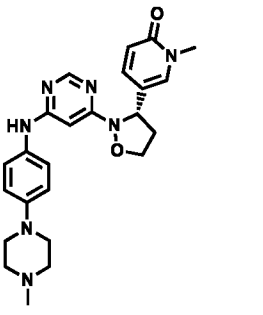
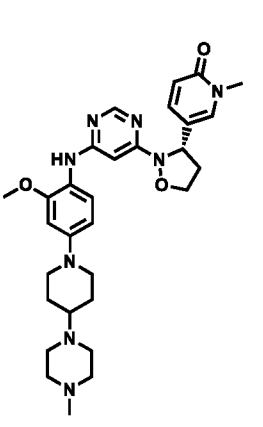
		амин	2,10 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,79 (d, $J = 13,0$ , 2H), 1,52-1,41 (m, 2H); 578,4 [M+H] <sup>+</sup>
212		6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(4-((R)-3- (диметиламино)пиперидин-1-ил)- 2- метоксифенил)пиримидин -4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,30 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,57-6,50 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,5$ , 4,5 Гц, 1H), 4,11 (td, $J = 7,9$ , 4,1 Гц, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,64 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 2,30 (ddd, $J = 16,3$ , 7,7, 4,0 Гц, 2H), 2,17-1,99 (m, 4H), 1,97-1,7 (m, 4H); 580,33 [M+H] <sup>+</sup>
213		6-((R)-3-(2,3- дифторфенил) изоксазолидин-2-ил)-N-(4- (4-(4-((R)-3,4- диметилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,12 (s, 1H), 7,34-7,11 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 4,29 (td, $J = 7,7$ , 4,0 Гц, 1H), 4,06 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,46 (d, $J =$ 15,1 Гц, 1H), 3,32-3,22 (m, 3H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,02-2,66 (m, 8H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,37 (td, $J =$ 13,2, 7,6 Гц, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H); 580,38 [M+H] <sup>+</sup>
214		6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(4-((S)-3,4- диметилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,99 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,7$ , 2,5 Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,67 (dd, $J = 8,8$ , 4,8 Гц, 1H), 4,02 (td, $J = 7,9$ , 4,1 Гц, 1H), 3,80 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,98 (t, $J = 12,9$ Гц, 3H), 2,75 (dtd, $J = 12,1$ , 8,0, 4,1 Гц, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 7H), 2,21-2,10

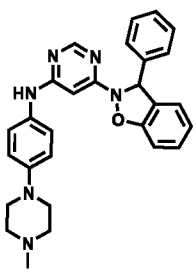
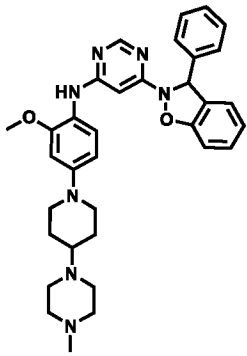
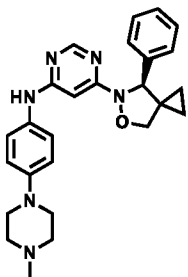
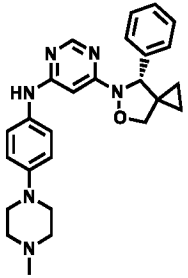
			(m, 2H), 1,92 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,58 (q, $J = 12,1$ , 11,4 Гц, 2H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H); 580,38 [M+H] <sup>+</sup>
215	 <p>6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((3S,5R)-4-этил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,31 (s, 1H), 7,55 (d, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (dd, <math>J = 4,6</math>, 2,3 Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8</math>, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <math>J = 7,9</math>, 4,2 Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 4H), 3,70 (d, <math>J = 11,9</math> Гц, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,74 (t, <math>J = 12,4</math> Гц, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 10H); 608,41 [M+H]<sup>+</sup></p>	
216	 <p>6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) <math>\delta</math> 8,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (t, <math>J = 7,1</math> Гц, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,58-6,50 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,91 (dd, <math>J = 8,8</math>, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (td, <math>J = 7,9</math>, 4,2 Гц, 1H), 3,90 (t, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (d, <math>J = 6,3</math> Гц, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,11-2,94 (m, 3H), 2,91-2,65 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,75-1,46 (m, 6H), 1,31-1,12 (m, 2H); 580,43 [M+H]<sup>+</sup></p>	

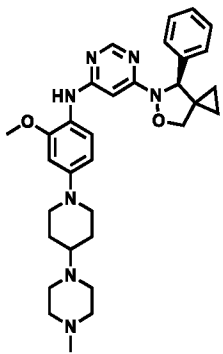
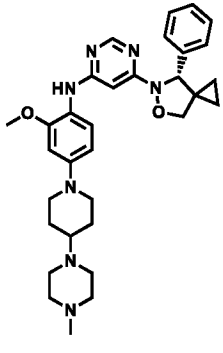
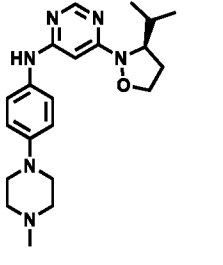
217		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил) изоксазолидин-2-ил)-N-(4- (4-(4-((R)-2,4- диметилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,31 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,58-6,50 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,89 (q, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (d, <i>J</i> = 14,1 Гц, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,07-2,90 (m, 3H), 2,86-2,70 (m, 6H), 2,31 (ddt, <i>J</i> = 16,1, 7,7, 4,2 Гц, 1H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,18-1,18-1,12 (m, 1H); 580,38 [M+H]<sup>+</sup></p>
218		<p>(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(2-метокси-4- (3-(4-метилпиперазин-1- ил)азетидин-1- ил)фенил)пиримидин-4- амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,28 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,07 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 5,90 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,7 Гц, 1H), 4,08 (td, <i>J</i> = 8,0, 4,2 Гц, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (dd, <i>J</i> = 7,1, 5,4 Гц, 2H), 3,41 (p, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 2,89-2,55 (m, 9H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (dtd, <i>J</i> = 12,6, 8,1, 4,8 Гц, 1H); 502,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
219		<p>6-((R)-3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(4-(6-этил- 3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан -3-ил)пиперидин-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94- 5,87 (m, 1H), 4,10 (tt, <i>J</i> = 16,2, 12,4, 5,5 Гц, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,53 (m, 4H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,97-2,77 (m, 4H), 2,74 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H),</p>

