



УКРАЇНА

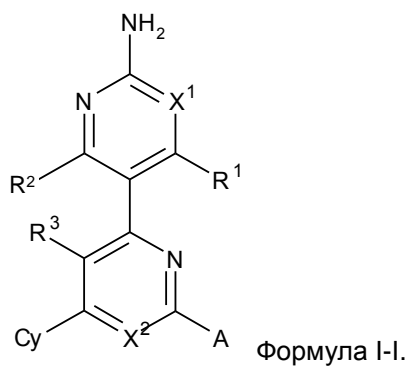
(19) **UA** (11) **121016** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 25/14** (2006.01)**A61P 25/16** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 11803</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Чень Кевін С. (CN),</b> <b>Дун Літін (CN),</b> <b>Естрада Ентоні (US),</b> <b>Гіббонс Пол (US),</b> <b>Хуестіс Малкольм (US),</b> <b>Келлар Террі (US),</b> <b>Лю Вень (US),</b> <b>Ліссікатос Джозеф П. (US),</b> <b>Ма Чаню (CN),</b> <b>Олівєро Алан (US),</b> <b>Патель Снахель (US),</b> <b>Шор Даніель (US),</b> <b>Сіу Майкл (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.04.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,</b> Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.03.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/817,966</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007084786 A1, 26.07.2007 WO 2008098058 A1, 14.08.2008 WO 2009066084 A1, 28.05.2009 WO 2011114275 A1, 22.09.2011 WO 2010049481 A1, 06.05.2010 WO 2012122383 A2, 13.09.2012
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>01.05.2013</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2016, Бюл.№ 2</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2020, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/CN2014/076654, 30.04.2014</b>	

**(54) БІГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

У даному винаході запропоновані сполуки формули I-I та їх солі для лікування захворювань (наприклад, нейродегенеративних захворювань). Усі змінні  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ , A і Су у формулі I-I мають значення, визначені в цьому документі.

UA 121016 C2



## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки US № 61/817,966, поданої 1 травня 2013, повністю включеної в цей документ за допомогою посилання.

## ОБЛАСТЬ ВИНАХОДУ

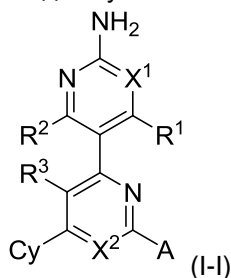
- 5 Даний винахід відноситься до органічних сполук, корисних для терапії та/або профілактики у ссавця і, зокрема, до інгібіторів кінази, що несе подвійну лейцинову блискавку (DLK; від англ. "Dual Leucine Zipper Kinase"), корисних для лікування нейродегенеративних захворювань і розладів.

## ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

- 10 Дегенерація нейрона або аксона відіграє центральну роль в правильному розвитку нервової системи і є відмітною ознакою багатьох нейродегенеративних захворювань, що включають, наприклад, бічний аміотрофічний склероз (БАС), глаукому, хворобу Альцгеймера і хворобу Паркінсона, а також травматичне пошкодження головного мозку і спинного мозку. У недавній заявці на патент WO2011/050192, включеній в цей документ за допомогою посилання, розкрита
- 15 роль кінази, що несе подвійну лейцинову блискавку (DLK; від англ. "Dual Leucine Zipper Kinase"), також званою MAP3K12, що викликає загибель нейронів. Нейродегенеративні захворювання і пошкодження є виснажувачими для пацієнтів і осіб, що здійснюють відхід, а також призводять в результаті до величезних фінансових навантажень, при цьому тільки в США щорічні витрати в даний час перевищують декілька сотень млрд. доларів. Більшість сучасних терапій для цих
- 20 захворювань і станів неадекватно. Невідкладність проблем, що створюються цими захворюваннями, доповнює той факт, що багато таких захворювань пов'язано з віком, і, отже, їх зустрічальність швидко зростає по мірі демографічної зміни населення. Існує величезна необхідність в розробці ефективних підходів до лікування нейродегенеративних захворювань і пошкоджень нервової системи, що включають, наприклад, підхід, який полягає в інгібуванні DLK в нейронах.

## СУТЬ ВИНАХОДУ

В одному аспекті в даному винаході запропоновані сполуки формули I-I:



або їх солі, де

- 30  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожен незалежно, позначають H, F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  галогеналкіл;  
 $X^1$  позначає N або  $C-R^4$ , де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , I,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  алкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арилу,  $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарилу, де  $L^1$  вибраний з групи, що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $=O$ , і  $L^2$  вибраний з групи,
- 35 що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $-S-$ ,  $=O$ ,  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  алкенілену,  $C_{1-4}$  алкінілену,  $C_{1-4}$  алкоксилінену,  $C_{1-4}$  аміноалкілінену,  $C_{1-4}$  тіоалкілінену і  $C_{1-4}$  гетероалкілінену, і де  $R^4$  необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомів замісниками  $R^{R4}$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-5-членного циклоалкілу, 3-5-членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілуміно,  $C_{1-6}$  діалкілуміно,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $=O$ ,  $-$
- 40  $NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  і  $-SF_5$ ;

або  $R^1$  і  $R^4$ , взяті разом, утворюють 5-6-членний гетероциклоалкіл;

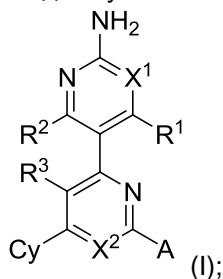
$X^2$  позначає N або  $CH$ ;

- А вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  діалкілуміно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарилу, де А не обов'язково заміщений 1-5 замісниками  $R^A$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}-C_6$ -арилу,  $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$  і  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ , де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  гетероалкілінену,  $C_{1-4}$

алкоксилену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену,  $C_{2-4}$  алкенілену і  $C_{2-4}$  алкінілену; де  $R^{R1a}$  і  $R^{R1b}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8 членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{R1c}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  позначає O або S, і де  $R^A$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^A$ , вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно; і

Су вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарилу, де Су не обов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками  $R^{Cy}$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$  і  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ , де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  гетероалкілену,  $C_{1-4}$  алкоксилену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену,  $C_{2-4}$  алкенілену і  $C_{2-4}$  алкінілену; де  $R^{RCa}$  і  $R^{RCb}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{RCc}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-7-членний гетероциклоалкіл;  $Y^1$  позначає O або S, і де  $R^{Cy}$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^{Cy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

В одному аспекті авторами даного винаходу запропоновані сполуки формули I:



або їх солі, де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожний незалежно позначає H, F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  галогеналкіл;

$X^1$  позначає N або  $C-R^4$ , де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , I,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  алкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членний гетероциклоалкіл,  $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членний арил,  $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членний гетероарил, де  $L^1$  вибраний з групи, що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $=O$ , і  $L^2$  вибраний з групи, що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $-S-$ ,  $=O$ ,  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  алкенілену,  $C_{1-4}$  алкінілену,  $C_{1-4}$  алкоксилену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену і  $C_{1-4}$  гетероалкілену, і де  $R^4$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^4$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-5-членного циклоалкілу, 3-5-членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілуміно,  $C_{1-6}$  діалкілуміно,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $=O$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  і  $-SF_5$ ;

$X^2$  позначає N або  $CH$ ;

А вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  діалкілуміно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де А не обов'язково заміщений

замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, C<sub>1-8</sub> гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарили,  $-(L^A)_{0-1}$ -C<sub>6</sub> арилу,  $-(L^A)_{0-1}$ -NR<sup>R1a</sup><sub>1</sub>R<sup>R1b</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -OR<sup>R1a</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -SR<sup>R1a</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -N(R<sup>R1a</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>R1c</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -OC(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>),  $-(L^A)_{0-1}$ -N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>),  $-(L^A)_{0-1}$ -C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>),  $-(L^A)_{0-1}$ -N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)R<sup>R1b</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -C(=O)OR<sup>R1a</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -OC(=O)R<sup>R1a</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -P(=O)(OR<sup>R1a</sup>)(OR<sup>R1b</sup>),  $-(L^A)_{0-1}$ -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>R1c</sup>,  $-(L^A)_{0-1}$ -S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>),  $-(L^A)_{0-1}$ -N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>) і  $-(L^A)_{0-1}$ -N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>R1c</sup>), де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>1-4</sub> гетероалкілену, C<sub>1-4</sub> алкоксиліну, C<sub>1-4</sub> аміноалкілену, C<sub>1-4</sub> тіоалкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену і C<sub>2-4</sub> алкінілену; де R<sup>R1a</sup> і R<sup>R1b</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенолу, бензили, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>R1c</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенолу, бензили, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу; Y<sup>1</sup> позначає O або S, і де R<sup>A</sup> не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками R<sup>RA</sup>, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, C<sub>1-4</sub> алкілуміно і C<sub>1-4</sub> діалкілуміно; і

Су вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де Су не обов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками R<sup>Cy</sup>, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, C<sub>1-8</sub> гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарили,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -NR<sup>RCa</sup><sub>1</sub>R<sup>RCb</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OR<sup>RCa</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -SR<sup>RCa</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R<sup>RCa</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>RCc</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OC(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>),  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>),  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>),  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)R<sup>RCb</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C(=O)OR<sup>RCa</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OC(=O)R<sup>RCa</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -P(=O)(OR<sup>RCa</sup>)(OR<sup>RCb</sup>),  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>RCc</sup>,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>),  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R<sup>RCa</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>) і  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R<sup>RCa</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>RCc</sup>), де L<sup>Cy</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>1-4</sub> гетероалкілену, C<sub>1-4</sub> алкоксиліну, C<sub>1-4</sub> аміноалкілену, C<sub>1-4</sub> тіоалкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену і C<sub>2-4</sub> алкінілену; де R<sup>RCa</sup> і R<sup>RCb</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенолу, бензили, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>RCc</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенолу, бензили, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу; Y<sup>1</sup> позначає O або S, і де R<sup>Cy</sup> не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками R<sup>RCy</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, C<sub>1-4</sub> алкілуміно і C<sub>1-4</sub> діалкілуміно.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I або A, або Су позначає поліциклічний карбоцикл або поліциклічний гетероцикл.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I або A, або Су позначає містчковий біциклічний карбоцикл або містчковий біциклічний гетероцикл.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I, або A, або Су позначає С-зв'язаний карбоцикл або С-зв'язаний гетероцикл.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I X<sup>1</sup> позначає N.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I X<sup>1</sup> позначає C-R<sup>4</sup>.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I X<sup>2</sup> позначає N.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I X<sup>2</sup> позначає C(H).

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -CN,  $-(L^2)_{0-1}$ -C<sub>3-8</sub> циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -3-7-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^1)_{0-1}$ -C<sub>1-6</sub> алкілу,  $-(L^1)_{0-1}$ -C<sub>1-6</sub> галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}$ -C<sub>1-6</sub> гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -6-10-членного арилу і  $-(L^2)_{0-1}$ -5-10-членного гетероарилу і не обов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу,  $-(O)$ -C<sub>3-8</sub> циклоалкілу,  $-(O)$ -3-7-членного гетероциклоалкілу,  $-(O)$ -C<sub>1-6</sub> алкілу і  $-(O)$ -C<sub>1-6</sub> галогеналкілу і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  вибраний з групи, що складається з метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $(L^2)_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піридилу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піримідинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піразинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піридазинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піролілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піразолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -імідазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -тієнілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -тіазолілу і  $-(L^2)_{0-1}$ -тіадіазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -триазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -оксазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -оксадіазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -фуранілу і не обов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-(L^2)_{0-1}$ -фенілу і  $-(L^2)_{0-1}$ -піридинілу і не обов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^4$  позначає -OC(CH<sub>3</sub>)-феніл, де фенільне кільце необов'язково заміщене.

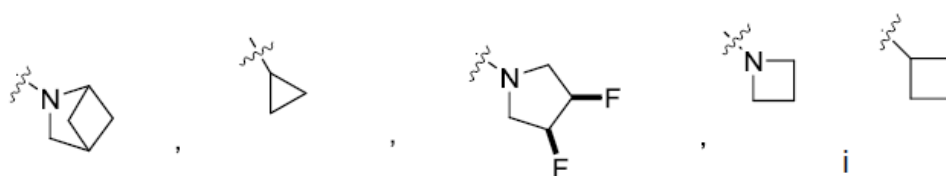
В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожен незалежно, вибрані з групи, що складається з F, Cl, CN, атома водню, C<sub>1-4</sub> алкілу і C<sub>1-4</sub> галогеналкілу.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожен позначає атом водню.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A і Су незалежно вибрані з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, 7-азаспіро[3.5]нонану, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонану, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2H-фуоро[3,2-с]піролу, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, циклопропану, циклопентану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2H-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану і 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A вибраний з групи, що складається з (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A вибраний з групи, що складається з метилу, етилу, ізопропілу



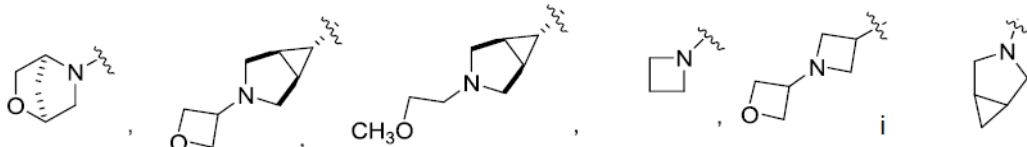
В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су вибраний з групи, що складається з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, піперидину, піролідину, азетидину, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, 2-

тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2H-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су вибраний з групи, що складається з азетидину, (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су позначає 3-12-членний карбоцикл або C-зв'язаний 3-12-членний гетероцикл, і  $X^2$  позначає C(H).

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су вибраний з групи, що складається з



В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A позначає  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  діалкілуміно і необов'язково заміщений.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A позначає метил або етил.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су позначає  $C_{1-6}$  алкіл і необов'язково заміщений.

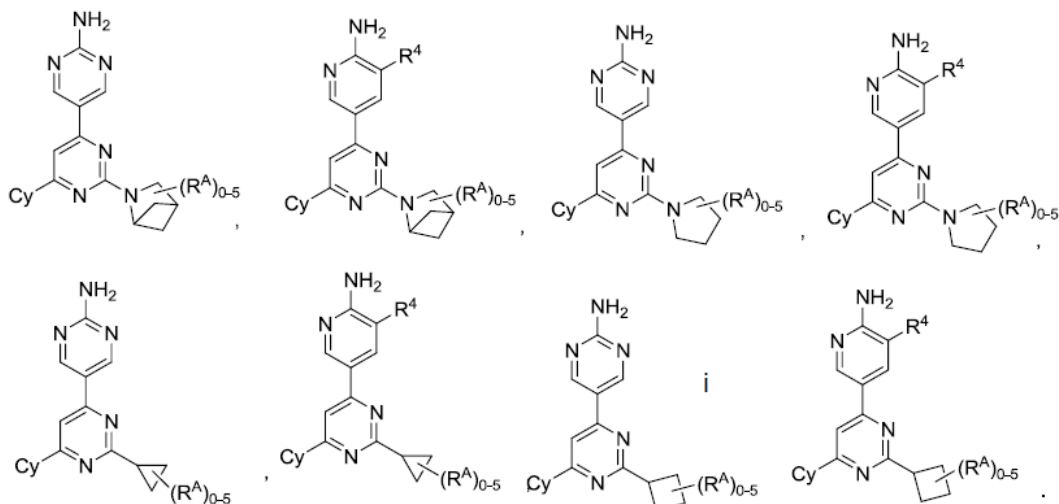
В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I A необов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}$ -C<sub>6</sub> арилу, де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub> алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub> алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub> арил позначає феніл; і де  $R^A$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^{RA}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-,  $C_{1-4}$  алкілтіо,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I Су необов'язково заміщений замісниками  $R^{Cy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C<sub>6</sub> арилу, де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub> алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub> алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub> арил є фенілом; і де  $R^{Cy}$  необов'язково заміщений замісниками  $R^{RCy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-,  $C_{1-4}$  алкілтіо,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

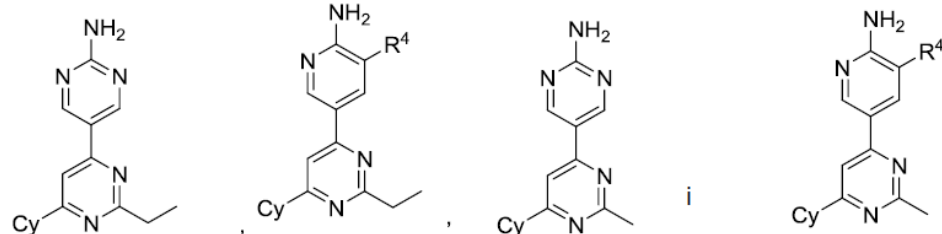
В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^{Cy}$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^{Cy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, 2,3-дифторфен-1-іл-C(=O)-, 4-фторфен-1-іл-C(=O)-, 3-фторфен-1-іл-C(=O)-, 3,5-дифторфен-1-іл-C(=O)-, 3-фтор-4-метил-фен-1-іл-C(=O)-, 2,5-дифторфен-1-іл-C(=O)-, оксетану, оксетан-3-ілу, тіазолу, тіазол-2-ілу, -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)-, CH<sub>3</sub>C(=O)-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, (HO)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>C(=O)-, ізопропілу, етилу і метилу.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I  $R^A$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>-, циклопропілметилу, CF<sub>3</sub> і бутилу.

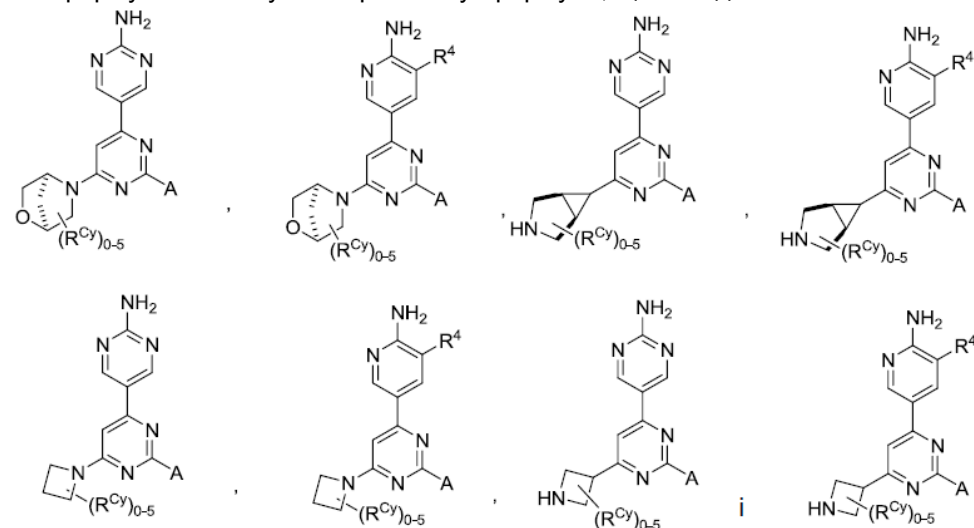
В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I сполука вибрана з субформули, що складається з:



В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I сполука вибрана з субформули, що складається з



В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I сполука вибрана з субформули, що складається з





де  $R^{Cy}$ , якщо він присутній, заміщає атом водню, приєднаний до атома вуглецю або азоту кільця Су.

В одному втіленні формули I-I або формули I, або як розділ втілення будь-якого іншого втілення формули I-I:

5  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожний незалежно, вибраний з групи, що складається з F, Cl, CN, атома водню,  $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкілу;

$X^1$  позначає  $C-R^4$ ;

$X^2$  позначає N або  $CH$ ;

10  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CN$ ,  $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  алкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арилу і  $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарилу, і не обов'язково заміщений, наприклад, замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}-C_6$  арилу, де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-N(H)CH_2-$ ,  $-N(C_{1-3} \text{ алкіл})CH_2-$ ,  $CH_2N(H)-$ ,  $-CH_2N(C_{1-3} \text{ алкіл})-$ ; де 3-8-членного циклоалкілу, вибраного з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 20 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де  $C_6$  арил позначає феніл; і де  $R^A$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^{RA}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ , 25  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтіо,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно; і

A і Су незалежно вибрані з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, 7-азаспіро[3.5]нонану, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонану, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2H-фуоро[3,2-с]піролу, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, циклопропану, циклопентану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[3.2.1]гептану, тетрагідро-2H-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану і 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану, і не обов'язково заміщений, наприклад, замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}-C_6$  арилу, де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-N(H)CH_2-$ ,  $-N(C_{1-3} \text{ алкіл})CH_2-$ ,  $CH_2N(H)-$ ,  $-CH_2N(C_{1-3} \text{ алкіл})-$ ; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де  $C_6$  арил позначає феніл; і де  $R^A$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^{RA}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтіо,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

55 В одному втіленні формули I-I або формули I сполука вибрана з групи сполук, приведених в таблиці 1.

В іншому аспекті в даному винаході запропоновані композиції, що містять сполуку формули I-I або формули I, як визначено вище, або будь-якого її втілення і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт.

В іншому аспекті в даному винаході запропонований спосіб інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи (ЦНС) або його частини, де спосіб включає введення в нейрон ЦНС сполуки формули I-I або формули I. У деяких втіленнях винаходу введення в нейрон ЦНС здійснюють *in vitro*. В інших втіленнях винаходу спосіб додатково включає пересадку або імплантацію нейрона ЦНС пацієнту-людині після введення засобу. В іншому втіленні винаходу нейрон ЦНС присутній у пацієнта-людини. В інших втіленнях винаходу введення в нейрон ЦНС включає введення сполуки формули I-I або формули I у фармацевтично прийнятному носії, розчиннику або ексципієнті. В іншому втіленні винаходу введення в нейрон ЦНС здійснюють шляхом введення, вибраного з групи, що складається з парентеральної, підшкірної, внутрішньовенної, інтраперитонеальної, інтрацеребральної, внутрішньоосередкової, внутрішньом'язової, внутрішньоочної, внутрішньоартеріальної, інтерстиціальної інфузії та імплантованого пристрою для доставки. В іншому втіленні винаходу спосіб додатково включає введення одного або більше додаткових фармацевтичних засобів. У іншому втіленні винаходу введення сполуки формули I-I або формули I призводить в результаті до зниження фосфорилювання c-JunNH<sub>2</sub>-термінальної кінази (JNK), активності JNK та/або експресії JNK. В іншому втіленні винаходу введення сполуки формули I-I або формули I призводить в результаті до зниження фосфорилювання cJun, активності cJun та/або експресії cJun. В іншому втіленні винаходу введення сполуки формули I-I або формули I призводить в результаті до зниження фосфорилювання p38, активності p38 та/або експресії p38. В інших втіленнях винаходу введення сполуки формули I-I або формули I інгібує активність DLK. У деяких втіленнях винаходу DLK інгібована, щонайменше інгібована або максимально інгібована на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або на 100 %.