			2,48 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,30 (dtd, $J = 20,7, 14,5, 6,0$ Гц, 2H), 2,19 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 2,09–1,95 (m, 2H), 1,85–1,71 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); 592,4 [M+H] <sup>+</sup>
220		6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(3-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,25 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 10,5$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,94 (p, $J = 8,0$ Гц, 3H), 3,86-3,83 (m, 3H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 6H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,18 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 8,5$ Гц, 3H); 592,4 [M+H] <sup>+</sup>
221		(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,31 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Гц, 1H), 4,11 (td, $J = 7,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,72 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,87 – 2,71 (m, 7H), 2,32 (ddd, $J = 15,2, 7,8, 3,9$ Гц, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 3H), 0,91 – 0,83 (m, 2H); 580,43 [M+H] <sup>+</sup>

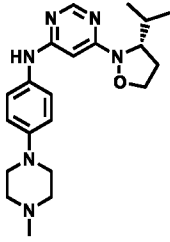
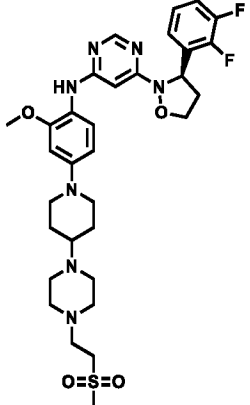
222		<p>(R)-6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)-N-(4-(4-(4- изопропилпиперазин-1- ил)пиперидин-1-ил)-2- метоксифенил)пиримидин -4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,31 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,54 (dq, <i>J</i> = 5,9, 2,6 Гц, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 3,10-2,71 (m, 9H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30 (ddt, <i>J</i> = 16,5, 8,2, 4,8 Гц, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,45-1,23 (m, 6H); 594,44 [M+H]<sup>+</sup></p>
223		<p>(R)-1-(1-(4-((6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-3- метоксифенил)пиперидин- 4-ил)-4-метилпиперазин- 2-он</p>	<p>580,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
224		<p>(R)-4-(1-(4-((6-(3-(2,3- дифторфенил)изоксазолид ин-2-ил)пиримидин-4- ил)амино)-3- метоксифенил)пиперидин- 4-ил)-1-метилпиперазин- 2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,30 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,59-6,50 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (td, <i>J</i> = 8,4, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,89 (q, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 3,34 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (ddd, <i>J</i> = 23,8, 11,4, 3,9 Гц, 5H), 2,43 (tt, <i>J</i> = 11,1, 3,7 Гц, 1H), 2,30 (dtd, <i>J</i> = 12,6, 4,7 Гц, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 2,70 (q, 2H); 580,33 [M+H]<sup>+</sup></p>

225		(R)-1-метил-5-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)пиридин-2(1H)-он	448,19 [M+H] <sup>+</sup>
226		(R)-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	561,33 [M+H] <sup>+</sup>
227		(S)-1-метил-5-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)пиридин-2(1H)-он	448,19 [M+H] <sup>+</sup>
228		(S)-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	561,33 [M+H] <sup>+</sup>

229		<p>N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилбензо[d]изоксазол-2(3H)-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (p, <i>J</i> = 4,4 Гц, 5H), 6,98-6,75 (m, 9H), 5,64 (s, 1H), 3,22 (d, <i>J</i> = 4,3 Гц, 4H), 2,63 (t, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,39 (s, 3H); 465,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
230		<p>N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилбензо[d]изоксазол-2(3H)-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,38 (s, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 6,99-6,86 (m, 4H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 2,80-2,64 (m, 6H), 2,59-2,37 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,73 (tt, <i>J</i> = 13,0, 6,6 Гц, 2H); 578,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
231		<p>(S)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,43-7,25 (m, 7H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 4H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 0,85 (ddd, <i>J</i> = 9,9, 5,8, 4,5 Гц, 1H), 0,72 (dtd, <i>J</i> = 15,7, 9,8, 6,1 Гц, 2H), 0,38 (dt, <i>J</i> = 10,7, 5,4 Гц, 1H); 443,25 [M+H]<sup>+</sup></p>
232		<p>(R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,46-7,21 (m, 7H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,35 (dd, <i>J</i> = 9,6, 4,2 Гц, 4H), 3,14-3,02 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 0,88-0,81 (m, 1H), 0,72 (dtd, <i>J</i> = 15,8, 9,8, 6,1 Гц, 2H), 0,38 (dt, <i>J</i> = 10,7, 5,4 Гц, 1H); 443,21</p>