В іншому аспекті в даному винаході запропонований спосіб інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи (ЦНС) у пацієнта, що страждає на нейродегенеративні захворювання або стан або на маючий ризик його розвитку, де спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I-I або формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті в даному винаході запропонований спосіб зменшення або запобігання одного або більше симптомів нейродегенеративного захворювання або стану у пацієнта, що страждає їм, де спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I-I або формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті в даному винаході запропонований спосіб зниження прогресу нейродегенеративного захворювання або стану у пацієнта, що страждає їм, де спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I-I або формули I або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях винаходу нейродегенеративне захворювання або стан вибрано з групи, що складається з: хвороби Альцгеймера, хвороби Гентінгтона, хвороби Паркінсона, захворювань Паркінсонізм-плюс, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), ішемії, удару, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, невралгії трійчастого нерва, невралгії язикоглоткового нерва, паралічу Белла, важкої міастенії, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, первинного латерального склерозу (ПЛС), псевдобульбарного синдрому, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, спадкової м'язової атрофії, синдромів міжхребетного диска, шийного спондилеза, поразок нервових сплетень, компресійного синдрому верхньої апертури грудної клітки, периферичних нейропатій, порфірії, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортико-базальної дегенерації, деменції з тільцями Леві, лобово-скроневої деменції, демієлінізуючих захворювань, синдрому Гійєна-Барре, розсіяного склерозу, хвороби Шарко-Марі-Тута, пріоновій хвороби, хвороби Крейцфельда-Якоба, синдрому Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (ГШШ), фатального сімейного безсоння (ФСБ), губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби, хвороби Піку, епілепсії, СНІД-комплекса деменції, пошкодження нерва, викликаного дією токсичних сполук, вибраних з групи, що складається з важких металів, промислових розчинників, лікарських засобів і хіміотерапевтичних засобів; пошкодження нервової системи, викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою, глаукоми, решітчастої дистрофії, пігментного ретиніту, вікової макулярної дегенерації (ВМД), дегенерації фоторецепторів, обумовленої вологою або сухою ВМД, іншої дегенерації сітківки, друзів очного нерва, оптичної нейропатії і неврити очного нерва. У певному втіленні винаходу нейродегенеративне захворювання або стан у пацієнта вибрано з групи, що складається з: хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона і бічного аміотрофічного склерозу (БАС). У певному втіленні винаходу сполуку формули I-I або формули I вводять в комбінації з одним або більше додаткових фармацевтичних засобів.

ВІДОМОСТІ, ПІДТВЕРДЖУЮЧІ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ВІНАХОДУ

## А. Визначення

При використанні в цьому документі термін "алкіл", сам по собі або як частина іншого замісника, означає, якщо не вказане інше, прямоланцюговий або розгалужений вуглеводневий радикал, що має позначене число атомів вуглецю (тобто  $C_{1-8}$  означає від одного до восьми атомів вуглецю). Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил і тому подібне. Термін "алкеніл" відноситься до ненасиченого алкільного радикала, що має один або більше подвійних зв'язків. Аналогічно, термін "алкініл" відноситься до ненасиченого алкільного радикала, що має один або більше потрійних зв'язків. Приклади таких ненасичених алкільних груп включають нормальні і розгалужені групи, що включають вініл, 2-пропеніл, кротил, 2-ізопентеніл, 2-(бутадієніл), 2,4-пентадієніл, 3-(1,4-пентадієніл), етиніл, 1- і 3-пропініл, 3-бутиніл і вищі гомологи та ізомери. Термін "циклоалкіл," "карбоциклічний" або "карбоцикл" відноситься до вуглеводневої кільцевої системи, що має вказане загальне число кільцевих атомів (наприклад, від 3 до 12 кільцевих атомів в 3-12-членному циклоалкілі або  $C_{3-12}$  циклоалкіл), і повністю насиченою або такою, що має не більше одного подвійного зв'язку між вершинами кільця для 3-5 членного циклоалкілу, і насиченою або такою, що має не більше одного подвійного зв'язку між вершинами кільця для циклоалкілу з 6 або більше членів. Моноциклічне або поліциклічне кільце може бути необов'язково заміщене одною або більше групами оксо. При використанні в цьому документі "циклоалкіл," "карбоциклічний" або "карбоцикл" також мають на увазі такі, що відносяться до поліциклічної (включаючи конденсовану біциклічну і містчкову біциклічну, конденсовану і містчкову поліциклічну і спіроциклічну) вуглеводневу кільцеву систему, таку як, наприклад, біцикло[2.2.1]гептан, пінан, біцикло[2.2.2]октан, адамантан, норборнен, спіроциклічний  $C_{5-12}$  алкан і т. д. При використанні в цьому документі терміни "алкеніл", "алкініл", "циклоалкіл", "карбоцикл" і "карбоциклічний" мають на увазі такі, що включають їх моно- і полігалогеновані варіанти.

Термін "гетероалкіл", сам по собі або в комбінації з іншим терміном, означає, якщо не вказане інше, стабільний прямоланцюговий або розгалужений вуглеводневий радикал, що складається з вказаного числа атомів вуглецю і від одного до трьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N, Si і S, і де атоми азоту і сірки можуть бути необов'язково окиснені, і гетероатом азоту може бути необов'язковий кватернізований. Гетероатом (и) O, N і S можуть бути поміщені в будь-яке внутрішнє положення гетероалкільної групи. Гетероатом Si може бути поміщений в будь-яке положення гетероалкільної групи, включаючи положення, в якому алкільна група приєднана до іншої частини молекули. "Гетероалкіл" може містити аж до трьох одиниць ненасиченості, а також включає моно- і полігалогеновані варіанти або їх комбінації. Приклади включають  $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ ,  $-S(O)-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ ,  $-CH=CH-O-CH_3$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-CH=N-O-CH_3$  і  $-CH=CH=N(CH_3)-CH_3$ . Аж до двох гетероатомів можуть бути послідовними, як, наприклад  $-CH_2-NH-OCH_3$  і  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ .

Термін "гетероциклоалкіл", "гетероциклічний" або "гетероцикл" відноситься до насиченого або частково ненасиченого радикала кільцевої системи, що має вказане число загального числа вказаних кільцевих атомів і такого, що містить від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з N, O і S, де атоми азоту і сірки необов'язково окиснені, атом (и) азоту необов'язково кватернізований, як кільцеві атоми (наприклад, 3-12-членний гетероциклоалкіл, який повинен мати від 3 до 12 кільцевих атомів і включає щонайменше один гетероатом, який може бути також позначений як  $C_{2-11}$  гетероциклоалкіл). Якщо не вказане інше, кільцева система "гетероциклоалкіл", "гетероциклічна" або "гетероцикл" може позначати моноциклічну або конденсовану, містчкову або спіроциклічну поліциклічну (включаючи конденсовану біциклічну, містчкову біциклічну або спіроциклічну) кільцеву систему. Моноциклічне або поліциклічне кільце може бути необов'язково заміщене однією або більше групами оксо. Групу "гетероциклоалкіл", "гетероциклічна" або "гетероцикл" може бути приєднано до іншої частини молекули за допомогою одного або більше кільцевих атомів вуглецю або гетероатомів. Необмежуючі приклади кілець "гетероциклоалкіл", "гетероциклічне" або "гетероцикл" включають піролідін, піперидін, N-метилпіперидін, імідазолідін, піразолідін, бутиролактам, валеролактам, імідазолідинон, гідантоїн, діоксолан, фталімід, піперидін, піримидин-2,4(1H, 3H)-діон, 1,4-діоксан, морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-S-оксид, тіоморфолін-S, S-оксид, піперазин, піран, піридон, 3-піролін, тіопіран, пірон, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, хінуклідін, тропан, 2-азаспіро[3.3]гептан, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.2.1]октан, (1S, 4S)-2-азабіцикло[2.2.2]октан, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.2]октан і тому подібне. "Гетероциклоалкіл", "гетероциклічний" або "гетероцикл" може включати їх моно- і полігалогеновані варіанти.

Термін "алкілен", сам по собі або як частина іншого замісника, означає двовалентний радикал, утворений від алкану, прикладом якого є  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , і може бути розгалуженим. У характерному випадку алкільна (чи алкіленова) група має від 1 до 24 атомів вуглецю, при цьому в даному винаході переважні групи, що мають 10 або менше атомів вуглецю. "Алкенілен" і "алкінілен" відносяться до ненасичених форм "алкілену", що мають подвійні або потрійні зв'язки, відповідно. "Алкілен", "алкенілен" і "алкінілен" також мають на увазі як ті, що включають моно- і полігалогеновані варіанти.

Термін "гетероалкілен", сам по собі або як частина іншого замісника, означає двовалентний радикал, насичений або ненасичений, або поліненасичений, утворений від гетероалкілу, прикладами якого є:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  і  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  і  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ . Термін "гетероалкілен" також мають на увазі як такий, що включає моно- і полігалогеновані варіанти.

Термін "алкоксилен", "аміноалкілен" і "тіоалкілен", сам по собі або як частина іншого замісника, означає двовалентний радикал, насичений або ненасичений, або поліненасичений, утворений від алкокси, алкілуміно і алкілтіо відповідно, прикладом якого є:  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  і  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ . Термін "алкоксилен", "аміноалкілен" і "тіоалкілен" мають на увазі як такий, що включає моно- і полігалогеновані варіанти.

Терміни "алкокси", "алкілуміно" і "алкілтіо" використовують в їх традиційному сенсі і відносять до алкільних груп, приєднаних до іншої частини молекули через атом кисню ("окси"), аміногрупу ("аміно") або тіогрупу, і він додатково включає їх моно- і полігалогеновані варіанти. Додатково для груп діалкілуміно алкільні частини можуть бути однаковими або різними.

Терміни "атом галогену" або "галоген", самі по собі або як частина іншого замісника, означають, якщо не вказано інше, атом фтору, хлору, бромов або йоду. Додатково терміни, такі як "галогеналкіл", мають на увазі як включаючі моногалогеналкіл і полігалогеналкіл. Наприклад, термін " $\text{C}_{1-4}$  галогеналкіл" мають на увазі як включаючий трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 4-хлорбутил, 3-бромпропіл, дифторметил і тому подібне. Термін "(галоген)алкіл" при використанні в цьому документі включають необов'язково галогенований алкіл. Таким чином, термін "(галоген)алкіл" включає і алкіл, і галогеналкіл (наприклад, моногалогеналкіл і полігалогеналкіл).

Термін "арил" означає, якщо не вказано інше, поліненасичене, в характерному випадку ароматичне, вуглеводневе кільце, яке може бути одним кільцем або множинними кільцями (аж до трьох кілець), конденсованими разом. Термін "гетероарил" відноситься до арильного кільця (кільцям), що містить від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з N, O і S, де атоми азоту і сірки необов'язково окислені, а атом (и) азоту необов'язково кватернізований. Гетероарильна група може бути приєднана до іншої частини молекули за допомогою гетероатома. Необмежуючі приклади арильних груп включають феніл, нафтил і дифеніл, тоді як необмежуючі приклади гетероарильних груп включають піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, фталазиніл, бензотриазиніл, пуриніл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензизоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізиніл, бензотриазиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридини, бензотіаксоліл, бензофураніл, бензотієніл, індоліл, хіноліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, піразоліл, індазоліл, птеридиніл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл і тому подібне. Необов'язкові замісники для кожної з вищезгаданих арильних і гетероарильних кільцевих систем можуть бути вибрані з групи прийнятних замісників, додатково описаних нижче.

Наведені вище терміни (наприклад, "алкіл", "арил" і "гетероарил") в деяких втіленнях винаходу включають як заміщені, так і незаміщені форми вказаного радикала. Переважні замісники для кожного типу радикала приведені нижче.

Замісники для алкільних радикалів (включаючи групи, які часто зветься алкілен, алкеніл, алкініл, гетероалкіл і циклоалкіл) можуть бути різноманітними групами, що включають без обмежень:  $-\text{галоген}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''' \text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NRC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}''' \text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{N}-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}''' \text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NOR}'$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''' \text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$ , де їх число знаходиться в діапазоні від  $(2m'+1)$ , де  $m'$  є загальним числом атомів вуглецю в такому радикалі.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  і  $\text{R}'''$ , кожен незалежно, відносяться до груп, що включають серед іншого, наприклад, атом водню, незаміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, незаміщений гетероалкіл, незаміщений арил, арил, заміщений 1-3 атомами галогену, незаміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси- або  $\text{C}_{1-6}$  тіоалкоксигрупи, або незаміщені арил- $\text{C}_{1-4}$  алкільні групи, незаміщений гетероарил, заміщений гетероарил. Коли  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  приєднані до одного і тому ж атома азоту, вони можуть бути об'єднані з

атомом азоту з утворенням 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Наприклад,  $-NR'R''$  мають на увазі як включаючий 1-піролідиніл і 4-морфолініл. Інші замісники для алкільних радикалів, включаючих гетероалкіл, алкілен, включають, наприклад  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $=N-CN$ ,  $=NH$ , де  $R'$  включає замісники, як описано вище. Коли замісник для алкільних радикалів (включаючи групи, часто звані алкілен, алкеніл, алкініл, гетероалкіл і циклоалкіл) містить алкіленовий, алкеніленовий, алкініленовий лінкер (наприклад,  $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$  для алкілену), алкіленовий лінкер також включає галогеновані варіанти. Наприклад, лінкер  $-(CH_2)_{1-4}-$  при використанні як частини замісника мають на увазі як включаючий дифторметилен, 1,2-дифторетилен і т. д.

Аналогічно замісники для арильних і гетероарильних груп різноманітні і, як правило, вибрані з групи, що включає без обмежень  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR'C(O)NR''R'''$ ,  $-NHC(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NHC(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NR'S(O)_2R''$ ,  $-N_3$ , перфтор- $C_{1-4}$  алкокси, і перфтор- $C_{1-4}$  алкіл,  $-(CH_2)_{1-4}-OR'$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-SR'$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$ , де їх число знаходиться в діапазоні від нуля до загального числа відкритих валентностей на ароматичній кільцевій системі; і де  $R'$ ,  $R''$  і  $R'''$  незалежно вибрані з атома водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, незаміщеного арилу і гетероарилу, (незаміщений арил)  $-C_{1-4}$  алкіл і незаміщеного арилокси- $C_{1-4}$  алкілу. Інші відповідні замісники включають кожного з описаних вище замісників арилу, приєднаних до кільцевого атома за допомогою алкіленового зв'язку з 1-4 атомів вуглецю. Коли замісник для арильної або гетероарильної групи містить алкіленовий, алкеніленовий, алкініленовий лінкер (наприклад,  $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$  для алкілену), алкіленовий лінкер також включає галогеновані варіанти. Наприклад, лінкер  $-(CH_2)_{1-4}-$  при використанні як частини замісника мають на увазі як включаючий дифторметилен, 1,2-дифторетилен і т. д.

При використанні в цьому документі термін "гетероатом" мають на увазі як включаючий атом кисню (O), азоту (N), сірки (S) і кремнію (Si).

При використанні в цьому документі термін "С-зв'язаний" означає, що група, описана цим терміном, приєднана до іншої частини молекули за допомогою кільцевого атома вуглецю.

При використанні в цьому документі термін "N-зв'язаний" означає, що група, описана цим терміном, приєднана до іншої частини молекули за допомогою кільцевого атома азоту.

При використанні в цьому документі термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість ненакладання партнера дзеркального відображення, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, що накладаються на партнера їх дзеркального відображення.

При використанні в цьому документі термін "стереоізомери" відноситься до сполук, що мають ідентичний хімічний склад, але як такий, що розрізняється по розташуванню атомів або груп в просторі.

При використанні в цьому документі хвиляста лінія " $\sim$ ", що перетинає зв'язок у фрагменті хімічної структури, вказує на точку приєднання зв'язку, який перетинає хвиляста лінія у фрагменті хімічної структури, до іншої частини молекули або структурної формули.

При використанні в цьому документі представлення групи (наприклад,  $X^d$ ) в дужках після числового діапазону в нижньому індексі (наприклад,  $(X^d)_{0-2}$ ) означає, що ця група може мати число зустрічальності, позначене числовим діапазоном. Наприклад,  $(X^d)_{0-1}$  означає, що група  $X^d$  може бути відсутньою або зустрітися один раз.

"Діастереомер" відноситься до стереоізомера з двома або більше центрами хіральності, і одна молекула якого не є дзеркальним відображенням іншої. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температури плавлення, температури кипіння, спектральні властивості і реакційні здібності. Суміші діастереомерів можна розділяти аналітичними методами високого розділення, такими як електрофорез і хроматографія.

"Енантіомери" відносяться до двох стереоізомерів сполуки, що є дзеркальними відображеннями один одного, які не накладаються один на одного.

Стереохімічні визначення і правила, використовувані в цьому документі, в цілому слідують кн. S. P. Parker, Редактор, Словник McGraw-Hill Хімічної Книжкової Компанії McGraw-Hill Термінів (1984), Нью-Йорк; і Eliel, E. і Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Сполуки за винаходом можуть містити асиметричні або хіральні центри і, отже, існують в різних стереоізомерних формах. Мають на увазі, що усі стереоізомерні форми сполук за винаходом, що включають без обмежень діастереомери, енантіомери і атропізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, складають частину даного винаходу. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони можуть мати здатність до обертання площини плоско-поляризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси D і L або R і S використовують для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хіального центру (центрів). Префікси d і l або (+) і (-)

використовують для позначення знаку обертання плоско-поляризованого світла сполукою, де (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для цієї хімічної структури ці стереоізомери ідентичні за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями один одного. Конкретний стереоізомер може бути також  
 5 названий енантіомером, і суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, який може утворитися, де при хімічній реакції або процесі була відсутня стереоселективність або стереоспецифічність. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних сполук, яка не має оптичної активності.

10 При використанні в цьому документі термін "таутомер" або "таутомерна форма" відноситься до структурних ізомерів різних енергій, які є взаємно перетворюваними за допомогою низького енергетичного бар'єру. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають взаємні перетворення за допомогою міграції протона, такі як кетон-енольна та іміно-енамінна ізомеризації. Таутомери валентності включають взаємні  
 15 перетворення за допомогою реорганізації деяких з електронів зв'язку.

У структурах, представлених в цьому документі, де стереохімія якого-небудь конкретного хірального атома не вказана, усі стереоізомери розглянуті і включені як сполука за винаходом. Цей стереоізомер вказаний і визначений у випадках, де стереохімія вказана суцільним клином або пунктирною лінією, що представляють конкретну конфігурацію. Якщо не вказано інше,  
 20 використання суцільних клинів або пунктирних ліній має на увазі відносну стереохімію.

При використанні в цьому документі термін "сольват" відноситься до асоціації або комплексу однієї або більше молекул розчинника і сполуки за винаходом. Приклади розчинників, які утворюють сольвати, включають без обмежень воду, ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтову кислоту і етаноламін. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, де молекула  
 25 розчинника є молекулою води.

При використанні в цьому документі термін "захисна група" відноситься до замісника, який зазвичай використовують, щоб блокувати або захистити конкретну функціональну групу на сполуці. Наприклад, "аміно-захисною групою" є замісник, приєднаний до аміногрупи, який блокує або захищає функціональну групу аміно в сполуці. Відповідні аміно-захисні групи  
 30 включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBZ) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Так само, "гідрокси-захисна група" відноситься до замісника гідроксигрупи, який блокує або захищає функціональну групу гідрокси. Відповідні захисні групи включають ацетил і силіл. "Карбокси-захисна група" відноситься до замісника карбоксигрупи, який блокує або захищає функціональну групу карбокси. Загальноприйняті карбокси-захисні групи включають фенілсульфонілетил, ціаноетил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 2-(пара-толуолсульфоніл)етил, 2-(пара-нітрофенілсульфеніл)  
 35 етил, 2-(дифенілфосфіно)-етил, нітроетил і тому подібне. Загальний опис захисних груп та їх використання див. в кн. P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

40 При використанні в цьому документі, термін "ссавець" включає без обмежень людей, мишей, щурів, морських свинок, мавп, собак, кішок, коней, корів, свиней і овець.

При використанні в цьому документі термін "солі" мають на увазі як такий, що включає солі активних сполук, які одержують з відносно нетоксичними кислотами або основами (наприклад, солі, які являються фармацевтично прийнятними) залежно від конкретних замісників, що  
 45 знаходяться на сполуках, розкритих в цьому документі. Коли сполуки за даним винаходом містять відносно кислі функціональні групи, основно-адитивні солі можуть бути одержані шляхом приведення в контакт нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної основи, або в чистому вигляді, або у відповідному інертному розчиннику. Приклади солей, утворених з фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, марганцю, двовалентного марганцю,  
 50 калію, натрію, цинку і тому подібне. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, що включають заміщені аміни, циклічні аміни, природні аміни і тому подібне, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-добензилетилендіамін, діетилумін, 2-діетилуміноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліаміні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібне. Коли  
 55 сполуки за даним винаходом містять відносно основні функціональні групи, Кислотно-адитивні солі можуть бути одержані шляхом приведення в контакт нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної кислоти, або в чистому вигляді, або у відповідному інертному

розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей включають солі, утворені з неорганічних кислот, таких як соляна, бромисто-воднева, азотна, вуглекислота, моногідровуглекислота, фосфорна, моногідрфосфорна, дигідрфосфорна, сірчана, моногідросірчана, йодисто-воднева або фосфориста кислоти і тому подібне, а також солі, утворені з відносно нетоксичних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малінова, бензойна, бурштинова, пробкова, фумарова, мигдальна, фталева, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова і тому подібне. Також включені солі амінокислот, такі як аргінат і тому подібне, і солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринова кислоти і тому подібне (див., наприклад, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Деякі конкретні сполуки за даним винаходом містять і основні, і кислі функціональні групи, які дозволяють перетворювати сполуку або в основно-адитивні солі, або в кислотно-адитивні солі.

Нейтральні форми сполук можуть бути регенеровані шляхом приведення солі в контакт з основою або кислотою і виділення початкової сполуки традиційним шляхом. Початкова форма сполуки відрізняється від різних сольових форм деякими фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але в іншому для цілей даного винаходу солі еквівалентні початковій формі сполуки.

На додаток до сольових форм в даному винаході запропоновані сполуки, які знаходяться у формі проліків. При використанні в цьому документі термін "проліки" відносяться до тих сполук, які легко зазнають хімічні зміни у фізіологічних умовах з одержанням сполук за даним винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуки за даним винаходом хімічними або біохімічними способами в довікллі *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки за даним винаходом при поміщенні в резервуар черезшкірного пластиру з відповідним ферментом або хімічним реагентом.

Проліки за винаходом включають сполуки, де амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, з двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно з'єднаний за допомогою амідного або складноефірного зв'язку з вільною аміно-, гідрокси- або карбоново-кислотою групою сполуки за даним винаходом. Амінокислотні залишки включають без обмежень 20 природних амінокислот, що зазвичай позначають трибуквеними символами, а також включають фосфосерин, фосфотреонін, фосфотірозин, 4-гідроксипролін, гідроксизин, десмозин, ізодесмозин, гамма-карбоксиглутамат, гіпурову кислоту, октагідроіндол-2-карбонову кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонову кислоту, пеніциламін, орнітин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, метилаланін, пара-бензоїлфенілуланін, фенілгліцин, пропаргілгліцин, саркозин, метіонінсульфон і трет-бутилгліцин.

Додаткові типи проліків також охоплені винаходом. Наприклад, вільна карбоксильна група сполуки за винаходом може бути дериватизована у вигляді амідів або алкілефіру. Як інший приклад сполуки за даним винаходом, що містять вільні гідроксигрупи, можуть бути дериватизовані у вигляді проліків шляхом перетворення гідроксигрупи в групу, таку як, без обмежень, фосфатноефірна, гемісукцинатна, диметиламіноацетатна або фосфорилноксиметилноксикарбонільна група, як описано в статті Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. У винахід також включені карбаматні проліки гідрокси- і аміногруп, а також карбонатні проліки, складні ефіри сульфонати і складні ефіри сульфати гідроксигруп. Дериватизація гідроксигруп у вигляді (ацилокси) метилових і (ацилокси) етилових ефірів, де ацильна група може бути складним алкілефіром, необов'язково заміщеним групами, що включають без обмежень складноефірні, функціональні групи амінів і карбоново-кислотних, або сполуки, де ацильна група є складним ефіром амінокислоти, як описано вище, також охоплені винаходом. Проліки цього типу описані в статті J. Med. Chem., (1996)39:10. Конкретніші приклади включають заміщення атома водню спиртової групи групою, такою як (C<sub>1-6</sub>)алканоїлоксиметил, 1-((C<sub>1-6</sub>)алканоїлокси)етил, 1-метил-1-((C<sub>1-6</sub>)алканоїлокси)етил, (C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C<sub>1-6</sub>)алканоіл, альфа-аміно(C<sub>1-4</sub>)алканоіл, арилуцил і альфа-аміноацил, або альфа-аміноацил-альфа-аміноацил, де кожна альфа-аміноацильна група незалежно вибрана з природних L-амінокислот, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)алкіл)<sub>2</sub> або глікозилу (радикала, що утворюється в результаті видалення гідроксильної групи напівацеталевої форми вуглеводу).

Додаткові приклади пролікарських похідних див., наприклад, в документах: а) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) і Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosggaard-Larsen і H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs, " by H.

Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); i e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), кожен з яких конкретно включений в цей документ за допомогою посилання.

Додатково в даному винаході запропоновані метаболіти сполук за винаходом. При використанні в цьому документі "метаболіт" відноситься до продукту, що утворюється за допомогою метаболізму вказаної сполуки або її солі в організмі. Такі продукти можуть утворитися в результаті, наприклад, окислення, відновлення, гідролізу, амідуювання, дезамідуювання, етерифікації, деетерифікації, ферментативного розщеплювання введеної сполуки і тому подібного.

Продукти метаболізму в характерному випадку ідентифікують шляхом одержання радіоактивно міченого (наприклад,  $^{14}\text{C}$  або  $^3\text{H}$ ) ізотопу сполуки за винаходом, введення її парентерально у виявленій дозі (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такої як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині з наданням достатнього часу для проходження метаболізму (у характерному випадку приблизно від 30 секунд до 30 годин) і виділення продуктів його перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділяються, оскільки вони є міченими (інші виділяють з використанням антитіл, здатних до зв'язування епітопів, що зберігаються в метаболіті). Структури метаболітів визначають традиційним шляхом, наприклад, за допомогою аналізу мас-спектра (МС), рідинної хроматографії з мас-спектрометриєю (РХ/МС) або ядерного магнітного резонансу. Як правило, аналіз метаболітів здійснюють таким же шляхом, як при традиційних дослідженнях метаболізму лікарських засобів, добре відомих фахівцям в цій області техніки. Продукти метаболізму, якщо вони інакше не виявляються *in vivo*, корисні при діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук за винаходом.

Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати як в несольватованих формах, так і в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Як правило, сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам і мають на увазі як включені в межі об'єму даного винаходу. Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в безлічі кристалічних або аморфних форм. Як правило, усі фізичні форми еквівалентні для застосувань, що розглядаються даним винаходом, і мають на увазі як такі, що знаходяться в межах об'єму даного винаходу.

Деякі сполуки за даним винаходом мають асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; усі рацемати, діастереомери, геометричні ізомери, регіоізомери і індивідуальні ізомери (наприклад, окремі енантіомери) мають на увазі як включені в об'єм даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть також містити неприродні співвідношення атомних ізотопів в одному або більше атомів, з яких складаються такі сполуки. Наприклад, даний винахід також охоплює ізоотно-мічені варіанти за даним винаходом, які ідентичні перерахованим в цьому документі за винятком того факту, що один або більше атомів заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від переважаючої атомної маси або масового числа, які зазвичай виявляються в природі для цього атома. Усі ізоотопи будь-якого конкретного атома або елемента, як вказано, розглядають в межах об'єму сполук за винаходом та їх застосувань. Ілюстративні ізоотопи, які можна вводити в сполуки за винаходом, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору і йоду, такі як  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  і  $^{125}\text{I}$ . Деякі ізоотно-мічені сполуки за даним винаходом (наприклад, мічені  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ ) корисні при аналізах тканинного розподілу сполуки та/або субстрату. Мічення ізоотопами тритієм ( $^3\text{H}$ ) і вуглецем-14 ( $^{14}\text{C}$ ) корисно у зв'язку з простотою їх одержання і можливістю виявлення. Додаткове заміщення важкими ізоотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може дати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності (наприклад, збільшений час напіввиведення *in vivo* або понижені потреби в дозуванні) і, отже, може бути переважним при деяких обставинах. Ізоотопи, що випускають позитрони, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$ , корисні для досліджень позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) по вивченню зайнятості рецепторів субстратом. Ізоотно-мічені сполуки за даним винаходом в цілому можуть бути одержані шляхом виконання методик, аналогічних методикам, розкритим на схемах та/або в прикладах, приведених в цьому документі нижче, шляхом заміщення не міченого ізоотопом реагенту ізоотно-міченим реагентом.

Терміни "лікувати" і "лікування" відносяться і до терапевтичного лікування, та/або до профілактичних або превентивних заходів, де мета полягає в запобіганні або уповільненні (зменшенні) небажаної фізіологічної зміни або розладу, такого як, наприклад, розвиток або поширення раку. Для цілей цього винаходу корисні або бажані клінічні результати включають без обмеження полегшення симптомів, зниження міри захворювання або розладу,



стабілізований (тобто такий, що не погіршується) стан захворювання або розладу, затримку або уповільнення прогресу захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення хворобливого стану або розладу і ремісію (або часткову, або повну), виявлені або не виявлені. "Лікування" може також означати продовження виживаності в порівнянні з очікуваною виживаністю у відсутність одержання пацієнтом лікування. Ті, що потребують лікування, включають як тих, хто вже страждає станом або розладом, так і тих, хто має схильність до стану або розладу, або тих, у кого слід запобігати стан або розлад.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за даним винаходом, який (i) лікує або запобігає конкретному захворюванню, стану або розладу, (ii) послабляє, покращує або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу або (iii) запобігає або затримує появу одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, розкритого в цьому документі. У деяких втіленнях винаходу терапевтично ефективна кількість є кількістю хімічної сполуки, розкритої в цьому документі, достатньою для значного зменшення або відстрочення загибелі нейронів.

Термін "введення" при використанні в цьому документі відноситься до приведення в контакт нейрона або його частини із сполукою, розкритою в цьому документі. Цей термін включає введення сполуки суб'єкту (наприклад, пацієнту, ссавцю), у якого присутній нейрон або його частина, а також внесення інгібітору в середовище, в якому культивують нейрон або його частину.

Термін "пацієнт" при використанні в цьому документі відноситься до будь-якого ссавця, включаючи людей, вищих приматів, що відрізняються від людини, гризунів, домашніх і сільськогосподарських тварин, таких як корови, коні, собаки і кішки. В одному втіленні винаходу пацієнт є пацієнтом-людиною.

Термін "біодоступність" відноситься до системної доступності (тобто на рівні крові/плазми) цієї кількості лікарського засобу, введеного пацієнту. Біодоступність є абсолютним терміном, що вказує на вимір обох показників, часу (швидкості) і загальної кількості (міри) лікарського засобу, що досягає загального кровообігу з введеної дозованої форми.

Вирази "запобігання дегенерації аксона", "запобігання дегенерації нейрона", "запобігання дегенерації нейрона ЦНС", "інгібування дегенерації аксона", "інгібування дегенерації нейрона", "інгібування дегенерації нейрона ЦНС" при використанні в цьому документі включає: (i) здатність до інгібування або запобігання дегенерації аксона або нейрона у пацієнтів, у яких діагностовано нейродегенеративне захворювання або ризик розвитку нейродегенеративного захворювання, і (ii) здатність до інгібування або запобігання подальшій дегенерації аксона або нейрона у пацієнтів, які вже страждають на нейродегенеративне захворювання або що мають його симптоми. Запобігання дегенерації аксона або нейрона включає зменшення або інгібування дегенерації аксона або нейрона, яке може характеризуватися повним або частковим інгібуванням дегенерації аксона або нейрона. Це можна оцінити, наприклад, за допомогою аналізу неврологічної функції. Перераховані вище терміни також включають способи *in vitro* і *ex vivo*. Крім того, вирази "запобігання дегенерації нейрона" і "інгібування дегенерації нейрона" в розкритті такого інгібування відносно цілого нейрона або його частини, такий як тіло нейрона, аксони і дендрит. Введення одного або більше засобів, як розкрито в цьому документі, може привести в результаті до зменшення щонайменше на 10 % (наприклад, до зменшення щонайменше на 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або навіть на 100 %) одного або більше симптомів розладу нервової системи, стану нервової системи, вторинного по відношенню до захворювання, стану або терапії, що має основну дію поза нервовою системою; пошкодження нервової системи викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою, болю; і нейродегенерації, що відноситься до ока; втрати пам'яті; або психіатричного розладу (наприклад, треморів, уповільнення рухів, атаксії, втрати рівноваги, депресії, пониженої когнітивної функції, короточасної втрати пам'яті, довготривалої втрати пам'яті, сплутаності думок, змін особи, мовних утруднень, втрати сенсорного сприйняття, чутливості до дотику, оніміння в кінцівках, м'язової слабкості, м'язового паралічу, м'язових судом, м'язових спазмів, значних змін в звичках живлення, надмірного страху або хвилювання, безсоння, марення, галюцинацій, стомлюваності, болі в спині, болі в грудній клітині, проблем травлення, головного болю, підвищеної частоти серцевих скорочень, запаморочення, розфокусованого зору, затінених або відсутніх полів зору, метаморфопсії, погіршення колірного зору, пониженого відновлення зорової функції після дії яскравого світла і втрати відчуття зорового контрасту) у суб'єкта або популяції в порівнянні з контрольним суб'єктом або популяцією, які не одержують один або більше засобів, розкритих в цьому документі. Введення одного або більше засобів, як розкрито в цьому документі, може привести в результаті до зменшення щонайменше на 10 % (наприклад, до зменшення щонайменше на 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або навіть на 100 %) одного або більше симптомів розладу нервової системи, стану нервової системи, вторинного по відношенню до захворювання, стану або терапії, що має основну дію поза нервовою системою; пошкодження нервової системи викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою, болю; і нейродегенерації, що відноситься до ока; втрати пам'яті; або психіатричного розладу (наприклад, треморів, уповільнення рухів, атаксії, втрати рівноваги, депресії, пониженої когнітивної функції, короточасної втрати пам'яті, довготривалої втрати пам'яті, сплутаності думок, змін особи, мовних утруднень, втрати сенсорного сприйняття, чутливості до дотику, оніміння в кінцівках, м'язової слабкості, м'язового паралічу, м'язових судом, м'язових спазмів, значних змін в звичках живлення, надмірного страху або хвилювання, безсоння, марення, галюцинацій, стомлюваності, болі в спині, болі в грудній клітині, проблем травлення, головного болю, підвищеної частоти серцевих скорочень, запаморочення, розфокусованого зору, затінених або відсутніх полів зору, метаморфопсії, погіршення колірного зору, пониженого відновлення зорової функції після дії яскравого світла і втрати відчуття зорового контрасту) у суб'єкта або популяції в порівнянні з контрольним суб'єктом або популяцією, які не одержують один або більше засобів, розкритих в цьому документі.

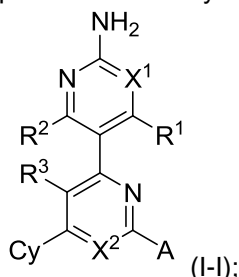
30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або навіть на 100 %) числа нейронів (чи тіл нейронів, їх аксонів або дендриту), дегенеруючих в популяції нейронів або у суб'єкта в порівнянні з числом нейронів (або тіл нейронів, їх аксонів або дендриту), дегенеруючих в популяції нейронів або у суб'єкта, якому не вводять один або більше засобів, розкритих в цьому документі. Введення одного або більше засобів, як розкрито в цьому документі, може привести в результаті до зменшення щонайменше на 10 % (наприклад, до зменшення щонайменше на 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або навіть на 100 %) вірогідності розвитку розладу нервової системи; стану нервової системи, вторинного по відношенню до захворювання, стану або терапії, що володіє основною дією поза нервовою системою; пошкодження нервової системи, викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою, болю; і нейродегенерації, що відноситься до ока; втрати пам'яті; чи психіатричного розладу у суб'єкта або в популяції суб'єктів в порівнянні з контрольним суб'єктом або популяцією, не лікованими одою або більше сполук, розкритих в цьому документі.

Термін "нейрон" при використанні в цьому документі означає клітини нервової системи, що включають центральне тіло клітини або суму і два типи подовжень або випинань: дендрит, за допомогою якого, як правило, більшість сигналів нейронів передаються до клітинного тіла, і аксони, за допомогою яких, як правило, більшість сигналів нейронів передаються від клітинного тіла до ефекторних клітин, таким як цільові нейрони або м'язи. Нейрони можуть передавати інформацію від тканин і органів в центральну нервову систему (аферентні або сенсорні нейрони) і передавати сигнали від центральної нервової системи до ефекторних клітин (еферентні або моторні нейрони). Інші нейрони, що визначаються як асоціативні нейрони, зв'язують нейрони з центральною нервовою системою (головним мозком і стовпом спинного мозку). Деякі конкретні приклади типів нейронів, які можна піддавати лікуванню згідно з винаходом, включають кульові нейрони мозочків, нейрони спинномозкового ганглія і кортикальні нейрони.

#### В. Сполуки

В одному аспекті в даному винаході запропоновані нові сполуки.

В першому втіленні (Втілення 0; скорочено як "E0" (Embodiment 0)) даного винаходу запропоновані сполуки формули I-I:



або їх солі, де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожен незалежно, позначає H, F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  галогеналкіл;

$X^1$  позначає N або  $C-R^4$ , де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -Br, I,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  алкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арилу,  $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарилу, де  $L^1$  вибраний з групи, що складається з -O-, -N(H)-, -S-, -N( $C_{1-6}$  алкіл)-, =O, і  $L^2$  вибраний з групи, що складається з -O-, -N(H)-, -N( $C_{1-6}$  алкіл)-, -S-, =O,  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  алкенілену,  $C_{1-4}$  алкінілену,  $C_{1-4}$  алкоксилену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену і  $C_{1-4}$  гетероалкілену, і де  $R^4$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^4$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-5-членного циклоалкілу, 3-5-членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілуміно,  $C_{1-6}$  діалкілуміно,  $C_{1-6}$  алкілтіо, =O, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> і -SF<sub>5</sub>;

або  $R^1$  і  $R^4$ , взяті разом утворюють 5-6-членний гетероциклоалкіл;

$X^2$  позначає N або CH;

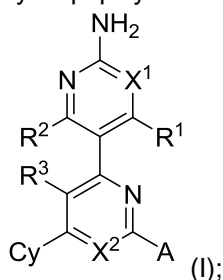
A вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  діалкілуміно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарилу, де A не обов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}-C_6$  арилу,  $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-$

$N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$  и  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1c})$ , де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  гетероалкілену,  $C_{1-4}$  алкоксилінену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену,  $C_{2-4}$  алкенілену і  $C_{2-4}$  алкінілену; де  $R^{R1a}$  і  $R^{R1b}$

5 незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{R1c}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу и 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  позначає O або S, і де  $R^A$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^A$ , вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно; і

Су вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарилу, де Су не обов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками  $R^{Cy}$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-5-6$ -членного гетероарилу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$  і  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ , де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  гетероалкілену,  $C_{1-4}$  алкоксилінену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену,  $C_{2-4}$  алкенілену і  $C_{2-4}$  алкінілену; де  $R^{RCa}$  і  $R^{RCb}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{RCc}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу и 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  позначає O або S, і де  $R^{Cy}$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^{Cy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

В іншому втіленні таких сполук (Втілення 1; скорочене як "E1") у винаході запропоновані сполуки формули I:



або їх солі, де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожний незалежно, позначає H, F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  галогеналкіл;

$X^1$  позначає N або  $C-R^4$ , де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , I,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  алкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$  гетероалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арилу,  $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарилу, де  $L^1$  вибраний з групи, що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $=O$ , і  $L^2$  вибраний з групи, що складається з  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-N(C_{1-6}$  алкіл)-,  $-S-$ ,  $=O$ ,  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{1-4}$  алкенілену,  $C_{1-4}$  алкінілену,  $C_{1-4}$  алкоксилінену,  $C_{1-4}$  аміноалкілену,  $C_{1-4}$  тіоалкілену і  $C_{1-4}$  гетероалкілену, і де  $R^4$  не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^4$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, 3-5-членного циклоалкілу, 3-5-

членного гетероциклоалкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкілуміно, C<sub>1-6</sub> діалкілуміно, C<sub>1-6</sub> алкілтію, =O, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> і -SF<sub>5</sub>;

X<sup>2</sup> позначає N або CH;

А вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> діалкілуміно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де А не обов'язково заміщений замісниками R<sup>A</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, C<sub>1-8</sub> гетероалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>6</sub> арилу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-NR<sup>R1a</sup>R<sup>R1b</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OR<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-SR<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>R1c</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)R<sup>R1b</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)OR<sup>R1c</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)R<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-P(=O)(OR<sup>R1a</sup>)(OR<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>R1c</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>) і -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>R1c</sup>), де L<sup>A</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>1-4</sub> гетероалкілену, C<sub>1-4</sub> алкоксилу, C<sub>1-4</sub> аміноалкілену, C<sub>1-4</sub> тіоалкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену і C<sub>2-4</sub> алкінілену; де R<sup>R1a</sup> і R<sup>R1b</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>R1c</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу; Y<sup>1</sup> позначає O або S, і де R<sup>A</sup> не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками R<sup>RA</sup>, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> алкілтію, C<sub>1-4</sub> алкілуміно і C<sub>1-4</sub> діалкілуміно; і

Су вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де Су не обов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками R<sup>Cy</sup>, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, C<sub>1-8</sub> гетероалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-фенілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-NR<sup>RCa</sup>R<sup>RCb</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-SR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>RCc</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)R<sup>RCc</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)OR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)R<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-P(=O)(OR<sup>RCa</sup>)(OR<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>RCc</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>) і -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>RCc</sup>), де L<sup>Cy</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>1-4</sub> гетероалкілену, C<sub>1-4</sub> алкоксилу, C<sub>1-4</sub> аміноалкілену, C<sub>1-4</sub> тіоалкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену і C<sub>2-4</sub> алкінілену; де R<sup>RCa</sup> і R<sup>RCb</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>RCc</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу; Y<sup>1</sup> позначає O або S, і де R<sup>Cy</sup> не обов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками R<sup>RCy</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub> (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> алкілтію, C<sub>1-4</sub> алкілуміно і C<sub>1-4</sub> діалкілуміно.

Додаткові втілення (Е) першого втілення сполук за винаходом описані нижче.