			[M+H] <sup>+</sup>
233		(S)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 0,6 Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 6H), 6,68 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 5H), 2,72 (dd, <i>J</i> = 29,9, 19,2 Гц, 10H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 1H), 0,70 (ddd, <i>J</i> = 14,7, 9,6, 3,9 Гц, 2H), 0,36 (dt, <i>J</i> = 10,7, 5,4 Гц, 1H); 556,30 [M+H] <sup>+</sup>
234		(R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,43-7,24 (m, 6H), 6,68 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 0,5 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 5H), 2,95-2,58 (m, 10H), 2,48 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 7,9, 3,7 Гц, 1H), 2,43 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 1H), 0,70 (dtd, <i>J</i> = 15,7, 9,8, 6,1 Гц, 2H), 0,36 (dt, <i>J</i> = 10,7, 5,4 Гц, 1H); 556,30 [M+H] <sup>+</sup>
235		(R)-6-(3-изопропилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,04 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 3,93 (td, <i>J</i> = 8,1, 3,5 Гц, 1H), 3,59 (dt, <i>J</i> = 15,4, 7,7 Гц, 1H), 2,96-2,90 (m, 4H), 2,56-2,51 (m, 7H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,77 (dq, <i>J</i> = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 0,90 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,7 Гц, 6H); 383,30 [M+H] <sup>+</sup>



236		(S)-6-(3-изопропилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,24 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 4,05 (td, <i>J</i> = 8,1, 3,4 Гц, 1H), 3,70 (dt, <i>J</i> = 15,6, 7,8 Гц, 1H), 3,09-3,02 (m, 4H), 2,66 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 7H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,89 (dq, <i>J</i> = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,01 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,7 Гц, 6H); 383,30 [M+H] <sup>+</sup>
237		(R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(2-(метилсульфонил)этил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 4,09 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,3 Гц, 1H), 3,88 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 2,86-2,70 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,95 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 3H), 1,69 (dd, 3H), 3,89 ( <i>J</i> = 23,8, 11,7, 3H); 658,35 [M+H] <sup>+</sup>

**<Пример экспериментального использования 1> Оценка активности ингибирования пролиферации клеток Ва/Ф3, проявляющих сверхэкспрессию мутантного EGFR**

Описанные ниже эксперименты были проведены для оценки ингибирующей активности соединений согласно настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток Ва/Ф3, экспрессирующих мутации EGFR C797S, L861Q, G719A, S768I, L718Q и/или G724S.

Для клеток Ва/Ф3 использовали RPMI-1640, содержащий 10% FBS и 5 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Трансдуцированные клетки Ва/Ф3 культивировали после добавления 1 мкг/мл пурамицина (Invitrogen) к той же среде.

За 24 часа до внесения соединений 3000-5000 клеток аликвотировали в каждую лунку 96-луночного планшета с белым прозрачным дном (Corning). Соединения разбавляли в диметилсульфоксиде (3-кратное разведение, всего 12 концентраций) и вводили в количестве 1 мкл таким образом, чтобы конечная концентрация составляла от 0,2 нМ до 5 мкМ. Для анализа живых клеток после 72 часов обработки соединениями клетки хранили при комнатной температуре в течение 10 мин с использованием реагента для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega), а затем измеряли интенсивность люминесценции с помощью аппарата для чтения планшетов (SynergyNeo, Biotek). Каждый тест повторяли три раза. Результаты рассчитывали в виде скорости роста клеток (%) в сравнении с контролем. С использованием программы GraphPad Prism версии 8.3.0 строили графики и рассчитывали значения GI<sub>50</sub>.

В таблице 2 ниже показаны результаты оценки активности ингибирования пролиферации клеток Ва/Ф3, экспрессирующих мутации EGFR Del19/C797S (EGFR DC) и EGFR L858R/C797S (EGFR LC).

[Таблица 2]

Пример соединения	Ва/Ф3 (EGFR DC)	Ва/Ф3 (EGFR LC)	Пример соединения	Ва/Ф3 (EGFR DC)	Ва/Ф3 (EGFR LC)	Пример соединения	Ва/Ф3 (EGFR DC)	Ва/Ф3 (EGFR LC)
<b>1</b>	A	A	<b>79</b>	A	-	<b>141</b>	A	-
<b>2</b>	B	-	<b>80</b>	B	-	<b>142</b>	A	-
<b>3</b>	A	-	<b>81</b>	B	-	<b>143</b>	A	-
<b>4</b>	A	A	<b>83</b>	A	-	<b>145</b>	A	-
<b>5</b>	A	A	<b>84</b>	A	A	<b>146</b>	A	-
<b>6</b>	B	B	<b>85</b>	A	-	<b>147</b>	A	-
<b>7</b>	B	B	<b>86</b>	A	-	<b>152</b>	A	-
<b>8</b>	A	A	<b>87</b>	A	-	<b>154</b>	A	-
<b>10</b>	B	B	<b>88</b>	A	-	<b>155</b>	A	-

11	B	B	89	B	-	157	A	-
12	B	B	90	A	-	159	B	-
13	B	B	91	A	-	160	B	-
14	B	-	92	A	-	161	A	-
15	A	A	93	A	-	162	A	-
17	B	-	94	A	-	163	A	-
18	B	-	95	A	-	164	A	-
19	B	-	96	A	-	165	A	-
20	A	-	97	A	-	166	A	-
21	A	-	98	A	-	167	A	-
22	A	-	99	A	-	169	B	-
23	B	-	100	B	-	170	B	-
24	B	-	101	A	-	174	B	-
25	A	-	102	A	A	176	B	-
26	A	-	103	A	-	177	B	-
27	B	-	104	A	A	180	B	-
28	B	-	105	A	-	182	A	-
29	A	-	106	A	-	184	B	-
30	A	-	107	A	-	193	B	-
31	A	-	108	A	-	195	A	-
32	A	-	109	A	-	199	A	-
33	A	-	110	A	-	200	A	-
34	A	-	111	B	-	201	A	-
35	A	-	112	B	-	202	A	-
36	B	-	113	A	-	203	A	-
38	B	-	114	A	-	206	A	-

41	B	-	115	A	-	207	A	-
48	A	-	116	A	-	208	A	-
49	A	-	117	A	-	209	A	-
52	A	-	118	A	-	210	A	-
53	A	-	119	A	-	211	A	-
54	A	-	120	A	-	212	A	-
56	A	-	121	A	-	213	A	-
57	A		122	A	-	214	A	-
59	A		123	A	-	215	A	-
61	A		124	A	-	216	A	-
62	A		125	A	-	217	A	-
63	A		126	A	-	218	A	-
64	A		127	A	-	219	A	-
65	A		128	A	A	220	A	-
66	A		129	A	A	221	A	-
67	A	-	130	B	-	222	A	-
68	A	-	131	B	-	224	A	-
69	A	-	132	A	A	229	B	-
72	B	-	133	B	-	230	B	-
73	B	-	134	A	-	231	B	-
74	A	-	135	A	-	233	A	-
75	A	-	136	A	-	234	B	-
76	A	-	138	A	-	235	A	-
77	A	-	139	A	-	237	A	-
78	A	-	140	A	-			

A:  $GI_{50} < 50$  нМ; B:  $50 \text{ нМ} \leq GI_{50} < 500$  нМ; C:  $500 \text{ нМ} \leq GI_{50} < 5000$  нМ; D:  $5000$  нМ

$\leq GI_{50}$ ;

В таблице 3 ниже показаны результаты оценки активности ингибирования пролиферации клеток а/Ф3, таких как L861Q, G719A, S768I, L718Q, G724S и тому подобное, экспрессирующих редкие (или нечасто встречающиеся) и лекарственно-устойчивые мутации EGFR.

[Таблица 3]

Пример соединения	Ва/Ф3 G719A	Ва/Ф3 L861Q	Ва/Ф3 S768I	Ва/Ф3 L718Q	Ва/Ф3 G724S
<b>4</b>	A	A	B	-	-
<b>34</b>	A	B	B	B	A

A:  $GI_{50} < 50$  нМ; B:  $50$  нМ  $\leq GI_{50} < 500$  нМ; C:  $500$  нМ  $\leq GI_{50} < 5000$  нМ; D:  $5000$  нМ  $\leq GI_{50}$ ;

В таблице 4 ниже приведены значения активности для мутантных ферментов семейства EGFR, полученные по запросу от сторонней уполномоченной организации Reaction Biology (<https://www.reactionbiology.com/>).

[Таблица 4]

Мутантный фермент EGFR	Соединение <b>34</b> (IC <sub>50</sub> ; нМ)
EGFR (d746-750)	8,0
EGFR (d746-750/C797A)	3,5
EGFR (d746-750/C797S)	<0,5
EGFR (d746-750/T790M/C797S)	60,5
EGFR (D761Y)	<0,5
EGFR (G719C)	0,5
EGFR (G719D)	<0,5
EGFR (G719S)	2,7
EGFR (L718Q)	49,8

EGFR (L747S)	<0,5
EGFR (L792F)	8,7
EGFR (L792F/L858R)	78,1
EGFR (L861Q)	<0,5
ERBB2/HER2	5,3
ERBB4/HER4	41,7

Из таблиц 2-4, показанных выше, понятно, что примеры соединений согласно настоящему изобретению демонстрируют высокую ингибирующую способность в отношении сверхэкспрессирующих клеточных линий или ферментов, включая мутации EGFR C797S, редкие мутации и тому подобное.

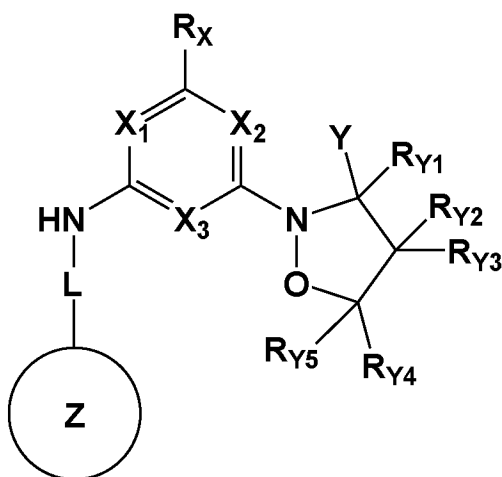
5 Как указано выше, хотя настоящее изобретение подробно иллюстрируется предпочтительными примерами приготовления, примерами и примерами экспериментального использования, объем настоящего изобретения не ограничивается определенными примерами соединений и должен быть интерпретирован прилагаемой формулой изобретения. Кроме того, специалистам в данной области техники будет  
10 понятно, что могут быть выполнены различные модификации и изменения без отступления от объема настоящего изобретения.