Е2. Сполука згідно Е0 або Е1, де або А, або Су позначає поліциклічний карбоцикл або поліциклічний гетероцикл.

Е3. Сполука згідно Е0, Е1 або Е2, де X<sup>1</sup> позначає N.

Е4. Сполука згідно Е0, Е1 або Е2, де X<sub>1</sub> позначає C-R<sup>4</sup>.

Е5. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3 або Е4, де X<sup>2</sup> позначає N.

Е6. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3 або Е4, де X<sup>2</sup> позначає C(H).

Е7. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5 або Е6, де R<sup>4</sup> вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -CN, -(L<sup>2</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, -(L<sup>1</sup>)<sub>0-1</sub>-3-7-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>1</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>1-6</sub> алкілу, -(L<sup>1</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, -(L<sup>1</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>1-6</sub> гетероалкілу, -(L<sup>2</sup>)<sub>0-1</sub>-6-10-членного арилу і -(L<sup>2</sup>)<sub>0-1</sub>-5-10-членного гетероарили і не обов'язково заміщений.

Е8. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5, Е6 або Е7, де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з – F, –Cl,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $-(O)-C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-(O)-3-7$ -членного гетероциклоалкілу,  $-(O)-C_{1-6}$  алкілу і  $-(O)-C_{1-6}$  галогеналкілу і не обов'язково заміщений.

5 Е9. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, Е7 або Е8, де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, мітилу, монофторметилу, дифторметилу, трифторметилу, циклопропілу, циклобутилу і циклопентилу.

10 Е10. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5, Е6 або Е7, де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $(L^2)_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піридилу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піримідинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піразинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піридазинілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піролілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -піразолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -імідазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -тієнілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -тіазолілу і  $-(L^2)_{0-1}$ -тіадіазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -триазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -оксазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -оксадіазолілу,  $-(L^2)_{0-1}$ -фуранілу і не обов'язково заміщений.

15 Е11. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, Е7 або Е10, де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $-(L^2)_{0-1}$ -фенілу і  $-(L^2)_{0-1}$ -піридинілу і не обов'язково заміщений.

Е12. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, Е7, Е10 або Е11, де  $R^4$  позначає  $-OC(H)(CH_3)$ -феніл, де фенільне кільце не обов'язково заміщено.

20 Е13. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11 або Е12, де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожний незалежно, вибраний з групи, що складається з F, Cl, CN, атома водню,  $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкілу.

Е14. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12 або Е13, де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожен позначає атом водню.

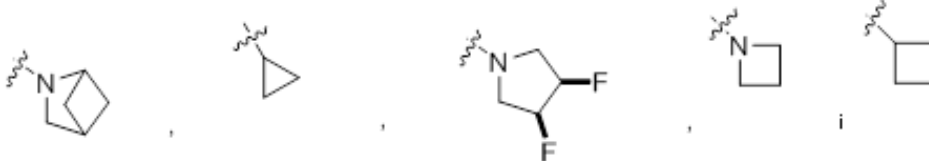
25 Е15. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13 або Е14, де А і Су незалежно вибрані з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, 7-азаспіро[3.5]нонату, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонату, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2Н-фууро[3,2-с]піролу, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонату, 9-азабіцикло[3.3.1]нонату, циклобутану, циклопропану, циклопентану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2Н-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану і 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану і необов'язково заміщений.

35 Е16. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14 або Е15, де А вибраний з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, циклопропану, циклобутану, циклопентану, 7-азаспіро[3.5]нонату, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонату, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2Н-фууро[3,2-с]піролу і 2-азабіцикло[2.1.1]гексану і необов'язково заміщений.

40 Е17. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15 або Е16, де А вибраний з групи, що складається з 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, азетидину, піролідину, циклопропану, циклобутану, циклопентану і необов'язково заміщений.

45 Е18. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16 або Е17, де А вибраний з групи, що складається з (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і необов'язково заміщений.

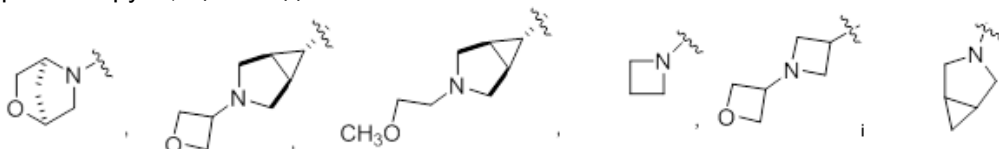
Е19. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13 або Е14, де А вибраний з групи, що складається з метилу, етилу ізопропілу,



E20. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18 або E19, де Су вибраний з групи, що складається з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, піперидину, піролідину, азетидину, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2Н-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану і необов'язково заміщений.

E21. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19 або E20, де Су вибраний з групи, що складається з азетидину, (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і необов'язково заміщений.

E22. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 або E14, де Су вибраний з групи, що складається з



E23. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 або E14, де А позначає  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  діалкілуміно і необов'язково заміщений.

E24. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 або E14, де А позначає метил або етил.

E25. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 або E14, де Су позначає  $C_{1-6}$  алкіл і необов'язково заміщений.

E26. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18 або E23, де А не обов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}$ -C<sub>6</sub> арилу, де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub> алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub> алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub> арил є фенілом; і де  $R^A$  необов'язково заміщений замісниками  $R^{RA}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-,  $C_{1-4}$  алкілтіо,  $C_{1-4}$  алкілуміно і  $C_{1-4}$  діалкілуміно.

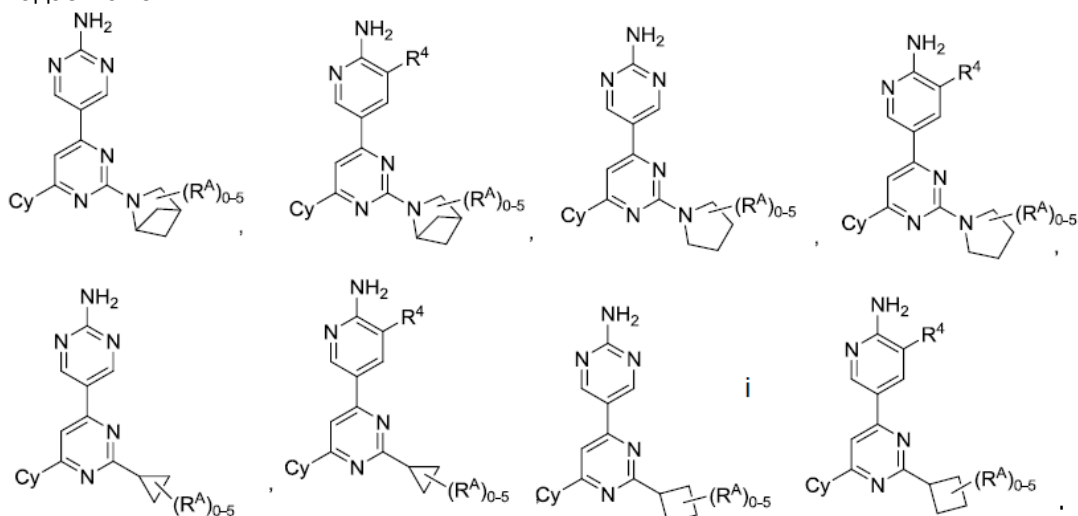
E27. Сполука згідно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E20, E21 або E25, де Су не обов'язково заміщений замісниками  $R^{Cy}$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галогеналкілу,  $C_{1-8}$  гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C<sub>6</sub> арилу, де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub> алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub> алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub> арил позначає феніл; і де  $R^{Cy}$  не обов'язково заміщений замісниками  $R^{RCy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-C(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-,  $C_{1-4}$  (галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-,  $C_{1-4}$

(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> алкілтію, C<sub>1-4</sub> алкілуміно і C<sub>1-4</sub> діалкілуміно.

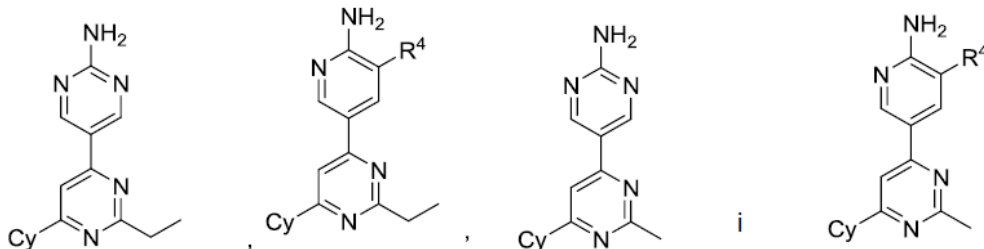
Е28. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е20, Е21, Е24, Е25 або Е26, де Су не обов'язково заміщений замісниками R<sup>Cy</sup>, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, 2,3-дифторфен-1-іл-C(=O)-, 4-фторфен-1-іл-C(=O)-, 3-фторфен-1-іл-C(=O)-, 3,5-дифторфен-1-іл-C(=O)-, 3-фтор-4-метил-фен-1-іл-C(=O)-, 2,5-дифторфен-1-іл-C(=O)-, оксетану, оксетан-3-ілу, тiazолу, тiazол-2-ілу, -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)-, CH<sub>3</sub>C(=O)-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, (HO)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>C(=O)-, ізопропілу, етилу і метилу.

Е29. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е23 або Е26, де А необов'язково заміщений замісниками R<sup>A</sup>, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>O-, -, CH<sub>3</sub>, циклопропілметилу, CF<sub>3</sub> і бутилу.

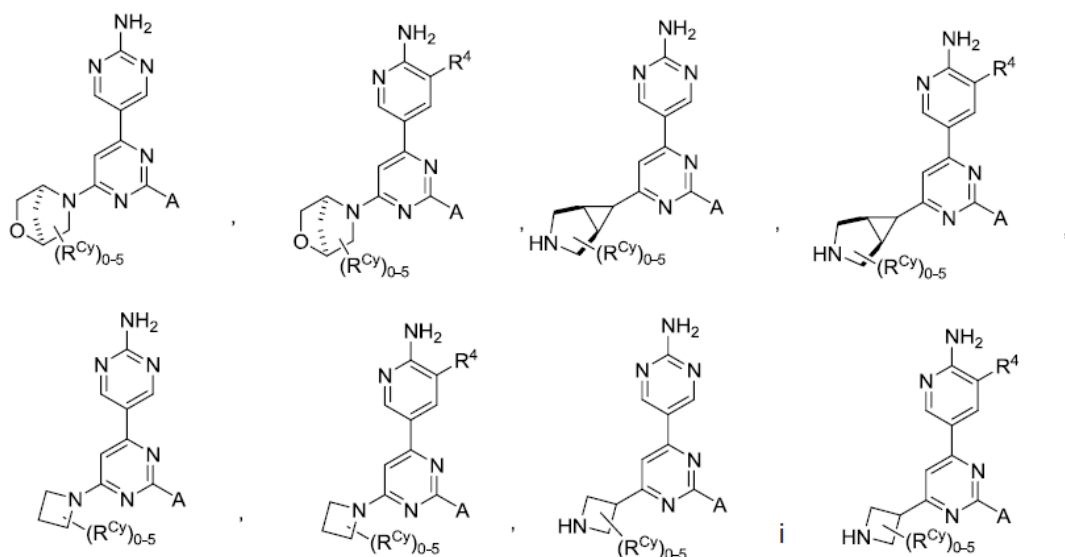
Е30. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е25, Е26, Е27, Е28 або Е29, де сполука вибрана з субформули, що складається з



Е31. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е20, Е21, Е22, Е25, Е27, Е28 або Е29, де сполука вибрана з субформули, що складається з



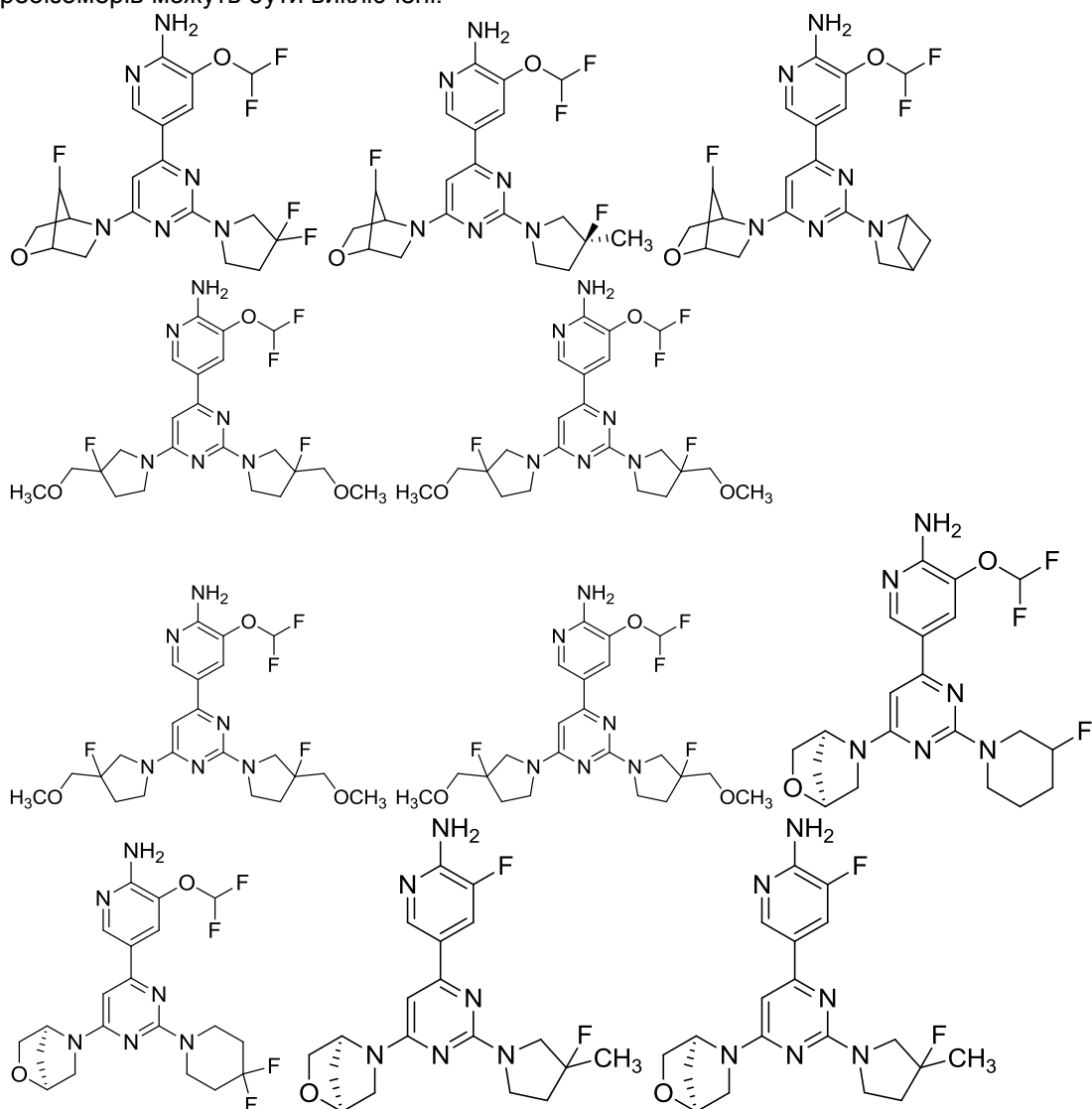
Е32. Сполука згідно Е0, Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е24, Е26, Е27, Е28 або Е29, де сполука вибрана з субформули, що складається з



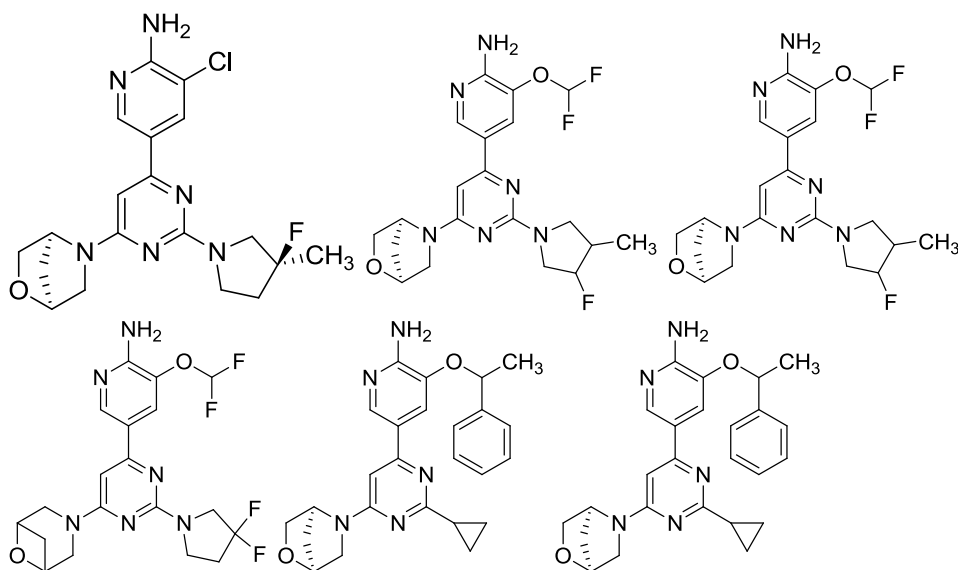
де R<sup>Cy</sup>, якщо він присутній, заміщає атом водню, приєднаний до атома вуглецю або азоту кільця Су.

Е33. Сполука, вибрана з групи сполук, приведених в таблиці 1.

5 У будь-якому втіленні в цьому документі одна або більше наступних сполук та/або їх стереоізомерів можуть бути виключені:







Крім того, в будь-якому втіленні в цьому документі замісник  $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ , як визначено в А, може бути виключений. У будь-якому втіленні в цьому документі замісник  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Rca})C(=Y^1)OR^{Rcc}$ , як визначено в Су, може бути виключений.

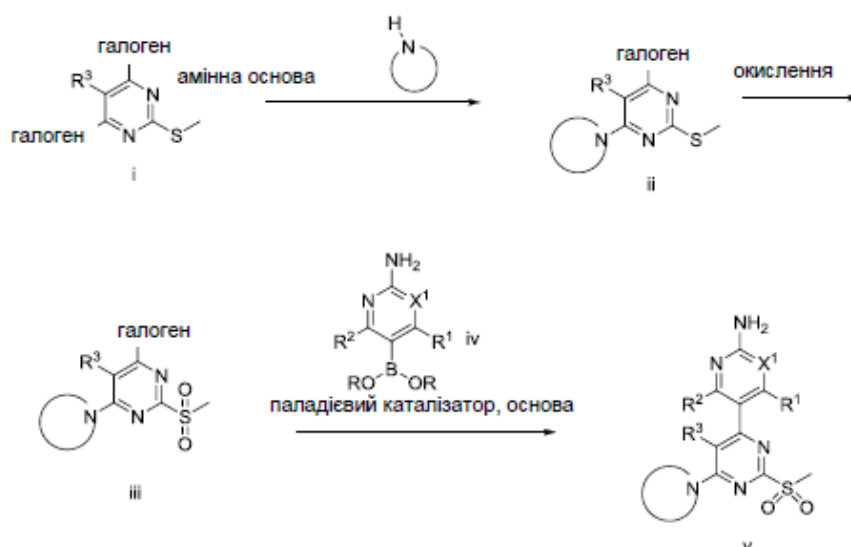
#### С. Синтез сполук

Сполука за винаходом, а також ключові проміжні сполуки можуть бути одержані, наслідуючи загальні схеми синтезу, описані нижче (схеми 1-4). На схемах 1-4  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  і  $X^2$  мають значення, як описано для сполук формули I-I або I; Halo відноситься до атома галогену, наприклад, Cl, F, Br, I; і R, якщо він присутній, означає циклічний або нециклічний не взаємодіючий замісник. Детальніший опис окремих стадій реакцій знаходиться в розділі Приклади нижче. Фахівцям в цій області техніки повинно бути зрозуміло, що для синтезу сполук за винаходом можна використовувати інші шляхи синтезу. Хоча конкретні початкові речовини і реагенти зображені на схемах і обговорені нижче, їх можна легко замінити іншими початковими речовинами і реагентами з одержанням різних похідних та/або умов реакції. Крім того, багато із сполук, одержаних описаними нижче способами, можна додатково модифікувати у світлі цього опису з використанням традиційної хімії, добре відомої фахівцям в цій області техніки.

При одержанні сполук за винаходом може бути потрібний захист видаленої функціональної групи (наприклад, первинного або вторинного аміну) проміжних сполук. Необхідність в такому захисті розрізняється залежно від природи видаленої функціональної групи і умов способів одержання. Відповідні аміно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Необхідність в такому захисті легко визначає фахівець в цій області техніки. Загальний опис захисних груп та їх застосування див. в кн. T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

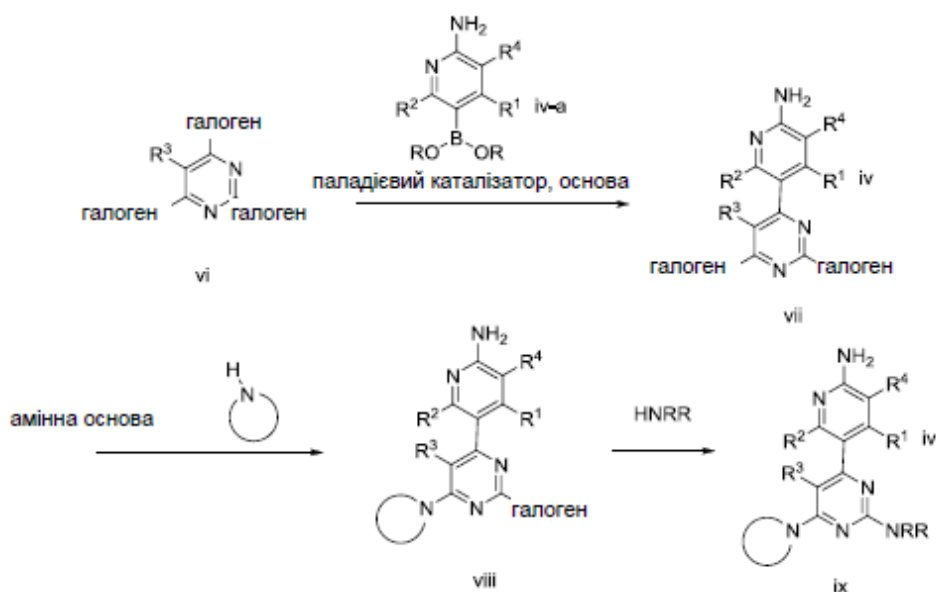
Як проілюстровано на схемі 1, сполуки або проміжні сполуки за винаходом можуть бути одержані шляхом витіснення атома галогену із сполуки дигалогентіопіримідину (i) аміногрупою в основних умовах. В результаті подальшої обробки алкілтіосполуки (ii) в окислювальних умовах одержують окислену сульфонову (iii) сполуку. В результаті умов поєднання Сузукі-Міяра між сполукою (iii) і боронатним реагентом (iv) з каталізатором Pd(0) одержують сполуки та/або проміжні сполуки за винаходом (v) (див. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483).