## 【ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ】

## 【Пункт 1】

Соединение, представленное следующей химической формулой 1, его оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль:

5 [Химическая формула 1]



в химической формуле 1

$X_1 - X_3$  каждый независимо представляет собой CH или N;

$R_X$  представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  аминоалкил,  $-NH_2$ ,  $-NH(-C_{1-6}$  алкил)  
10 или  $-N(-C_{1-6}$  алкил)( $-C_{1-6}$  алкил);

$Y$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил,  $-(CH_2)_n$  арил,  $-(CH_2)_n$  гидроарил,  $-(CH_2)_n$  гетероарил или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один H из  $-(CH_2)_n$  арильного,  $-(CH_2)_n$  гидроарильного,  $-(CH_2)_n$  гетероарильного или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-}$   
15  $6$ гидроксиалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-(C=O)NR_1R_2$ ,  $-(C=O)OR_3$ ,  $-NR_4R_5$ ,  $-OR_6$ , -галогеном, =O, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, и по меньшей мере один H гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом или -галогеном;

20  $n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_1 - R_3$  каждый независимо представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил или циклоалкил;

$R_4$  и  $R_5$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$R_6$  представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил или фенил, в котором по меньшей мере один H фенильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом или галогеном;

5  $R_{Y1}$  -  $R_{Y5}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил, или  $R_{Y2}$  и  $R_{Y3}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила,  $R_{Y4}$  и  $R_{Y5}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила, и  $R_{Y3}$  и  $R_{Y4}$  могут быть соединены друг с другом с образованием арила или гетероарила;

10 L представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-$  или отсутствует;  
m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидроарил, гидрогетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, в котором по меньшей мере один H арильного, гетероарильного, гидроарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  цианоалкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксиалкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом, -CN,  $-NR_7R_8$ , -OH,  $-O-C_{1-6}$  алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-S-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=N-O-C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкилом})$ , =O, -галогеном или  $Z_1$ ,  
15 или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидроарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один H конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-O-C_{1-6}$  алкилом, -галогеном или  $Z_1$ ;

25 каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  аминоалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-NH- $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил-N( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;



$Z_1$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил,  $-NH$ -гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил или  $-NH$ -гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P, P(=O) и S, и по меньшей мере один H гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного, гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкильного,  $-NH$ -гетероциклоалкильного, арильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $NH-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом),  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_9R_{10}$ , -галогеном, циклоалкилом или  $Z_2$ ;

$R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил;

$Z_2$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил,  $-NH$ -гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил или  $-NH$ -гетероциклоалкил содержат в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P, P(=O) и S, и по меньшей мере один H гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного, гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкильного,  $-NH$ -гетероциклоалкильного, арильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксиалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , циклоалкилом или  $Z_3$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$Z_3$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,

-C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил, -(C=O)-гетероциклоалкил или -NH-гетероциклоалкил, при этом гетероциклоалкил, гетеробифидоциклоалкил, гетероспироалкил, -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил, -(C=O)-гетероциклоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P, P(=O) и S, и по меньшей мере один Н гетероциклоалкильного, гетеробифидоциклоалкильного, гетероспироалкильного -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкильного, -(C=O)-гетероциклоалкильного или -NH-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом или циклоалкилом.

## 10 【Пункт 2】

Соединение, представленное химической формулой I, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

X<sub>1</sub> - X<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой СН или N;

R<sub>X</sub> представляет собой -H, -NH<sub>2</sub>, -NH(-C<sub>1-6</sub> алкил) или -N(-C<sub>1-6</sub> алкил)(-C<sub>1-6</sub> алкил);

15 Y представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один атом Н из -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арильного, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гетероарильного или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> гидрогетероарильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, -C<sub>1-6</sub> алкенилом, -C<sub>1-6</sub> алкинилом, -CN, -(C=O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -(C=O)OR<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -OR<sub>6</sub>, -галогеном, =O, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, и по меньшей мере один Н гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен -галогеном;

n равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> - R<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой -H, -C<sub>1-6</sub> алкил или циклоалкил;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> каждый независимо представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub> алкил;

25 R<sub>6</sub> представляет собой -C<sub>1-6</sub> алкил или фенил, при этом по меньшей мере один Н фенильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или галогеном;

$R_{Y1}$  -  $R_{Y5}$  каждый независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил, или  $R_{Y2}$  и  $R_{Y3}$  могут быть соединены друг с другом с образованием циклоалкила, и  $R_{Y3}$  и  $R_{Y4}$  могут быть соединены друг с другом с образованием арила;

L представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-$  или отсутствует;

5 m равно 0, 1 или 2;

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидрогетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, при этом по меньшей мере один H арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  цианоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом, -CN,  $-NR_7R_8$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=N-O-C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом), =O, -галогеном или  $Z_1$ , или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один H конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или  $Z_1$ ;

каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -H,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил-NH- $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил-N( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-(C=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-(C=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;

20  $Z_1$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P, P(=O) и S, и по меньшей мере один H гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного, гетероспироалкильного,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$  -гетероциклоалкильного, -NH-гетероциклоалкильного или гетероарильного кольца

может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоклалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_9R_{10}$ , -галогеном, циклоалкилом или  $Z_2$ ;

$R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-6}$  алкил;

5  $Z_2$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил или  $-NH$ -гетероциклоалкил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил или  $--NH$ -гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из  $N$ ,  $O$ ,  $P$ ,  $P(=O)$  и  $S$ , и по меньшей мере один  $H$  гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного или  $-NH$ -гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -

10  $C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  гидроксилалкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , циклоалкилом или  $Z_3$ ;

$R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-6}$  алкил; и

$Z_3$  представляет собой гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил, при этом гетероциклоалкил, гетеробициклоалкил или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из  $N$ ,  $O$ ,  $P$ ,  $P(=O)$  и  $S$ , и по меньшей мере один  $H$  гетероциклоалкильного, гетеробициклоалкильного или  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или циклоалкилом.

### 20 【Пункт 3】

Соединение, представленное химической формулой I, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

$X_1$  представляет собой  $N$ ;

$X_2$  и  $X_3$  каждый независимо представляет собой  $CH$  или  $N$ ; и

25  $R_X$  представляет собой  $-H$ ,  $-NH_2$  или  $-NH(-C_{1-6}$  алкил).