Схема 1



5 Як проілюстровано на схемі 2, сполука або проміжні сполуки за винаходом можуть бути одержані шляхом взаємодії тригалогенпіримідину (vi) з боронатним ефіром в умовах поєднання Pd(0) з одержанням бігетероарилу (vii). В результаті наступного послідовного витіснення атомів галогену із сполуки vii тими ж або іншими реагентами амінів в основних умовах одержують сполуку бігетероарилу (ix).

Схема 2



10 Як проілюстровано на схемі 3, сполуки або проміжні сполуки за винаходом можуть бути одержані шляхом поєднання Сузукі-Мієра дихлорідпіридину (x) з аміном в умовах каталізу Pd(0) (див. Hartwig, J.F. (1997) "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design", Synlett 4: 329-340). В результаті витіснення групи хлору в сполуці xi аміном з наступним поєднанням Сузукі одержаного в результаті продукту (xii) з боронатним ефіром (iv-b) одержують сполуки та/або проміжні сполуки за винаходом xiii.

Схема 3

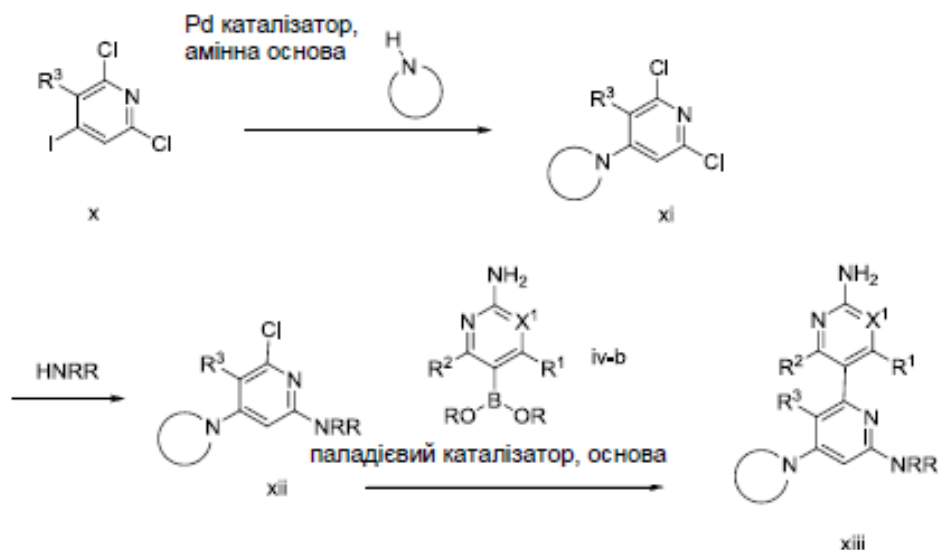
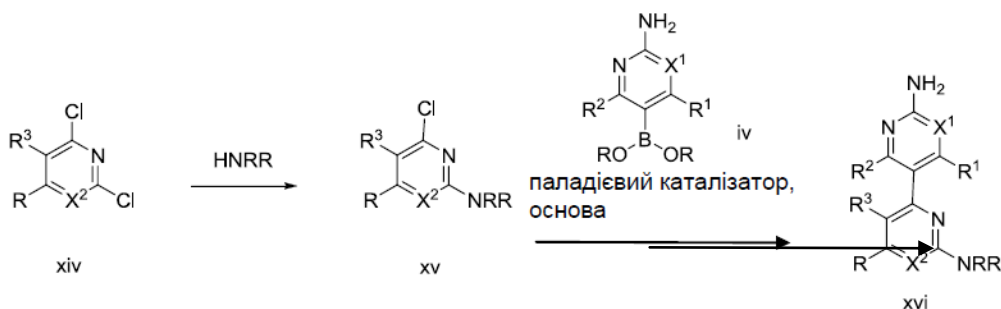


Схема 4

Як проілюстровано на схемі 4, сполуки та/або проміжні сполуки за винаходом можуть бути одержані шляхом обробки R-заміщеної дихлорсполуки (xiv) аміном в основних умовах з одержанням сполуки xv. В результаті наступної обробки сполуки xv в умовах поєднання, каталізованого Pd(0), одержують сполуки та/або проміжні сполуки за винаходом (xvi).



#### D. Фармацевтичні композиції і введення

На додаток до одної або більше із сполук, запропонованих вище (або їх стереоізомерів, геометричних ізомерів, таутомерів, сольватів, метаболітів, ізотопів, (фармацевтично прийнятних) солей або проліків) у винаході також запропоновані композиції і лікарські засоби, що містять сполуку формули I або будь-якої її субформули або будь-якого втілення і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт. Композиції за винаходом можна застосовувати для інгібування активності DLK у пацієнтів (наприклад, у людей).

Термін "композиція" при використанні в цьому документі мають на увазі як охоплюючий продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який є результатом, прямим або непрямим, об'єднання вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях. Під "фармацевтично прийнятним" мають на увазі, що носій, розчинник або ексципієнт має бути сумісним з іншими інгредієнтами препарату і нешкідливим для його реципієнта.

В одному втіленні у винаході запропоновані фармацевтичні композиції (або лікарські засоби), що містять сполуки формули I-I або I (або їх стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери, сольвати, метаболіти, ізотопи, фармацевтично прийнятні солі або проліки) і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт. В іншому втіленні у винаході запропоновано одержання композицій (або лікарських засобів), що містять сполуки за винаходом. В іншому втіленні у винаході запропоновано введення сполук формули I-I або I і композицій, що містять сполуки формули I-I або I або будь-яке їх втілення пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), що потребує цього.

Сполуки включають в препарати, дозують і вводять відповідно до належної медичної практики. Фактори, що враховуються в цій ситуації, включають конкретний розлад, що підлягає

лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан індивідуального пацієнта, причину розладу, область доставки агента, спосіб введення, планування введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. Ефективна кількість сполуки, яку треба вводити, регулюється такими міркуваннями і є мінімальна кількість, необхідна для інгібування активності DLK, що вимагається для профілактики або лікування небажаного захворювання або розладу, такого як, наприклад, нейродегенерація, амілоїдоз, утворення нейрофібрилярних клубків або небажане зростання клітин. Наприклад, така кількість може бути нижче кількості, токсичної для нормальних клітин або ссавця в цілому.

В одному прикладі терапевтично ефективна кількість сполуки за винаходом, що вводиться парентерально, на дозу, знаходиться в діапазоні приблизно 0,01-100 мг/кг, альтернативно приблизно, наприклад, від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла пацієнта на добу, де характерний початковий діапазон вживаної сполуки складає від 0,3 до 15 мг/кг/добу. Добові дози в деяких втіленнях винаходу вводять у вигляді одноразової добової дози, або в розділених дозах від двох до шести раз на добу, або у формі пролонгованого вивільнення. У разі дорослої людини масою 70 кг сумарна добова доза, як правило, складає від приблизно 7 мг до приблизно 1400 мг. Цю схему дозування можна регулювати з одержанням оптимальної терапевтичної відповіді. Сполуки можна вводити за схемою від 1 до 4 раз на добу, переважно один раз або двічі на добу.

Сполуки за винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі введення, наприклад, в таблетках, порошках, капсулах, розчинах, дисперсіях, суспензіях, сиропах, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах і так далі. Такі композиції можуть містити компоненти, традиційні у фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти і додаткові активні агенти.

Сполуки за винаходом можна вводити будь-якими відповідними способами, що включають пероральний, місцевий (включаючи трансбукальний і сублінгвальний), ректальний, вагінальний, трансдермальний, парентеральний, підшкірний, інтраперитонеальний, внутрішньолегеневий, внутрішньошкірний, підоболонковий, епідуральний і інтраназальний, і, якщо бажано для локального лікування, внутрішньоосередкове введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперитонеальне, інтрацеребральне, внутрішньоочне, внутрішньоосередкове або підшкірне введення.

Композиції, що містять сполуки формули I-I або I або будь-яке їх втілення, зазвичай готують відповідно до стандартної фармацевтичної практики у вигляді фармацевтичної композиції. Характерний препарат готують шляхом змішування сполуки за даним винаходом і розчинника, носія або ексципієнта. Відповідні розчинники, носії і ексципієнти добре відомі фахівцям в цій області техніки і детально описані, наприклад, в кн. Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; і Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Препарати можуть також включати один або більше буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин (ПАР), зволожуючих агентів, змашуючих речовин, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, речовин, сприяючих ковзанню, технологічних добавок, забарвлюючих речовин, підсолоджувачів, ароматизуючих речовин, коригентів, розчинників та інших відомих добавок для забезпечення елегантного представлення лікарського засобу (тобто сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або сприяння при одержанні фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

Відповідні носії, розчинники і ексципієнти добре відомі фахівцям в цій області техніки і включають речовини, такі як вуглеводи, віск, водорозчинні та/або набрякаючі полімери, гідрофільні або гідрофобні речовини, желатин, масла, розчинники, воду і тому подібне. Конкретний використовуваний носій, розчинник або ексципієнт залежить від засобів і мети, для якої застосовують сполуку за даним винаходом. Розчинники, як правило, вибрані на основі розчинників, визнаних фахівцями в цій області техніки безпечними для введення ссавцю (GRAS; від англ. "generally recognized as safe"). Як правило, безпечними розчинниками є нетоксичні водні розчинники, такі як вода і інші нетоксичні розчинники, які є розчинними у воді або змішуваними з водою. Відповідні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколи (наприклад, ПЕГ 400, ПЕГ 300) і так далі та їх суміші. Препарати можуть також включати один або більше буферів, стабілізуючих агентів, ПАР, змашуючих речовин, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, речовин, сприяючих ковзанню, технологічних добавок, забарвлюючих речовин, підсолоджувачів, ароматизуючих речовин, коригентів та інших відомих добавок для

забезпечення елегантного представлення лікарського засобу (тобто сполуки за даним винаходом або її фармацевтичній композиції) або сприяння при одержанні фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

Прийнятні розчинники, носії, ексципієнти і стабілізатори нетоксичні для реципієнтів при вживаних дозах і концентраціях і включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, що включають аскорбінову кислоту і метіонін; консерванти, такі як октадецилдиметилбензиламонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид, бензетонію хлорид; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил або пропілпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол і мета-крезол; низькомолекулярні (менше ніж приблизно 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрин; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА); цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солетворні противоіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, Zn-білкові комплекси); та/або неіонні ПАР, такі як Твін™, Плуроніки™ або поліетиленгліколь (ПЕГ). Активний фармацевтичний інгредієнт за винаходом (наприклад, сполука формули I-I або I або будь-яке її втілення) може бути також поміщений в мікрокапсули, одержані, наприклад, методами коацервації або шляхом полімеризації на межі розділу фаз, наприклад, гідроксиметилцелюлозні або желатинові мікрокапсули і полі(метилметилметацилат) мікрокапсули, відповідно, в колоїдні системи доставки лікарських засобів (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемульсії, наночастки і нанокапсули) або в макроемульсії. Такі методи описані в кн. Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Можна готувати препарати сполук за винаходом (наприклад, сполуки формули I-I або I або будь-якого її втілення). Відповідні приклади препаратів пролонгованого вивільнення включають напівпроникні матрикси з твердих гідрофобних полімерів, формули I, що містять сполуку I-I або I або будь-яке її втілення, де ці матрикси знаходяться у формі формованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Приклади матриксів пролонгованого вивільнення включають складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксиетилметакрилат) або полі(вініловий спирт)), полілактиди (патент US № 3,773,919), сополімери L-глутамінової кислоти і гамма-етил-L-глутамату (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), нерозкладані сополімери етилену і вінілацетату (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), розкладані сополімери молочної кислоти і гліколевої кислоти, такі як Люпрон депо™ (ін'єкційні мікросфери, що складаються з сополімера молочної кислоти і гліколевої кислоти і леупроліду ацетату), і полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоту (EP 133,988A). Композиції пролонгованого вивільнення також включають сполуки, поміщені в ліпосоми, які можуть бути одержані способами, які самі по собі відомі (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; патент US №№ 4,485,045 і 4,544,545; і EP 102,324A). Зазвичай ліпосоми є ліпосомами малого (приблизно 200-800 Ангстрем) одношарового типу, в яких вміст ліпиду вище, ніж приблизно 30 моль% холестерину, де вибране відношення регулюють для оптимальної терапії.

Препарати включають такі, які підходять для шляхів введення, детально описаних в цьому документі. Препарати можуть бути зручно представлені в стандартній дозованій формі і можуть бути одержані будь-якими із способів, добре відомих в області фармацевтики. Методики і препарати в цілому можна знайти в кн. Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Такі способи включають стадію приведення в контакт активного інгредієнта з носієм, який складає один або більше допоміжних інгредієнтів.

Як правило, препарати готують шляхом однорідного і ретельного приведення в контакт активного інгредієнта з рідкими носіями, розчинниками або ексципієнтами або тонко подрібненими твердими носіями, розчинниками або ексципієнтами, або і з тими, і з іншими, а потім при необхідності формування продукту. Характерний препарат готують шляхом змішування сполуки за даним винаходом і носія, розчинника або ексципієнта. Препарати можуть бути одержані за допомогою традиційних методик розчинення і змішування. Наприклад, нерозфасована лікарська речовина (тобто, сполуку за даним винаходом або стабілізовану форму сполуки (наприклад, комплекс з похідним циклодекстрину або іншим відомим комплексоутворюючим агентом) розчиняють у відповідному розчиннику у присутності одного або більше ексципієнтів, описаних вище. Сполуку за даним винаходом зазвичай включають у

фармацевтичні дозовані форми із забезпеченням легко регульованої дози лікарського засобу і з гарантією додержання пацієнтом призначеної схеми лікування.

В одному прикладі сполуки формули I-I або I або будь-яке їх втілення можна включати в препарат шляхом змішування при температурі доквілля при відповідному значенні рН і при бажаній мірі чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, нетоксичними для реципієнтів, при використуваних дозах і концентраціях з одержанням галенової форми введення. Значення рН препарату, в основному, залежить від конкретного застосування і від концентрації сполуки, але переважно скрізь знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполуку формули I-I або I або її втілення готують в ацетатному буфері при рН 5. В іншому втіленні винаходу сполуки формули I-I або I або їх втілення є стерильними. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої речовини або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованого препарату або у вигляді водного розчину.

Препарати сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I-I або I або її втілення), відповідні для перорального введення, можна готувати у вигляді дискретних одиниць, таких як таблетки, капсули, крохмальні капсули або таблетки, кожна з яких містить задану кількість сполуки за винаходом.

Пресовані таблетки можна готувати шляхом пресування у відповідній машині таблетки активного інгредієнта у вільно текучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішані з еднальною речовиною, змащуючою речовиною, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можна готувати шляхом формування у відповідній таблетковій машині суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розчинником. Таблетки можуть необов'язково мати покриття або ризику, та їх необов'язково готують так, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта.

Для перорального застосування можна готувати таблетки, пастили, коржі, водні або масляні суспензії, диспергуючі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, наприклад, желатинові капсули, сиропи або еліксири. Препарати сполуки за винаходом (наприклад, сполука формули I-I або I або її втілення), призначені для перорального застосування, можна готувати відповідно до будь-якого способу, відомого в цій області техніки для одержання фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше ніж один агент, що включає підсолоджувачі, коригенти, забарвлюючі речовини і консерванти, з метою одержання препарату з привабливим смаком. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, відповідним для одержання таблеток. Ці ексципієнти можуть бути, наприклад, інертними розчинниками, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі засоби і розпушувачі, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; еднальні речовини, такі як крохмаль, желатин або аравійська камінь; і змащуючі речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або покритими відомими методами, що включають мікроінкапсуляцію, щоб уповільнити розпушування і адсорбцію в шлунково-кишковому тракті і за допомогою цього забезпечити пролонговану дію протягом тривалішого періоду. Наприклад, можна використовувати затримуючу речовину, таку як моностеарат гліцерину або дистеарат гліцерину, окремо або з воском.

Прикладом відповідної форми перорального введення є таблетка, що містить приблизно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 150 мг, 250 мг, 300 мг і 500 мг сполуки за винаходом, змішаної з приблизно 10-90 мг безводної лактози, приблизно 5-40 мг кроскармелози натрію, приблизно 5-30 мг полівінілпіролідону (ПВП) K30 і приблизно 1-10 мг стеарату магнію. Спочатку порошкоподібні інгредієнти змішують разом, а потім змішують їх з розчином ПВП. Одержану в результаті композицію можна висушувати, гранулювати, змішувати із стеаратом магнію і пресувати у форму таблетки, використовуючи традиційне устаткування. Приклад аерозольного препарату може бути одержаний шляхом розчинення сполуки, наприклад, 5-400 мг, за винаходом у відповідному буферному розчині, наприклад, у фосфатному буфері, за бажання додавання допоміжної речовини, наприклад, солі, такої як хлорид натрію. Розчин можна фільтрувати, наприклад, за допомогою 0,2 мікронного фільтру, для видалення домішок і забруднюючих речовин.

Для лікування ока або інших зовнішніх тканин, наприклад, порожнини рота і шкіри, препарати переважно наносять у вигляді мазі або крему для місцевого застосування, що містять активний інгредієнт(и) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20 мас. %. При включенні в мазь активний інгредієнт можна застосовувати або з вазеліною, або із змішаною з водою основою мазі. Альтернативно активні інгредієнти можна включати в крем з основою крему у вигляді емульсії масло-у-воді.

За бажання водна фаза основи крему може включати багатоатомний спирт, тобто спирт, що має дві або більше гідроксильні групи, такі як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. У місцеві препарати можна за бажанням включати сполуку, яка посилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені області. Приклади таких підсилювачів проникнення в шкіру включають диметилсульфоксид і споріднені аналоги.

Масляну фазу емульсій за даним винаходом можна складати з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча ця фаза може містити виключно емульгатор, вона бажано містить суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або маслом, або і з жиром, і з маслом. Переважно гідрофільний емульгатор включають разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважно включати обидва з масла і жиру. Разом емульгатор(и) із стабілізатором(ами) або без нього утворюють так званий емульгуючий віск, і цей віск разом з маслом і жиром створює так звану емульгуючу основу мазі, яка утворює масляну дисперсну фазу препаратів у вигляді крему. Емульгатори і стабілізатори емульсій, відповідні для використання в препараті за винаходом, включають Твін® 60, Спан® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, моностеарат гліцерину і лаурилсульфат натрію.

Водні суспензії сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I-I або I або її втілення) містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, відповідними для одержання водних суспензій. Такі ексципієнти включають суспендуючий агент, такий як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, кроскармелоза, повідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камідь і аравійська камідь, і диспергуючі або зволожуючі агенти, такі як природний фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, стеарат поліоксиетилену), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду з частковим складним ефіром, утвореним з жирної кислоти і ангідриду гекситу (наприклад, моноолеат поліоксиетиленсорбіту). Водна суспензія може також містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропіл-пара-гідроксибензоат, одну або більше забарвлюючих речовин, один або більше коригентів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Препарати сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I-I або I) можуть мати форму стерильного ін'єкційного препарату, такого як стерильна ін'єкційна водна або масляна суспензія. Цю суспензію можна готувати відповідно до відомого рівня техніки, використовуючи ті відповідні диспергуючі або зволожуючі агенти і суспендуючі агенти, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному парентеральному прийнятному розчиннику або розчиннику, такому як розчин в 1,3-бутандіолі, або приготований у вигляді ліофілізованого порошку. Серед прийнятних базових розчинів і розчинників, які можна використовувати, знаходяться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуюче середовище можна традиційно використовувати стерильні нелетючі масла. Для цієї мети можна використовувати будь-яке легке нелетюче масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при одержанні ін'єкційних препаратів можна також використовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднувати з речовиною-носієм для одержання одиничної дозованої форми змінюється залежно від хазяїна, що підлягає лікуванню, і від конкретного чину введення. Наприклад, препарат з модифікованим вивільненням, призначений для перорального введення людям, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, змішаної з доцільною і зручною кількістю речовини-носія, яка може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 95 мас. % сумарних композицій. Фармацевтичну композицію можна готувати так, щоб забезпечити легко вимірні кількості для введення. Наприклад, для виконання інфузії відповідного об'єму з швидкістю приблизно 30 мл/г водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити приблизно від 3 до 500 мкг активного інгредієнта.

Препарати, які підходять для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактериостатики і розчинені речовини, які роблять препарат ізотонічним з кров'ю призначеного реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, в які можна включати суспендуючі агенти і загусники.

Препарати, які підходять для місцевого введення в око, також включають очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у відповідному носії, зокрема, у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний інгредієнт переважно присутній в таких

препаратах в концентрації приблизно від 0,5 до 20 мас. %, наприклад, приблизно від 0,5 до 10 мас. %, наприклад, приблизно 1,5 мас. %.

Препарати, які підходять для місцевого введення в порожнину рота, включають коржі, що містять активний інгредієнт в коригованій основі, зазвичай сахарозі і аравійській каміді або трагаканті; пастили, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або сахароза і аравійська камідь; і рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у відповідному рідкому носії.

Препарати для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторія з відповідною основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Препарати, які підходять для внутрішньолегеневого або назального введення, мають розмір часток, наприклад, в діапазоні від 0,1 до 500 мікрон (включаючи розміри часток в діапазоні від 0,1 до 500 мікрон з приростами мікрон, такими як 0,5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон і так далі), які вводять шляхом швидкого вдихання через носовий хід або шляхом вдихання через рот, щоб досягти альвеолярних мішечків. Відповідні препарати включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Препарати, відповідні для аерозольного введення або введення сухого порошку, можуть бути одержані відповідно до традиційних способів і можуть бути доставлені з іншими терапевтичними засобами, такими як сполуки, раніше вживані при лікуванні розладів, як описано нижче.

Препарати можуть бути упаковані в контейнери, що містять одноразову дозу або множинні дози, наприклад, запаяні ампули і флакони, і можуть зберігатися в сублімованому (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Ін'єкційні розчини і суспензії, приготовані безпосередньо перед застосуванням, готують із стерильних порошків, гранул і таблеток описаного вище типу. Переважні стандартні дозовані препарати є препаратами, що містять добову дозу або одноразову добову субдозу активного інгредієнта, як описано вище в цьому документі, або її відповідну частину.

Коли мішень зв'язування локалізована в головному мозку, в деяких втіленнях винаходу запропоновано сполуку формули I-I або I (або її втілення) для перетину гематоенцефалічного бар'єру. Деякі нейродегенеративні захворювання пов'язані з проникністю гематоенцефалічного бар'єру, так що сполука формули I-I або I (або її втілення) можна легко вводити в головний мозок. Коли гематоенцефалічний бар'єр залишається інтактним, для перенесення молекул через нього існує декілька підходів, відомих в цій області техніки, що включають без обмеження фізичні способи, способи, засновані на ліпідах, і рецептор- і канал-опосередковані способи.

Фізичні способи перенесення сполуки формули I-I або I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр включають без обмежень повне руйнування гематоенцефалічного бар'єру або створення отворів в гематоенцефалічному бар'єрі.

Способи руйнування включають без обмежень пряму ін'єкцію в головний мозок (див., наприклад, статтю Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), інтерстиціальну інфузію/конвекційну доставку (див., наприклад, статтю Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994) та імплантацію пристрою доставки в головний мозок (див., наприклад, статтю Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; і Gliadel Wafers™, Guildford Pharmaceutical).

Способи утворення отворів у бар'єрі включають без обмежень ультразвук (див., наприклад, публікацію патенту US № 2002/0038086), осмотичний тиск (наприклад, шляхом введення гіпертонічного маніту (Neuwelt, EA, Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, NY, 1989)) і пермеабілізацію за допомогою, наприклад, брадикиніну та пермеабілізатора A-7 (див., наприклад, патенти US №№ 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 і 5,686,416).

Способи перенесення сполуки формули I-I або I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр, засновані на ліпідах, включають без обмежень інкапсуляцію сполуки формули I-I або I (або її втілення) в ліпосомах, які з'єднують із зв'язуючими фрагментами антитіл, що зв'язуються з рецепторами на ендотелії кровоносних судин гематоенцефалічного бар'єру (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2002/0025313), і покриття сполуки формули I-I або I (або її втілення) частками ліпопротеїнів низької щільності (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2004/0204354) або аполіпопротеїну E (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2004/0131692).

Рецептор- і канал-опосередковані способи перенесення сполуки формули I-I або I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр включають без обмежень використання блокторів глюкокортикоїдів для підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (див., наприклад, публікації заявок на патент US №№ 2002/0065259, 2003/0162695, і 2005/0124533); активацію калієвих каналів (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2005/0089473), інгібування



ABC-переносників лікарських засобів (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2003/0073713); покриття сполуки формули I-I або I (або її втілення) трансферином і модуляція активності одного або більше рецепторів трансферину (див., наприклад, публікацію заявки на патент US № 2003/0129186) і катіонізацію антитіл (див., наприклад, патент US № 5,004,697).

Для інтрацеребрального застосування в деяких втіленнях винаходу сполуку можна вводити безперервно шляхом інфузії в резервуари плинного середовища в ЦНС, хоча може бути прийнятна болюсна ін'єкція. Інгібітори можна вводити в шлуночки головного мозку або вводити в ЦНС або в спинномозкову рідину іншим шляхом. Введення можна виконувати шляхом за допомогою постійного катетера, і безперервне введення означає введення за допомогою насоса, або його можна виконувати шляхом імплантації, наприклад, інтрацеребральної імплантації основи пролонгованого вивільнення. Конкретніше інгібітори можна ін'єкувати через постійно імплантовані канюлі або постійно інфузувати за допомогою осмотичних міні-насосів. Доступні підшкірні насоси, які доставляють білки через невелику трубку в шлуночки головного мозку. Насоси високої міри складності можна повторно заповнювати через шкіру, і швидкість їх доставки можна встановлювати без хірургічного втручання. Прикладами відповідних протоколів введення і систем доставки, що включають пристрій у вигляді підшкірного насоса або безперервну інтрацеребровентрикулярну інфузію через повністю імплантовану систему доставки, є протоколи і системи, вживані для введення дофаміну, агоністів дофаміну і холінергічних агоністів пацієнтам з хворобою Альцгеймера і в моделях хвороби Паркінсона на тваринах, як описано в статтях Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; і DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

Сполуку формули I-I або I (або її втілення), вживану у винаході, включають в препарат, дозують і вводять відповідно до належної медичної практики. Фактори, що враховуються в цьому відношенні, включають конкретний розлад, що підлягає лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан індивідуального пацієнта, причину розладу, область доставки агента, спосіб введення, планування введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. Сполуку формули I-I або I (або її втілення) необов'язково, але можливо включають в препарат з одним або більше засобом, вживаним в даний час для запобігання або лікування даного розладу. Ефективна кількість таких інших засобів залежить від кількості сполуки за винаходом, присутньої в препараті, від типу розладу або лікування і від інших факторів, що обговорюються вище.

Ці сполуки, як правило, застосовують в тих же дозах і такими ж шляхами введення, як описано в цьому документі, або приблизно від 1 до 99 % доз, описаних в цьому документі, або в будь-якій дозі і будь-яким шляхом, які визначені емпірично/клінічно як доцільні.

Для запобігання або лікування захворювання відповідна доза сполуки формули I-I або I (при застосуванні окремо або в комбінації з іншими засобами) залежить від типу захворювання, що підлягає лікуванню, властивостей сполуки, тяжкості і протікання захворювання, від того, чи вводять сполуку для профілактичних або терапевтичних цілей, від попередньої терапії, від історії хвороби пацієнта та його відповіді на сполуку і від вибору лікаря. Доцільно вводити сполуку пацієнту в один час або упродовж серії терапій. Залежно від типу і тяжкості захворювання початкова потенційна доза для введення пацієнту може складати приблизно від 1 мкг/кг до 15 мга/кг (наприклад, 0,1 мкг/кг - 10 мкг/кг) сполуки, або, наприклад, шляхом одного або більше окремих введень, або шляхом безперервної інфузії. Одна характерна добова доза може знаходитися в діапазоні від приблизно 1 мкг/кг до 100 мга/кг або більше залежно від згаданих вище факторів. Для повторюваних введень протягом декількох діб або довше залежно від стану лікування, як правило, має бути продовжене до появи бажаного пригнічення симптомів захворювання. Одна ілюстративна доза сполуки формули I-I або I (або її втілення) повинна знаходитися в діапазоні від приблизно 0,05 мкг/кг до приблизно 10 мкг/кг. Таким чином, пацієнту можна вводити одну або більше доз приблизно 0,5 мкг/кг, 2,0 мкг/кг, 4,0 мкг/кг або 10 мкг/кг (чи будь-яку їх комбінацію). Такі дози можна вводити періодично, наприклад, кожного тижня або кожні три тижні (наприклад, таким чином, що пацієнт одержує від приблизно двох до приблизно двадцяти або, наприклад, приблизно шість доз антитіла). Можна вводити початкову, вищу дозу, що насичує, а потім вводити одну або більше менших доз. Ілюстративна схема дозування включає введення початкової дози, що насичує, приблизно 4 мкг/кг з наступною щотижневою підтримувальною дозою приблизно 2 мкг/кг сполуки. Проте, можуть бути корисні інші схеми дозування. Моніторинг прогресу цієї терапії легко виконують за допомогою традиційних методик і аналізів.

Інші характерні добові дози можуть знаходитися в діапазоні від, наприклад, приблизно 1 г/кг аж до 100 мкг/кг або більше (наприклад, приблизно від 1 мкг/кг до 1 мкг/кг, від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 5 мкг/кг, приблизно від 1 мкг/кг до 10 мкг/кг, від приблизно 5 мкг/кг до приблизно 200

мг/кг, від приблизно 50 мг/кг до приблизно 150 мг/кг, від приблизно 100 мг/кг до приблизно 500 мг/кг, від приблизно 100 мг/кг до приблизно 400 мг/кг і від приблизно 200 мг/кг до приблизно 400 мг/кг) залежно від згаданих вище факторів. У характерному випадку лікар вводитиме сполуку до досягнення дози, що призводить в результаті до поліпшення або необов'язково до усунення одного або більш симптомів захворювання або стану, що підлягає лікуванню. Моніторинг прогресу цієї терапії легко виконують за допомогою традиційних методик і аналізів. Один або більше засобів, запропонованих в цьому документі, можна вводити разом або в різний час (наприклад, один засіб вводять перед введенням другого засобу). Один або більше засобів можна вводити суб'єкту, використовуючи різні методики (наприклад, один засіб можна вводити перорально, тоді як другий засіб вводять за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції або інтраназально). Один або більше засобів можна вводити таким чином, що один або більше засобів має фармакологічну дію у суб'єкта в один і той же час. Альтернативно одне або більше засобів можна вводити таким чином, що фармакологічна активність першого засобу, що вводиться, закінчується перед введенням одного або більше засобів що повторно вводяться (наприклад, 1, 2, 3 або 4 засобів, що повторно вводяться),

#### Е. Свідчення і способи лікування

В іншому аспекті у винаході запропоновані способи інгібування кінази, що несе подвійну лейцинову блискавку (DLK), в умовах *in vitro* (наприклад, пересадка нерва трансплантата нерва) або *in vivo* (наприклад, у пацієнта) шляхом приведення в контакт DLK, присутньої в умовах *in vitro* або *in vivo*, із сполуками формули I-I або I або їх втіленням. При цих способах за винаходом інгібування передачі сигналу або експресії DLK сполукою формули I-I або I або її втіленням призводить в результаті до зниження в наступній ланці фосфорилування c-Jun-N-термінальної кінази (наприклад, до зниження фосфорилування JNK2 та/або JNK3), активності JNK (наприклад, до зниження активності JNK2 та/або JNK3) та/або експресії JNK (наприклад, до зниження експресії JNK2 та/або JNK3). Відповідно, введення одної або більше сполук формули I-I або I або їх втілення згідно із способами за винаходом може призводити в результаті до зниження активності мішеней кінази в наступній ланці каскаду передачі сигналу DLK, наприклад: (i) до зниження фосфорилування JNK, активності JNK та/або експресії JNK, (ii) до зниження фосфорилування c-Jun, активності c-Jun та/або експресії c-Jun та/або (iii) до зниження фосфорилування p38, активності p38 та/або експресії p38.

Сполуки за винаходом можна застосовувати в способах інгібування дегенерації аксона або нейрона. Інгібітори, таким чином, корисні в терапії, наприклад: (i) розладів нервової системи (наприклад, нейродегенеративних захворювань), (ii) станів нервової системи, вторинних по відношенню до захворювання, стану або терапії, що має первинну дію, поза нервовою системою, (iii) пошкодженнями нервової системи, викликаними фізичною, механічною або хімічною травмою, (iv) болем, (v) нейродегенерацією, що відноситься до ока, (vi) втратою пам'яті і (vii) психіатричних розладів. Необмежуючі приклади деяких з цих захворювань, станів і ушкоджень наведені нижче.

Приклади нейродегенеративних захворювань і станів, які можна запобігати або лікувати згідно з винаходом, включають бічний аміотрофічний склероз (БАС), невралгію трійчастого нерва, невралгію язикоглоткового нерва, паралічу Белла, важкої міастенії, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, первинного латерального склерозу (ПЛС), псевдобульбарного синдрому, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, спадкової м'язової атрофії, синдромів хребетних дисків (наприклад, синдроми грижі міжхребцевого диска, диска, що розірвався, і утиску міжхребцевого диска), шийного спондилеза, поразок нервових сплетень, компресійних синдромів верхньої апертури грудної клітини, периферичних нейропатій, порфірії, помірних когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, хвороби Гентингтона, хвороби Паркінсона, захворювань паркінсонізм-плюс (наприклад, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу і кортикобазальної дегенерації), деменції з тільцями Леві, лобово-скроневої деменції, демієлінізуючих захворювань (наприклад, синдрому Гійєна-Барре і розсіяного склерозу), хвороби Шарко-Марі-Тута (ШМТ; також відомою як спадкова моторна і сенсорна нейропатія (СМШН), спадкова сенсорно-моторна нейропатія (ССМН) і м'язова атрофія перонеального типу), прионній хвороби (наприклад, хвороби Крейтцфельда-Якоба, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (ГШШ), фатального сімейного безсоння (ФСБ) і губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби (ГЕВР, загальновідомої як сказ корів), хвороби Піка, епілепсії і СНІД-комплекса деменції (також відомого як ВІЛ-деменція, ВІЛ-енцефалопатія і ВІЛ-асоційована деменція).

Способи за винаходом можна також застосовувати при попередженні і лікуванні нейродегенерації, пов'язаної з оком, і споріднених захворювань і станів, таких як глаукома, решіткова дистрофія рогівки, пігментного ретиніту, вікової макулярної дегенерації (ВМД),

дегенерації фоторецепторів, обумовленої вологою або сухою ВМД, іншої дегенерації сітківки, друзів очного нерва, оптичної нейропатії і неврити очного нерва. Необмежуючі приклади різних типів глаукоми, які можна запобігати або лікувати згідно з винаходом, включають первинну глаукому (також відому як первинна відкритокутова глаукома, хронічна відкритокутова глаукома, хронічна проста глаукома і проста глаукома), глаукому з низьким тиском, первинну закритокутову глаукому (також відому як первинна глаукома закритого кута, вузькокутова глаукома, глаукома, викликана блоком зіниці, і гостра застійна глаукома), гостру закритокутову глаукому, хронічну закритокутову глаукому, проміжну закритокутову глаукому, хронічну відкритокутову закриту глаукому, пігментну глаукому, ексфолюативну глаукому (також відому як псевдоексфолюативна глаукома або капсулярна глаукома), природжену глаукому (наприклад, первинну застійну глаукому та інфантильну глаукому), вторинну глаукому (наприклад, запальну глаукому (наприклад, увеїт і гетерохромний іридоцикліт Фукса)), факогенну глаукому (наприклад, закритокутову глаукому із зрілою катарактою, факоанафілактичну глаукому, вторинну по відношенню до розриву капсули кришталика, факолітичну глаукому внаслідок факотоксичної блокади решітчастої структури і сублюксацію кришталика), глаукому, вторинну по відношенню до внутрішньоочного крововилив (наприклад, гіфему і гемолітичну глаукому, також відому як еритрокластична глаукома), травматичну глаукому (наприклад, глаукому з кутовим зміщенням, травматичне зміщення на кут передньої камери, післяопераційну глаукому, афакичний зіничний блок і глаукому, викликану блоком війкового тіла), неоваскулярну глаукому, медикаментозну глаукому (наприклад, глаукому, викликану кортикостероїдами, і глаукому, викликану альфа-хімотрипсином), токсичну глаукому і глаукому, обумовлену внутрішньоочними пухлинами, відшаровування сітківки, важкі хімічні опіки ока і атрофію райдужної оболонки.

Приклади типів болю, які можна лікувати згідно із способами за винаходом, включають типи болю, обумовлені наступними станами: хронічним болем, фіброміалгією, болем в спині, капральним тунельним синдромом, болем внаслідок раку, артритом, ішіасом, головними болями, післяопераційним болем, м'язовими спазмами, хребетним болем, вісцелярним болем, болем внаслідок пошкодження, зубним болем, невралгією, наприклад, нейрогенний або невропатичний біль, запаленням або пошкодженням нерва, оперізувальним лишаєм, міжхребцевою грижею, порваною зв'язкою і діабетом.

Деякі захворювання і стани, що мають первинні дії поза нервовою системою, можуть привести до пошкодження нервової системи, які можна лікувати згідно із способами за даним винаходом. Приклади таких станів включають периферичну нейропатію і невралгію, викликані, наприклад, діабетом, раком, СНІД, гепатитом, дисфункцією нирок, колорадською кліщовою лихоманкою, дифтерією, ВІЛ інфекцією, проказою, хворобою Лайма, вузловим поліартеріїтом, ревматоїдним артритом, саркоїдозом, синдромом Шегрена, сифілісом, системним червоним вовчаком і амілоїдозом.

Крім того, способи за винаходом можна застосовувати при лікуванні пошкодження нерва, такого як периферична нейропатія, викликана дією токсичних сполук, що включають важкі метали (наприклад, свинець, миш'як і ртуть) і промислові розчинники, а також лікарських засобів, що включають хіміотерапевтичні засоби (наприклад, вінкристин і цисплатин), дапсон, лікарські засоби проти ВІЛ (наприклад, зидовудин, диданозин, ставудин, зальцитабін, ритонавір і ампренавір), лікарські засоби, що знижують холестерин (наприклад, ловастатин, індапамід і гемфіброзил), лікарські засоби для лікування серцевих захворювань і підвищеного кров'яного тиску (наприклад, аміодарон, гідралазин, пергексилін) і метронідазол.

Способи за винаходом можна також застосовувати для лікування пошкодження нервової системи, викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою. Таким чином, способи можна застосовувати при лікуванні пошкодження периферичних нервів, викликаного фізичним пошкодженням (обумовленим, наприклад, опіками, ранами, операцією і нещасними випадками), ішемією, пролонгованою дією зниженої температури (наприклад, обмороженням), а також пошкодженням центральної нервової системи внаслідок, наприклад, удару або внутрішньочерепного крововилив (такого як внутрішньомозковий кроволив).

Крім того, способи за винаходом можна застосовувати при профілактиці або лікуванні втрати пам'яті, такої як, наприклад, вікова втрата пам'яті. Типи пам'яті, які можуть бути уражені втратою пам'яті і які, отже, лікують згідно з винаходом, включають епізодичну пам'ять, семантичну пам'ять, короточасну пам'ять і довготривалу пам'ять. Приклади захворювань і станів, пов'язаних з втратою пам'яті, які можна лікувати згідно із даним винаходом, включають помірне когнітивне порушення, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Гентингтона, хіміотерапію, стрес, удар і травматичне пошкодження головного мозку (наприклад, струс мозку).

Способи за винаходом можна також застосовувати при лікуванні психіатричних розладів, що включають, наприклад, шизофренію, маячний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад, індукований психотический розлад, психоз, параноїдний розлад особи, шизоїдний розлад особи, пограничний розлад особи, антисоціальний розлад особи, розлад особи за нарцисичним типом, obsесивно-компульсивний розлад, делирій, деменцію, розлади настрою, біполярний розлад, депресію, стресовий розлад, панічний розлад, агорафобію, соціальну фобію, посттравматичний стресовий розлад, тривожний розлад і розлади контролю над спонуканнями (наприклад, kleптоманію, патологічний потяг до азартних ігор, піроманію і трихотилломанію).

На додаток до описаних вище способів *in vivo* способи за винаходом можна застосовувати для лікування нервів *ex vivo*, які можуть допомагати при ситуації пересадки нервів або трансплантації нервів. Таким чином, інгібітори, розкриті в цьому документі, можуть бути корисні як компоненти культуральних середовищ, вживаних при культивуванні нервових клітин *in vitro*.

Відповідно, в іншому аспекті в даному винаході запропонований спосіб інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи (ЦНС) або його частини, де спосіб включає введення в нейрон ЦНС сполуки формули I-I або I або її втілення.

В одному втіленні способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини введення в нейрон ЦНС виконують *in vitro*.

В іншому втіленні способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини спосіб додатково включає пересадку або імплантацію нейрона ЦНС пацієнту-людині після введення агента.

В іншому втіленні способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини нейрон ЦНС присутній у пацієнта-людини.

В іншому втіленні способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини введення в нейрон ЦНС включає введення сполуки формули I-I або I або її втілення у фармацевтично прийнятному носії, розчиннику або ексципієнті.

В іншому втіленні винаходу способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини введення в нейрон ЦНС виконують за допомогою шляху введення, вибраного з групи, що складається з парентеральної, підшкірної, внутрішньовенної, інтраперитонеальної, інтрацеребральної, внутрішньоосередкової, внутрішньом'язової, внутрішньоочної, внутрішньоартеріальної, інтерстиціальної інфузії та імплантованого пристрою для доставки.

В іншому втіленні способу інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи або його частини спосіб додатково включає введення одного або більше додаткових фармацевтичних засобів.

Інгібітори можна необов'язково об'єднувати або вводити у взаємодії один з одним або з іншими засобами, відомими як корисні при лікуванні релевантного захворювання або стану. Таким чином, при лікуванні БАС, наприклад, інгібітори можна вводити в комбінації з рилузолем (рилутеком), міноцикліном, інсуліноподібним фактором росту 1 (IGF-1) та/або метилкобаламіном. У іншому прикладі при лікуванні хвороби Паркінсона інгібітори можна вводити з L-дофу, агоністами дофаміну (наприклад, бромкриптином, перголідом, праміпексолом, ропініролом, каберголіном, апоморфіном і лизуридом), інгібіторами декарбоксилази (наприклад, леводопом, бенсеразидом і карбідопом) та/або інгібіторами моноаміноксидази-B (MAO-B) (наприклад, селегеліном і разагіліном). У наступному прикладі при лікуванні хвороби Альцгеймера інгібітори можна вводити з інгібіторами ацетилхолінестерази (наприклад, допенецилом, галантаміном і ривастигміном) та/або антагоністами рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) (наприклад, мемантином). Комбіновані терапії можуть включати одночасне або послідовне введення одним і тим же шляхом або різними шляхами, які визначені фахівцями в цій області техніки як доцільні. Винахід також включає фармацевтичні композиції і набори, що містять комбінації, розкриті в цьому документі.