### 【Пункт 4】

Соединение, представленное химической формулой I, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

Y представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил,  $-(CH_2)_n$  арил,  $-(CH_2)_n$  гетероарил или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарил, при этом по меньшей мере один H из  $-(CH_2)_n$  арильного,  $-(CH_2)_n$  гетероарильного или  $-(CH_2)_n$  гидрогетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-(C=O)$  NH-циклоалкилом,  $-(C=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом),  $-O(C_{1-6}$  алкилом),  $-O$ -фенилом, -галогеном,  $=O$ , гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, причем по меньшей мере один H гетероциклоалкила, арила или гетероарила может быть замещен -галогеном;

10 n равно 0 или 1; и

каждый из  $R_{Y1} - R_{Y5}$  независимо представляет собой -H или  $-C_{1-6}$  алкил, или  $R_{Y2}$  и  $R_{Y3}$  могут быть соединены друг с другом с образованием 3-6-членного циклоалкила, и  $R_{Y3}$  и  $R_{Y4}$  могут быть соединены друг с другом с образованием фенила.

### 15 【Пункт 5】

Соединение, представленное химической формулой I, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

L представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(=O)-$  или отсутствие заместителя;

m равно 0 или 1;

20 кольцо Z представляет собой арил, гетероарил, гидрогетероарил, 3-7-членный циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, при этом по меньшей мере один H арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  цианоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C_{1-6}$  алкинилом,  $-CN$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкилом,  $-O-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-S-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C(=O)O-C_{1-6}$  алкилом,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $-C(=N-O-C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом),  $=O$ , -галогеном или  $Z_1$ , при этом меньшей мере один H арильного,

гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или -галогеном, или два или более заместителей арильного, гетероарильного, гидрогетероарильного, 3-7-членного циклоалкильного или 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированного кольца или спирокольца, при этом по меньшей мере один атом Н конденсированного кольца или спирокольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом или  $Z_1$ ;

каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой -Н,  $-C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил),  $-(C=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-(C=O)-C_{1-6}$  галогеналкил;

$Z_1$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидоалкил, 6-10-членный гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил или гетероарил, при этом 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидоалкил, 6-10-членный гетероспироалкил,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкил,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O, P,  $P(=O)$  и S, и по меньшей мере один атом Н 5-7-членного гетероциклоалкильного, 6-10-членного гетеробифидоалкильного, 6-10-членного гетероспироалкила,  $-C_{1-6}$  алкил-гетероциклоалкильного,  $-(C=O)$ -гетероциклоалкильного, -NH-гетероциклоалкильного или гетероарильного кольца может быть замещен  $-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  аминоалкилом,  $-C_{1-6}$  галогеналкилом,  $-C_{1-6}$  алкенилом,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкилом,  $-C_{1-6}$  алкил-S  $(=O)_2-C_{1-6}$  алкилом,  $=O$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилом), -галогеном, циклоалкилом или  $Z_2$ ;

$Z_2$  представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидоалкил или -NH-гетероциклоалкил, при этом 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробифидоалкил или -NH-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и по меньшей мере один Н 5-7-членного гетероциклоалкильного, 6-10-членного

гетеробификлоалкильного или -NH-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен -C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> гидроксилалкилом, -C<sub>1-6</sub> алкенилом, -C<sub>1-6</sub> алкинилом, -C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкилом, -C<sub>1-6</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкилом, =O, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)(C<sub>1-6</sub> алкилом), 3-7-членным циклоалкилом или Z<sub>3</sub>; и

5 Z<sub>3</sub> представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробификлоалкил или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил, при этом 5-7-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный гетеробификлоалкил или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкил содержит в кольце по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и по меньшей мере один H 5-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного гетеробификлоалкила или -C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклоалкильного кольца может быть замещен  
10 -C<sub>1-6</sub> алкилом или 3-7-членным циклоалкилом.

#### 【Пункт 6】

Соединение, представленное химической формулой I, его оптический изомер или  
15 его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, при этом соединение, представленное химической формулой 1, выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

- (1) (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (2) (S)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;  
20
- (3) (S)-6-(3-бензилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (4) (R)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (5) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (6) (R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-

- (3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (7) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинофенил)пиримидин-4-амин;
- (8) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (9) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинофенил)пиримидин-4-амин;
- (10) (R)-1'-(4-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N,N-диметил-[1,4'-бипиперидин]-4-амин;
- (11) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (12) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (13) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(метилсульфонил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (14) (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метилпропаннитрил;
- (15) (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрил;
- (16) (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-феноксифенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (17) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (18) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;



- (19) (R)-N<sup>1</sup>-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-N<sup>4</sup>-(2-(диметиламино)этил)-N<sup>4</sup>-метилбензол-1,4-диамин;
- (20) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (21) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (22) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- (23) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (24) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-(метилсульфонил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (25) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (26) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (27) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-(трифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (28) (R)-6-(3-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 20 (29) (R)-6-(3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (30) (R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 25 (31) (R)-6-(3-(3-хлор-4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (32) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-

- метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (33) (R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (34) (R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (35) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(тиофен-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (36) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(нафталин-1-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 10 (37) (R)-6-(3-(3-этинилфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (38) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(6-метилпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (39) (R)-6-(3-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (40) (R)-6-(3-(3-фтор-5-тиоморфолинофенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (41) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(3-метоксифенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (42) (R)-6-(3-метил-3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (43) изопропил (R)-3-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензоат;
- (44) (R)-N-циклогексил-3-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензамид;
- 25 (45) (R)-6-(3-(3',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;