На додаток до відмічених вище комбінацій іншими комбінаціями, включеними у винахід, є комбінації інгібіторів дегенерації різних областей нейрона. Таким чином, винахід включає комбінації засобів, які (i) інгібують дегенерацію тіла нейрона і (ii) інгібують дегенерацію аксона. Наприклад, виявлено, що інгібітори кінази глікогенсинтази (GSK; "glycogen synthase kinase") і транскрипції запобігають дегенерації тіл нейронів, тоді як виявлено, що інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR; від англ. "epidermal growth factor receptor") і мітоген-активуючої протеїнкінази p38 (MAPK; від англ. "Mitogen-Activated Protein Kinase") запобігають дегенерації аксонів. Таким чином, винахід включає комбінації інгібіторів GSK і EGFR (та/або p38 MAPK), комбінації інгібіторів транскрипції і епідермального фактора росту (та/або p38 MAPK) і

додаткові комбінації інгібіторів кінази, що несе подвійну лейцинову блискавку (DLK), кінази глікогенсинтази 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), p38 MAPK, EGFF, фосфоліпід-3-кінази (PI3K), циклін-залежної кінази 5 (cdk5), аденілілциклази, c-Jun-N-термінальної кінази (JNK), BCL2-асоційованого білка X (Bax), внутрішньоканальний кальцій/кальмодулін-залежної протеїнкінази (CaMKK), G-білка, рецептора, зв'язаного з G-білком, фактора транскрипції 4 (TCF4) і  $\beta$ -катеніну. Інгібітори, вживані в цих комбінаціях, можуть бути будь-якими інгібіторами з розкритих в цьому документі, або інші інгібітори цих мішеней, як розкрито в документі WO 2011/050192, включеною в цей документ за допомогою посилання.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергію" і виявитися "синергетичною", тобто дія, що досягається при спільному застосуванні активних інгредієнтів, перевищує суму дій, одержаних в результаті застосування сполук окремо. Синергетична дія може бути досягнута, коли активні інгредієнти: (1) спільно включають в препарат і вводять або доставляють одночасно в єдиному комбінованому дозованому препараті; (2) доставляють періодично або паралельно у вигляді окремих препаратів; або (3) вводять за якою-небудь іншою схемою. При доставці у вигляді періодичної терапії синергетична дія може бути досягнута при введенні або доставці сполук послідовно, наприклад, за допомогою різних ін'єкцій в окремих шприцах, окремих таблеток або капсул або в окремих інфузіях. Як правило, під час періодичної терапії ефективну дозу кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто серійно, тоді як при комбінованій терапії ефективні дози двох або активніших інгредієнтів вводять спільно.

#### F. Приклади

Винахід має бути більш повно зрозумілий з посиланням на наведені нижче приклади. Проте, їх не слід тлумачити як винаходи, що обмежують об'єм. Ці приклади не призначені для обмеження об'єму даного винаходу, але, вірогідніше, для забезпечення керівництва для фахівця в цій області техніки по одержанню і застосуванню сполук, композицій і способів за даним винаходом. Хоча розкриті конкретні втілення даного винаходу, фахівцеві в цій області техніки повинно бути зрозуміло, що різні зміни і модифікації можуть бути вироблені без відхилення від суті і об'єму даного винаходу.

Хімічні реакції в розкритих прикладах можуть бути легко пристосовані до одержання ряду інших сполук за винаходом, і вважають, що альтернативні способи одержання сполук за винаходом знаходяться в межах об'єму цього винаходу. Наприклад, синтез сполук, не приведених в прикладах, згідно з винаходом можна успішно здійснити за допомогою модифікацій, очевидних фахівцям в цій області техніки, наприклад, шляхом відповідного захисту взаємодіючих груп, шляхом використання інших відповідних реагентів, що відомих в цій області техніки, відрізняються від розкритих реагентів, та/або шляхом одержання рутинних модифікацій умов реакції. Альтернативно інші реакції, розкриті в цьому документі або відомі в цій області техніки, визнані як такі, що мають застосовність для одержання інших сполук за винаходом. Відповідно, наведені нижче приклади запропоновані для ілюстрації, але не для обмеження винаходу.

У прикладах, описаних нижче, якщо не вказано інше, усі температури приведені в градусах Цельсія. Наявні в продажі реагенти були придбані у постачальників, таких як Aldrich Chemical Company, м. Ланкастер, TCI або Maybridge, і використані без додаткового очищення, якщо не вказано інше. Реакції, приведені нижче, як правило, проводили при позитивному тиску азоту або аргону або за допомогою трубки для сушіння (якщо не вказане інше) в безводних розчинниках, і реакційні колби були в характерному випадку обладнані гумовими перегородками для введення субстратів і реагентів за допомогою шприца. Скляний посуд висушували в печі та/або висушували нагріванням. Колоночну хроматографію проводили на системі Biotage (виготівник: Duax Corporation), що має колонку силікагелю, або на картриджі силікагелю SEP PAK® (Waters); або альтернативно колоночну хроматографію проводили, використовуючи хроматографічну систему ISCO (виготівник: Teledyne ISCO), що має колонку силікагелю. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєстрували на приладі Varian, що працює при 400 Мгц. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР були одержані в розчинах дейтерованого  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ -ДМСО,  $\text{CH}_3\text{OD}$  або  $d_6$ -ацетону (вказані в мільйонних долях ( $\text{млн}^{-1}$ )), використовуючи триметилсилан (ТМС) як еталонний стандарт ( $0 \text{ млн}^{-1}$ ). При вказівці мультиплетності піків використовують наступні скорочення: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (розширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Постійні взаємодії, коли вони приведені, представлені в Герцах (Гц).

Де це можливо, моніторинг продукту, що утворюється в реакційних сумішах, проводили за допомогою експериментів по РХ/МС, рідинній хроматографії високого тиску з мас-спектрометрією. Приклад умов аналізу включає моніторинг на приладі Agilent 1200 серій LC, сполученому з квадрупольним мас-спектрометром 6140, з використанням колонки Supelco Ascentis Express C18 з лінійним градієнтом 5 %-95 % ацетонітрил/вода (0,1 %, що містить,

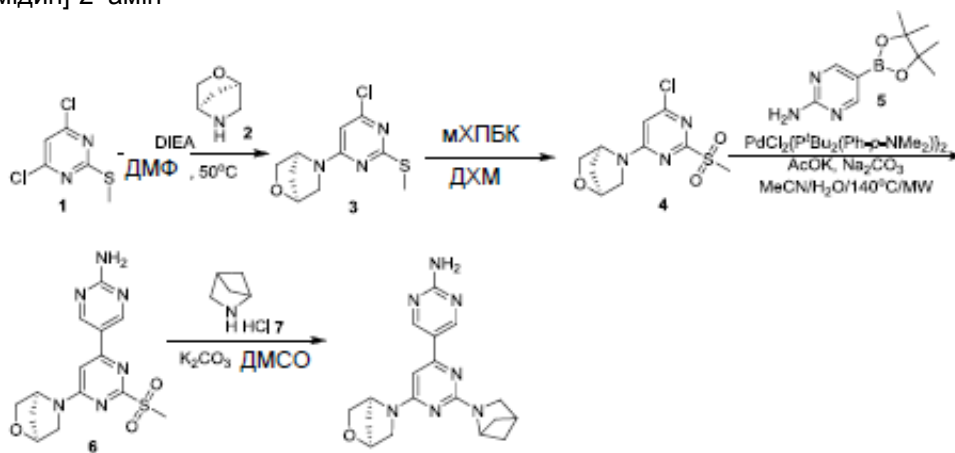
трифтороцтову кислоту в кожній рухливій фазі) в межах 1,4 хвилини і утримування при 95 % протягом 0,3 хвилини, або на приладі PE Sciex API 150 EX з використанням монолітної колонки Phenomenex DNYC C18 column з лінійним градієнтом 5 %-95 % ацетонітрил/вода (що містить 0,1 % трифтороцтову кислоту в кожній рухливій фазі) в межах 5 хвилин і утримування при 95 % протягом 1 хвилини, щоб визначити час утримування (RT) і приєднані масові іони.

Усі скорочення, використовувані для опису реагентів, умов реакції або використовуваного устаткування відповідають визначенням, приведеним в "Переліку стандартних скорочень і акронімів" ("List of standard abbreviations i acronyms"), що публікується щорічно в Journal of Organic Chemistry (журнал Американського хімічного суспільства). Хімічні назви окремих сполук за винаходом було отримано з використанням елементів найменування структури загальноприйнятих програм, що включають програму найменування сполук ІЮПАК ChemBioDraw версія 11.0, Accelrys' Pipeline Pilot.

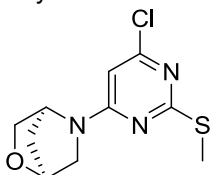
Приклад 1

СПОСІБ А

2-(2-Азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-амін

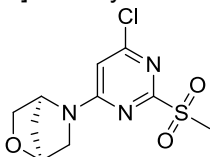


Стадія 1: Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



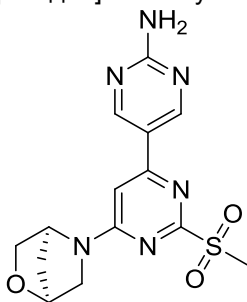
Суміш 4,6-дихлор-2-(метилтіо)піримідину (450 мг, 2,31 ммоль), діетилюміну (DIEA) (894 мг, 6,92 ммоль) і 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (328 мг, 2,42 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 12 г. Додавали воду (20 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Органічні шари висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з одержанням (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (550 мг, 92,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХМС (іонізація електророзпиленням (ІЕР)): [МН]<sup>+</sup> = 258,0.

Стадія 2: Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



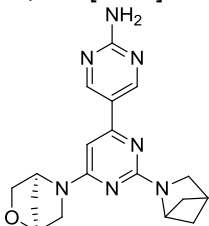
До суміші (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (550 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали порціями мета-хлорпербензойну кислоту (мХПБК) (1,73 г, 8,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш промивали Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (насичений водний розчин, 20 мл) і концентрували у вакуумі з одержанням (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (600 мг, 97,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини, РХМС (ІЕР): [МН]<sup>+</sup> = 289,7, яку використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: Синтез 6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну



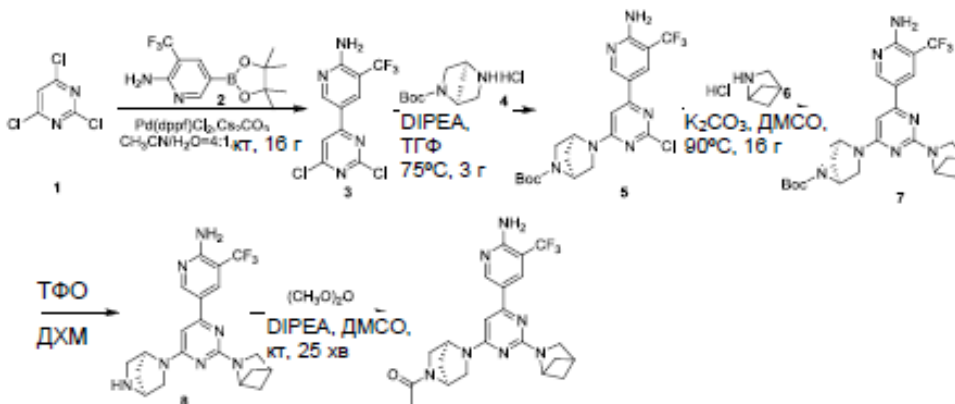
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (600 мг, 2,07 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-аміном (641 мг, 2,90 ммоль), ацетатом калію (284 мг, 2,90 ммоль) і карбонатом натрію (307 мг, 2,90 ммоль) в суміші ацетонітрил/вода (5:1, 6,0 мл) додавали  $\text{PdCl}_2\{\text{PtBu}_2(\text{Ph-p-NMe}_2)\}_2$  (147 мг, 0,21 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням (МХ) при 140 °С протягом 40 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (5 % метанол в дихлорметані) з одержанням 6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (380 мг, 52,7 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[\text{MH}]^+ = 349,0$ .

Стадія 4: Синтез 2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну

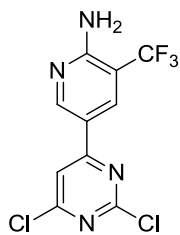


До суміші 6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (380 мг, 1,09 ммоль) і карбонату калію (754 мг, 5,45 ммоль) в диметилсульфоксиді (ДМСО) (5 мл) додавали гідрохлорид 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (326 мг, 2,73 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 5 г. Після видалення розчинника залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) (мурашина кислота) з одержанням 2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (220 мг, 57 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[\text{MH}]^+ = 352,1$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.30 – 6.10 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.83 (d,  $J=6.4$  Гц, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).

СПОСІБ В:

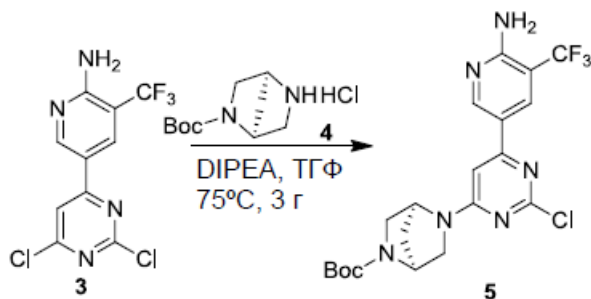


Стадія 1: Синтез 5-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-амін



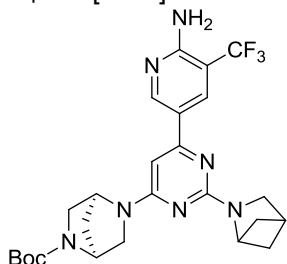
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 2,4,6-трихлорпіримідином (300 мг, 1,64 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміном (518 мг, 1,80 ммоль) і карбонатом цезію (1,07 г, 3,27 ммоль) в суміші ацетонітрил/вода (4:1, 30 мл), додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (60 мг, 0,05 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (від 15 % етилацетату в петролейному ефірі до 50 % етилацетату в петролейному ефірі) з одержанням 5-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (300 мг, 59,3 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 308,7$ .

Стадія 2: Синтез (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату



До розчину 5 -(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (300 мг, 0,84 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали гідрохлорид (1S, 4S)-трет-бутил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (197 мг, 0,84 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (2 мл). Суміш нагрівали при 75 °С протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали колоночною флеш-хроматографією (від 25 % етилацетату в петролейному ефірі до 100 % етилацетату) з одержанням (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (220 мг, 48,1 % вихід). ТШХ (тонкошарова хроматографія) (петролейний ефір (ПЕ): етилацетат (ЕА) = 3:1, Rf=0,3-0,4).

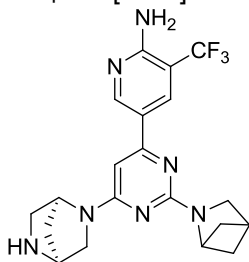
Стадія 3: Синтез (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)піримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату



До розчину (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (220 мг, 0,47 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали гідрохлорид 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (68 мг, 0,56 ммоль) і карбонат калію (130 мг, 0,93 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл (3 рази)). Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали колоночною флеш-хроматографією (від 50 % етилацетату в петролейному ефірі до 100 % етилацетату) з одержанням (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)піримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (130 мг, 53,7 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 518,0$ .

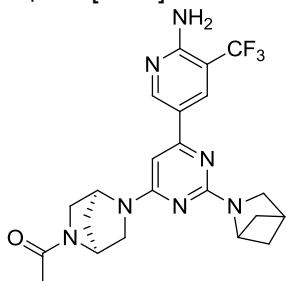


Стадія 4: Синтез 5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну



- 5 До охолодженого в льоді розчину (1S, 4S)-трет-бутил-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)піримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (130 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Після видалення розчинника залишок розчиняли у воді (30 мл), підлговували і екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували з одержанням 5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (80 мг, 75,0 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 417,9$ .

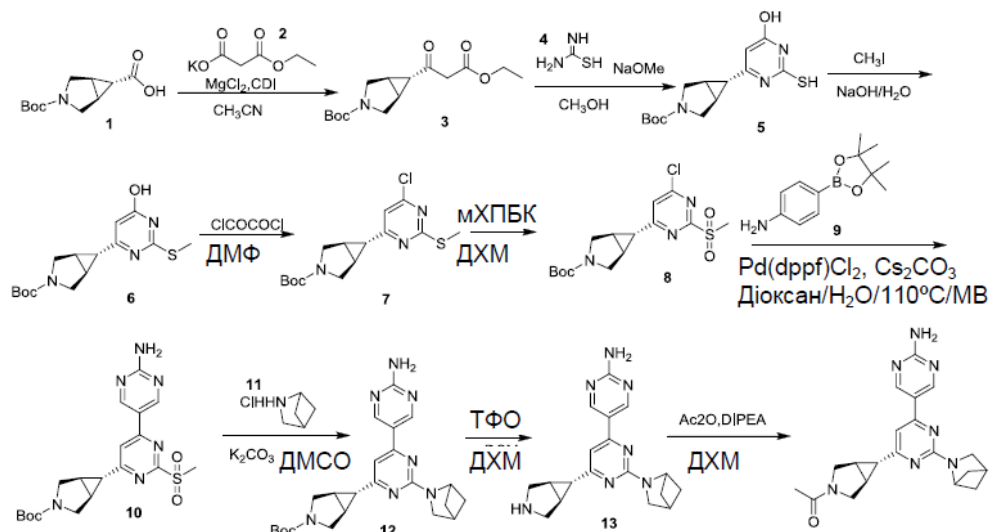
Стадія 5: Синтез 1-((1S, 4S)-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)піримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етанону



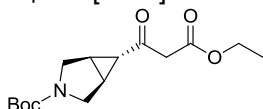
- 15 До розчину 5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (80 мг, 0,22 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали оцтовий ангідрид (46 мг, 0,44 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хв. Суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ (основні умови) з одержанням 1-((1S, 4S)-5-(6-(6-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)піримідин-4-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етанону (46,34 мг, 40,0 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 459,9$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-  $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53-6.21 (m, 1H), 5.10-4.89 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.23-2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.29 (d,  $J=2.0$  Гц, 2H).

25 СПОСІБ С:

(1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6 (2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-іпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

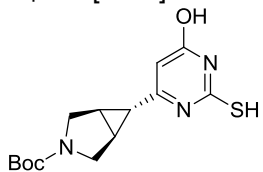


Стадія 1: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(3-етокси-3-оксопропанойл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



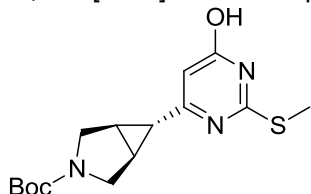
До розчину (1R, 5S, 6R)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти (2 г, 8,8 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (1,71 г, 10,56 ммоль). Після перемішування при 20 °С протягом 1 г до реакційної суміші додавали хлорид магнію (827 мг, 8,8 ммоль) і 3-етокси-3-оксопропаноат калію (1,5 г, 8,8 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 16 г. Реакційний розчин фільтрували, концентрували і очищали на флеш-колонці (60 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(3-етокси-3-оксопропанойл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (1,5 г, 57,7 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.21 – 4.16 (m, 2H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 – 3.90 (m, 2H), 2.15 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.28 – 1.24 (m, 3H).

Стадія 2: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-меркаптопіримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



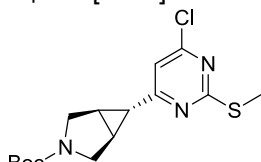
Суміш (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(3-етокси-3-оксопропанойл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (7,6 г, 25,6 ммоль), карбамімідотіокислоти (7,77 г, 102,3 ммоль) і метаноляту натрію (5,52 г, 102,3 ммоль) в безводному метанолі (250 мл) кип'ятили із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 16 г. Після видалення розчинника рН залишку доводили до 6 водним (2 М) розчином хлориду водню. Суміш фільтрували, і тверда речовина була бажаним продуктом (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-меркаптопіримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (7 г, 88,6 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.30 (d, J=13.6 Гц, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.58 – 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Стадія 3: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



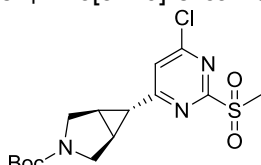
До розчину (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-меркаптопіримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (7 г, 22,65 ммоль) у водному розчині гідроксиду натрію (8 %) додавали йодметан (6,43 г, 45,3 ммоль). Одержаний в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш доводили до pH=5~6 водним (2 М) розчином хлориду водню. Суміш фільтрували, і тверда речовина була бажаним продуктом (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (6 г, неочищений, приблизно 65 %, 53,4 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 324,1$ .

Стадія 4: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



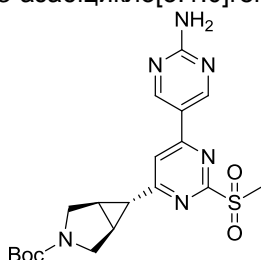
До розчину (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-гідрокси-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (6 г, 18,57 ммоль, 65 %) в безводному дихлорметані (250 мл) додавали оксалілдіхлорид (2,83 г, 22,3 ммоль) і ДМФ (0,5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і наливали в крижану воду, включаючи Et<sub>3</sub>N. Суміш екстрагували дихлорметаном (250 млх2). Органічний шар промивали соляним розчином (100 мл), висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (3,8 г, 92,7 % вихід).