- (46) (R)-N,N-диметил-7-(2-метил-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;
- (47) (R)-N,N-диметил-2-(2-метил-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-амин;
- 5 (48) (R)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидробензо[b]пиразино[1,2-d][1,4]оксазин-8-амин;
- (49) (6aR,8S)-8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метокси-N-(6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[b]пиридо[1,2-d][1,4]оксазин-3-амин;
- 10 (50) N-(4-(4-(5-этил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (51) (R)-N-(2-метокси-4-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 15 (52) (R)-N-(2-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (53) (R)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (54) (R)-N-(4-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (55) (R)-N-(2-этоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (56) N-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (57) N-(2-метокси-4-(4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;

- (58) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (59) N-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 5 (60) (R)-1-(4-(1-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;
- (61) (R)-N-(4-(4-(4-циклопропил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (62) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 10 (63) (R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (64) (R)-N-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 15 (65) (R)-N-(4-((2-(диметиламино)этил)тио)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (66) (R)-N-(2-метокси-4-тиоморфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (67) (R)-N-(2-метокси-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (68) (R)-N-(4-(4-аллилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (69) N-(4-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (70) N-(4-((S)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (71) (R)-N-(1-(1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-(3-

- фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (72) (R)-(4-метилпиперазин-1-ил)(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)метанон;
- (73) (R)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (74) N-(5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-фторпиримидин-3-ил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (75) (R)-1-(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пирролидин-2-он;
- 10 (76) (R)-2-метил-5-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)изоиндолин-1-он;
- (77) (R)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (78) (R)-N-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-амин;
- 15 (79) (R)-N-(5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (80) (R)-N-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (81) (R)-1-циклопропил-4-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,4-азафосфинан-4-оксид;
- (82) N-(4-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (83) 6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)-N-((R)-7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (84) (R)-N,N-диметил-1'-(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-амин;

- (85) (R)-N-(5-(((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(диметиламино)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-4-метоксифенил)пропионамид;
- (86) 3-хлор-N-(5-(((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)пропанамида;
- (87) (R)-N-(5-(((6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)фенил)пропионамид;
- (88) (R)-7-(5-метокси-2-метил-4-(((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N,N-диметил-7-азаспиро[3,5]нонан-2-амин;
- (89) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(нафталин-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (90) (R)-6-(3-(3,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (91) (R)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (92) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (93) (R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (94) (R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (95) (R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (96) (R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (97) N-(4-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

- метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (98) (R)-N-(4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (99) N-(2-метокси-4-((R)-2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 5 (100) изопропил (R)-3-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензоат;
- (101) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 10 (102) (R)-N-(3-метокси-4-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (103) (R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (104) (R)-6-(3-(2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (105) (R)-6-(3-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (106) (R)-6-(3-(2,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 20 (107) (R)-N-(3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (108) (R)-N-(2-метил-4-морфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (109) (R)-N-(5-этил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (110) (R)-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;

- (111) (R)-N4-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- (112) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин;
- 5 (113) (R)-2-метокси-N4-(1-метилпиперидин-4-ил)-N1-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,4-диамин;
- (114) (R)-N-(2-метокси-5-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (115) (R)-1'-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N,N-диметил-[1,4'-бипиперидин]-4-амин;
- 10 (116) N-(4-(4-((1R,4R)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (117) (R)-N-(3-этил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 15 (118) (R)-N-(4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (119) (R)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (120) (R)-N-(2-метокси-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (121) (R)-2-(4-(1-(2-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол;
- (122) (R)-1-(4-(4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;
- 25 (123) (R)-N-(3,5-дифтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (124) (R)-N-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-



- ил)пиримидин-4-амин;
- (125) (R)-6-(3-(3-хлор-2-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (126) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (127) (R)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (128) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (129) (R)-6-(3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (130) (R)-6-(3-(3-хлор-2,4-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (131) (R)-6-(3-(3-(диметиламино)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (132) (R)-N-(5-хлор-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (133) (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (134) трет-бутил- (R)-7-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат;
- (135) (R)-N-(4-(9-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (136) N-(4-(6-метил-3,6-диазабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (137) (R)-3-(3-метокси-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)оксазолидин-2-он;

- (139) (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (140) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (141) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (142) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-изопропил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (143) (R)-N-(5-циклопропил-2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 10 (144) (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (145) (R)-1-(5-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)этан-1-он;
- 15 (146) (R,E)-1-(5-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)этан-1-он-O-метилоксиа;
- (147) (R)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 20 (148) (R)-6-(3-(4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (149) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 25 (150) (R)-N-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-5'-метоксиспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-амин;

- (151) (R)-6'-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5'-метоксиспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он;
- (152) (R)-1-(6-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-1'-метилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он;
- 5 (153) (R)-6-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метоксиспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он;
- (154) (R)-N-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1'-метилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-амин;
- (155) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)-  
10 2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин;
- (156) (R)-N-(6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-9H-карбазол-2-амин;
- (157) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин;
- 15 (158) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин;
- (159) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин;
- (160) (R)-6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(1-(1-метилпиперидин-4-  
20 ил)-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидин-4-амин;
- (161) (R)-N-(2-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-((6-(3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)пропионамид;
- (162) (R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-  
25 дигидробензофуран-7-ил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (163) (R)-N-(2-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метокси-5-((6-(3-(тиофен-2-ил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пропионамид;

- (164) (R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (165) (R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (166) (R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (167) (R)-N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолино-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (168) (S)-6-(3-(5-фторпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (169) (R)-6-(3-(5-фторпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (170) (R)-3-фтор-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензонитрил;
- (171) (S)-3-фтор-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)бензонитрил;
- (172) трет-бутил- (R)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат;
- (173) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-((R)-2-метилизоксазолидин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (174) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-((R)-изоксазолидин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (175) трет-бутил (S)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат;
- (176) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-((S)-2-метилизоксазолидин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин;

- (177) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-((S)-изоксазолидин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (178) (R)-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (179) (R)-6-(3-(фуран-2-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (180) (R)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (181) (S)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (182) (R)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (183) (S)-6-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (184) (R)-6-(3-(3-(дифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (185) (S)-6-(3-(3-(дифторметил)фенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (186) трет-бутил- (R)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат;
- 20 (187) трет-бутил- (S)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)изоксазолидин-2-карбоксилат;
- (188) (R)-N-(6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 25 (189) (R)-N-(6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензамид;
- (190) (R)-N-(циклопентилметил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;

- (191) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-фторбензил)пиримидин-4-амин;
- (192) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-4-амин;
- 5 (193) (R)-6-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-2-метилизоиндолин-1-он;
- (194) (R)-3-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1H-индазол-6-карбонитрил;
- (195) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(9-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (196) (R)-N-(2,5-дихлор-4-(9-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (197) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метил-5-(3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (198) (R)-N-(5-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (199) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-винилфенил)пиримидин-4-амин;
- 20 (200) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(5-этинил-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (201) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- 25 (202) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин;
- (203) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-

- 5-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-4-морфолинофенил)пиримидин-4-амин;
- (204) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N4-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин;
- 5 (205) (R)-4-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2-амин;
- (206) (R)-N-(4-(4-(4-аллилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (207) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (208) (R)-N-(4-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (209) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (210) (R)-N-(4-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин;
- (211) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (212) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 20 (213) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- (214) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 25 (215) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((3S,5R)-4-этил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;

- (216) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- (217) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 5 (218) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (219) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- 10 (220) 6-((R)-3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(3-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- (221) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метил-1,4)-дiazепан-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- 15 (222) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
- (223) (R)-1-(1-(4-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиперазин-2-он;
- (224) (R)-4-(1-(4-((6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-он;
- 20 (225) (R)-1-метил-5-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)пиридин-2(1H)-он;
- (226) (R)-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он;
- 25 (227) (S)-1-метил-5-(2-(6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)пиридин-2(1H)-он;
- (228) (S)-5-(2-(6-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-



- ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)изоксазолидин-3-ил)-1-метилпиримидин-2(1H)-он;
- (229) N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилбензо[d]изоксазол-2(3H)-ил)пиримидин-4-амин;
- (230) N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(3-фенилбензо[d]изоксазол-2(3H)-ил)пиримидин-4-амин;
- (231) (S)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин;
- (232) (R)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин;
- (233) (S)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин;
- (234) (R)-N-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(7-фенил-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пиримидин-4-амин;
- (235) (R)-6-(3-изопропилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин;
- (236) (S)-6-(3-изопропилизоксазолидин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин; и
- (237) (R)-6-(3-(2,3-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-N-(2-метокси-4-(4-(4-(2-(метилсульфонил)этил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-4-амин.

#### 【Пункт 7】

Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики рака, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп .1-6, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль.

#### 【Пункт 8】

Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанная

композиция ингибирует EGFR и/или HER2.

**【Пункт 9】**

Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанная  
5 композиция ингибирует любой один или более из группы, состоящей из

EGFR Del19/C797S, EGFR L858R/C797S, EGFR L861Q, EGFR G719A, EGFR  
S768I, EGFR L718Q, EGFR G724S, EGFR d746-750, EGFR d746-750/C797A, EGFR d746-  
750/C797S, EGFR d746-750/T790M/C797S, EGFR D761Y, EGFR G719C, EGFR G719D,  
EGFR G719S, EGFR L747S, EGFR L792F, EGFR L858R, EGFR L792F/L858R, ERBB2/HER2  
10 и ERBB4/HER4.

**【Пункт 10】**

Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что рак представляет  
собой одно или более из группы, состоящей из псевдомиксомы, рака внутripеченочных  
15 желчевыводящих путей, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака  
толстой кишки, рака яичка, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости  
рта, рака губы, грибovidного микоза, острого миелоидного лейкоза, острого  
лимфоцитарного лейкоза, базально-клеточного рака, эпителиального рака яичника, рака  
зародышевых клеток яичника, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга,  
20 аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака  
желчевыводящих путей, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза,  
хронического лимфоцитарного лейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака  
фатерова соска, рака мочевого пузыря, рака брюшины, рака парашитовидной железы, рака  
надпочечника, рака пазух, немелкоклеточного рака легкого, рака языка, астроцитомы,  
25 мелкоклеточного рака легкого, рака головного мозга у детей, лимфомы у детей, лейкоза у  
детей, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почки в тазовой  
области, рака почки, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественного рака

мягких тканей, злокачественного рака кости, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеочника, рака уретры, рака неустановленного первичного очага, лимфомы желудка, рака желудка, карциномы желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, рака глотки, гестационной хориокарциномы, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака кости, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, карциномы прямой кишки, рака влагалища, рака спинного мозга, акустической опухоли, рака поджелудочной железы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы легкого, рака легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевры, рака крови и рака тимуса.

**【Пункт 11】**

15           Способ лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10.

20   **【Пункт 12】**

          Применение соединения, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, связанных с EGFR и/или HER2.