Стадія 5: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



До розчину (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (800 мг, 2,35 ммоль) в безводному дихлорметані (40 мл) додавали мХПБК (2 г, 11,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали колоночною флеш-хроматографією (30 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (700 мг, 80 % вихід) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.40 (s, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.47 (s, 1H).

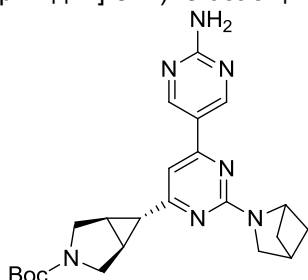
Стадія 6: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилатом (820 мг, 2,2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліном (972 мг, 4,4 ммоль) і карбонатом цезію (1,43 г, 4,4 ммоль) в суміші діоксан/вода (5:1, 15 мл), додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (161 мг, 0,22 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (від 25 % етилацетату в петролейному ефірі до 100 % етилацетату) з одержанням (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-

біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (700 мг, 94,7 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 432,8$ .

Стадія 7: Синтез (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату



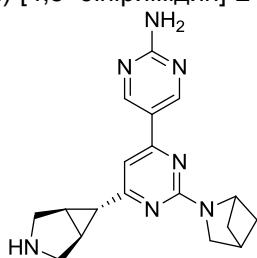
5

До розчину (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (200 мг, 0,46 ммоль) в ДМСО (15 мл) додавали гідроклід 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (109,5 мг, 0,92 ммоль) і карбонат калію (127 мг, 0,92 ммоль). Суміш перемішували при 120 °С протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Органічний шар концентрували і очищали колоночною флеш-хроматографією (75 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (140 мг, 70 % вихід). ТШХ (ЕА,  $R_f=0,3-0,4$ ).

10

15

Стадія 8: Синтез 2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1R, 5S, 6R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну

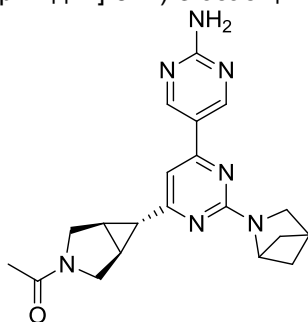


До охолодженого в льоді розчину (1R, 5S, 6R)-трет-бутил-6-(2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (120 мг, 0,276 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Суміш підігрівали до кімнатної температури. Через 3 г реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1R, 5S, 6R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (90 мг, 97,3 % вихід). Одержаний в результаті залишок використовували без додаткового очищення. ТШХ (ЕА,  $R_f=0$ ).

20

25

Стадія 9: Синтез 1-((1R, 5S, 6R)-6-(2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)етанону



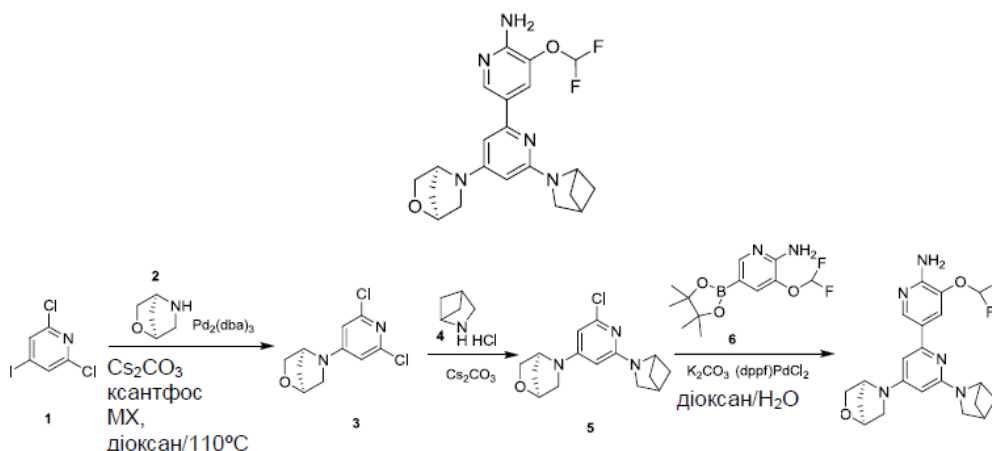
До розчину 2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1R, 5S, 6R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (80 мг, 0,24 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (62 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали оцтовий ангідрид (49 мг, 0,48 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після видалення розчинника залишок очищали ВЕРХ з оберненою фазою (ОФ-РХ) (основні умови) з одержанням 1-((1R, 5S, 6R)-6-(2'-аміно-2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)етанону (88 мг, 97,2 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 377,8$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$

30

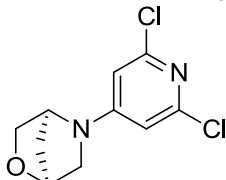
8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, J=6.0 Гц, 1H), 3.97 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H).

СПОСІБ D:

Одержання 5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

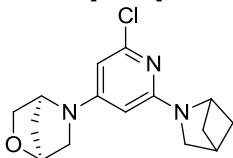


Стадія 1: Синтез (1S, 4S)-5-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



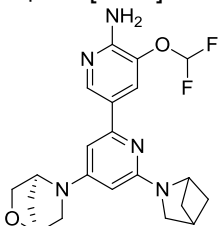
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 2,6-дихлор-4-йодпіридином (100 мг, 0,37 ммоль), (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (49,19 мг, 0,44 ммоль) і карбонатом цезію (66,29 мг, 0,48 ммоль) в діоксані (5 мл), додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,5 мг, 0,048 ммоль) і ксантифос (3,5 мг, 0,048 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 140 °C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали ТШХ (ПЕ: ЕА= 2:1) з одержанням (1S, 4S)-5-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (40 мг, 35 % вихід).

Стадія 2: Синтез (1S, 4S)-5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-хлорпіридин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (100 мг, 0,41 ммоль) і гідрохлоридом 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (244 мг, 2,04 ммоль) в N-метилпіролідоні (NMP) (3 мл), додавали карбонат цезію (1,33 г, 4,08 ммоль). Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °C протягом 18 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали ТШХ (ПЕ: ЕА = 1:1) з одержанням сполуки 5 (80 мг, 77,7 % вихід).  $\text{P}_{\text{XMC}}(\text{IEP})[\text{Mn}]^+ = 291,8$ .

Стадія 3: Синтез 5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

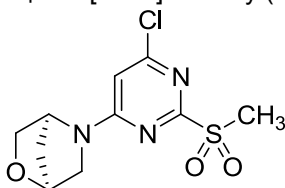


У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-хлорпіридин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (70 мг, 0,24

ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (75,53 мг, 0,26 ммоль) і карбонатом калію (66,29 мг, 0,48 ммоль) в суміші діоксан/вода (5:1, 3,0 мл), додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (3,5 мг, 0,048 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 120 °С протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали ОФ-РХ (основні умови) з одержанням 5-[6 (3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (24,55 мг, 24,6 % вихід). РХМС (ІЕР)  $[M]^{+} = 416,1$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 – 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.45 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (d, J=10.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.27 – 1.26 (m, 2H).

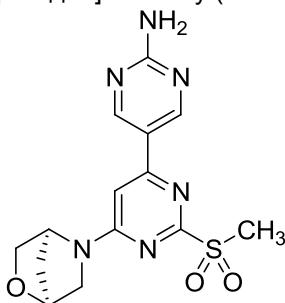
СПОСІБ E:

Стадія 1 – Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфоніл-піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (70929-339-C)



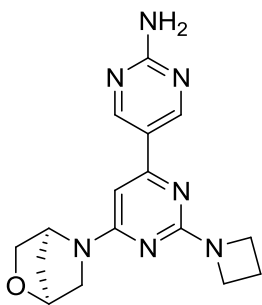
До розчину 4,6-дихлор-2-метилсульфоніл-піримідину (3,41 г, 15 ммоль) і гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (2,03 г, 15,0 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (40,5 мл) додавали N, N-діізопропілетилумін (6,60 мл). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хв реакційну суміш концентрували до твердої речовини. Неочищену речовину очищали колоночною хроматографією з використанням колонки 80 г з градієнтом від 0 % до 100 % етилацетату в гептані. Об'єднані фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфоніл-піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (3,03 г).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6.30 (s, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H).

Стадія 2 – Синтез 6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (70929-339-E)



До розчину (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфоніл-піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (500 мг, 1,73 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-аміну (382 мг, 1,73 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (63,8 мг, 0,0863 ммоль) в ацетонітрилі (6,90 мл) додавали ацетат калію у воді (3,45 мл) у флаконі для мікрохвильового реактора, обладнаному мішалкою. Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 110 °С протягом 5 хв. Тверду речовину промивали етилацетатом (5 мл), фільтрували у вакуумі з одержанням 6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну (598 мг, неочищений).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9.02 (d, J=5.6, 2.8 Гц, 2H), 7.40-6.97 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.14 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.76 (d, J=27.9 Гц, 1H), 3.82 (d, J=7.7, 1.5 Гц, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.35 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.95 (d, J=22.0 Гц, 2H).

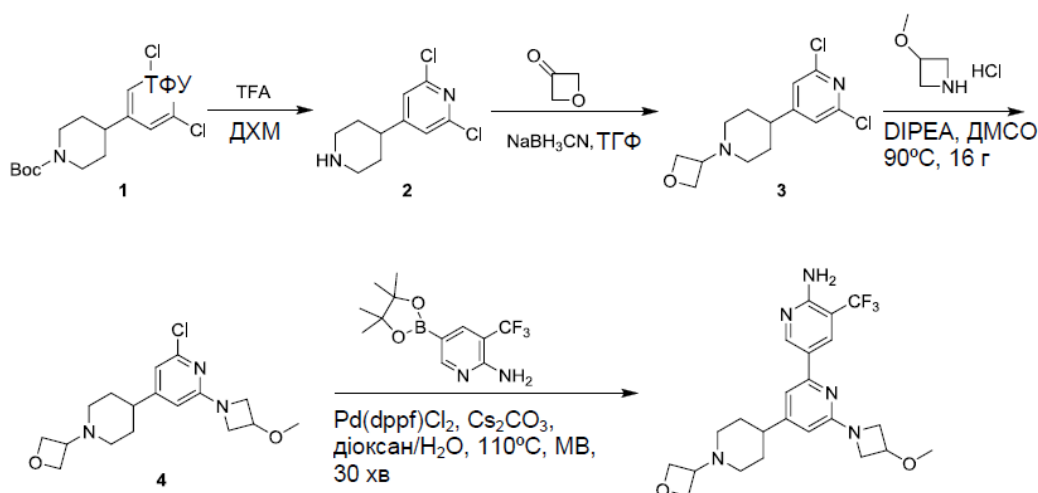
Стадія 3 – Синтез 2-(азетидин-1-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну



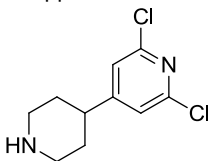
5-[2-Метилсульфоніл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін (30,0 мг, 0,861 ммоль), гідрохлорид азетидину (24,7 мг, 0,258 ммоль), карбонат калію (71,4 мг, 0,517 ммоль) і 1-метил-2-піролідинон (0,861 мл) об'єднували в реакційній колбі і нагрівали до 130 °C протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і очищали колоночною хроматографією з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 20 % до 60 % ацетонітрилу в 0,1 % гідроксиді амонію у воді. Об'єднані фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(азетидин-1-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.77 (dd, J=7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.43 (dd, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J=7.5 Гц, 2H), 1.85 (s, 2H).

СПОСІБ F:

Одержання 6-(3-метоксiazетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5'-(трифторметил)-[2,3'-біпіридин]-6'-аміну

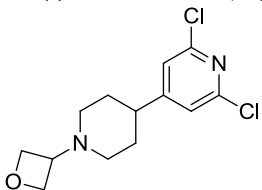


Стадія 1: Синтез 2,6-дихлор-4-(піперидин-4-іл)піридину



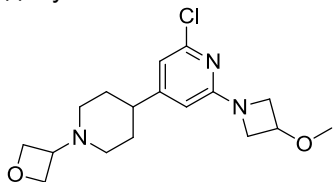
До розчину трет-бутил-4-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (2 г, 6,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (ТФО) (3 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційний розчин концентрували з одержанням 2,6-дихлор-4-(піперидин-4-іл)піридину у вигляді солі ТФО, яку використовували без додаткового очищення. РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 231,1.

Стадія 2: Синтез 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину



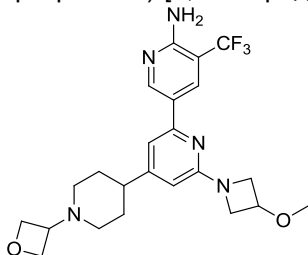
Розчин 2,6-дихлор-4-(піперидин-4-іл)піридину (2 г, 8,7 ммоль) і оксетан-3-ону (6,26 г, 87 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемішували при 70°C протягом 30 хв, а потім до суміші додавали ціаноборгідрид натрію (2,74 г, 43,5 ммоль), і розчин суміші перемішували при 70°C додатково протягом 30 хв. Реакційний розчин фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину (2 г, 88,7 % вихід). РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 286,7.

Стадія 3: Синтез 2-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину



Суміш 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину (450 мг, 1,57 ммоль), гідрохлориду 3-метоксиазетидину (963 мг, 7,83 ммоль) і DIPEA (3 мл, 16,9 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемішували при 100 °C протягом 16 г. Суміш наливали у воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, випаровували і очищали колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 2-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину (320 мг, 60,3 % вихід). РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 337,8

Стадія 4: Синтез 6-(3-метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5'-(трифторметил)-[2,3'-біпіридин]-6'-аміну

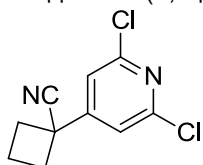


До розчину 2-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піридину (80 мг, 0,24 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (140 мг, 0,48 ммоль) і карбонату цезію (160 мг, 0,48 ммоль) в суміші діоксан/H<sub>2</sub>O (5:1, 4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (18 мг, 0,024 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 110 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-(3-метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5'-(трифторметил)-[2,3'-біпіридин]-6'-аміну (68,3 мг, 61,5 % вихід). РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 464, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.745 (s, 1H), δ 8.363 (s, 1H), δ 8.232 (s, 1H), δ 8.832 (s, 1H), δ 6.109 (s, 1H), δ 5.642 (s, 2H), δ 4.74-4.67 (m, 4H), δ 4.39-4.22 (m, 3H), δ 3.94-3.90 (m, 2H), δ 3.63-3.56 (m, 1H), δ 3.346 (s, 3H), δ 2.980 (d, J=10.8 Гц, 2H), δ 2.55-2.46 (m, 1H), δ 2.06-1.99 (m, 1H), δ 1.93-1.87 (m, 4H). РХМС: 464,0 (M+1).

СПОСІБ G:

6-(3-Метоксиазетидин-1-іл)-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5'-(трифторметил)-[2,3'-біпіридин]-6'-амін

Стадія 1: 1-(2,6-дихлор-4-піридил)циклобутанкарбонітрил

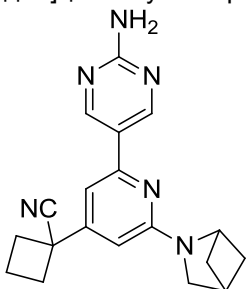


До перемішаного розчину 2,4,6-трихлорпіридину (1,00 г, 5,48 ммоль) і циклобутанкарбонітрилу (0,53 мл, 5,5 ммоль) в безводному ТГФ (27 мл) при -78 °C і в атмосфері азоту додавали біс(триметилсиліл)амід літію (6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,0 М розчин в ТГФ). Охолоджуючу бану видаляли, і перемішування продовжували протягом 1 г. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і органічні



речовини висушували над  $\text{MgSO}_4$ . Після концентрації реакційної суміші залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0 гептани/ $\text{EtOAc}$ -85:15 гептани/ $\text{EtOAc}$ ) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (0,995 г, 76 %);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (s, 2H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.40 (m, 3H), 2.23 – 2.08 (m, 1H).

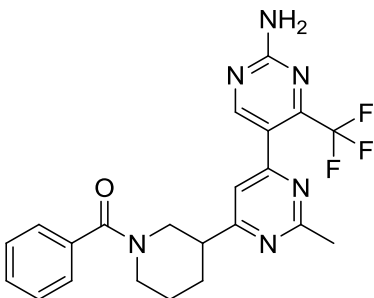
5 Стадія 2: 1-[2-(2-амінопіримідин-5-іл)-6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-піридил]циклобутанкарбонітрил



До розчину 1-(2,6-дихлор-4-піридил)циклобутанкарбонітрилу (100 мг, 0,440 ммоль) в безводному ДМСО (0,44 мл) додавали гідрохлорид 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (60 мг, 0,48 ммоль) і карбонат калію (122 мг, 0,881 ммоль). Посудину герметично закривали, і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 92 г. Після охолодження до кт суміш розбавляли діетиловим ефіром і промивали водою (2х), соляним розчином (1х) і висушували над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували до сухого стану. До неочищеного продукту додавали наступні сполуки: 2-амінопіридин-5-боронової кислоти пінаколовий ефір (110 мг, 0,48 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-дифеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (16,6 мг, 0,0220 ммоль), 2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропілдіфеніл (21,4 мг, 0,0440 ммоль) і триосновний фосфат калію (289 мг, 1,32 ммоль). У потоці азоту додавали безводний дегазований ТГФ (1,3 мл) і дегазовану воду (0,22 мл), і флакон щільно герметично закривали. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 3 г, охолоджували до кт і фільтрували через целіт, промиваючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Залишок, одержаний після концентрації, очищали ОФ-РХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (85,4 мг, 58 % за 2 стадії);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.92 (s, 2H), 7.10 (d,  $J=1.1$  Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d,  $J=1.1$  Гц, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).

25 СПОСІБ Н:

[3-[6-[2-аміно-4-(трифторметил)піримідин-5-іл]-2-метил-піримідин-4-іл]-1-піперидил]-феніл-метанон



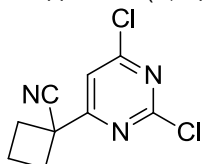
Розчин трет-бутил-3-(6-хлор-2-метил-піримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (40 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил) піримідин-2-аміну (40 мг, 0,14 ммоль, 1,10 екв.) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен]дихлорпаладій(II)] (10 мг, 0,013 ммоль, 0,1 екв.) у ацетонітрилі (1,0 мл) змішували з 1 М розчином карбонату калію у воді (420 мкл, 0,42 ммоль, 3,2 екв.) і перемішували при 90 °С протягом 2 г. Реакційну суміш екстрагували ДХМ (3 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл). Органічну фазу відділяли, висушували над сульфатом натрію і пропускали через фільтр. Одержану в результаті органічну фазу концентрували у вакуумі. Неочищений продукт змішували з метанолом (1,0 мл) і 4 М хлоридом водню в діоксані (325 мкл, 1,3 ммоль, 10 екв.). Одержаний в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Розчин неочищеного продукту, бензойної кислоти (15 мг, 0,13 ммоль, 1,0 екв.), 2-1Н-бензотриазол-1-іл-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату (НВТУ) (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 екв.) і триетиламіну (90 мкл, 0,65 ммоль, 5,0 екв.) в ДМФ (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire C18 19×150; рухлива фаза:  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$  (10 ммоль/л) = 5 % -

85 %, 10 хв; детектор: УФ 254 нм) з одержанням 21,8 мг (38 %) [3-[6-[2-аміно-4-(трифторметил)піримідин-5-іл]-2-метил-піримідин-4-іл]-1-піперидил]-феніл-метанону у вигляді білуватої твердої речовини,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.65 – 4.37 (m, 1H), 4.08 (q,  $J=5.3$  Гц, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 1H), 3.17 (d,  $J=5.3$  Гц, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 3H).

СПОСІБ І:

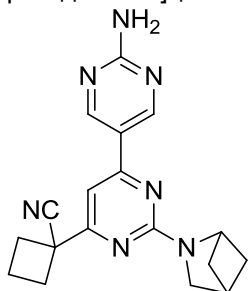
1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]циклобутанкарбонітрил

Стадія 1: 1-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)циклобутанкарбонітрил



До перемішаного розчину 2,4,6-трихлорпіримідину (1,00 г, 5,45 ммоль) і циклобутанкарбонітрилу (0,53 мл, 5,5 ммоль) в безводному ТГФ (27 мл) при - 78 °С і в атмосфері азоту додавали біс(триметилсиліл)амід літію (6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,0 М розчин в ТГФ) протягом 3 хв. Охолоджуючу баню видаляли ще через 5 хв, і перемішування продовжували протягом 3 г. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і органічні речовини висушували над  $\text{MgSO}_4$ . Після концентрації реакційної суміші залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0 гептани/ $\text{EtOAc}$ -85:15 гептани/ $\text{EtOAc}$ ) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді безбарвної твердої речовини (0,147 г, 12 %);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 1H).

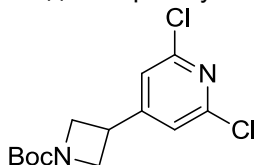
Стадія 2: 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]циклобутанкарбонітрил



У флакон зважували 1-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)циклобутанкарбонітрил (64,2 мг, 0,281 ммоль), 2-амінопіридин-5-боронової кислоти пінаколовий ефір (64,2 мг, 0,281 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (16,3 мг, 5 моль%) і карбонат натрію (90 мг, 0,84 ммоль). У потоці азоту додавали безводний дегазований ТГФ (0,84 мл) і дегазовану воду (0,14 мл), і флакон щільно герметично закривали. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 68 г, охолоджували до кт, фільтрували через целіт, промиваючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і концентрували до сухого стану. До цього неочищеного продукту додавали гідрохлорид 2-азабіцикло[2.1.1]гексану (49 мг, 0,39 ммоль), N, N-діізопропілетилумін (0,147 мл, 0,844 ммоль) і безводний ДМФ (1,1 мл). Посудину герметично закривали, і реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 4,5 г. Після охолодження до кт суміш концентрували, і залишок піддавали очищенню ОФ-РХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (36,9 мг, 39 % за 2 стадії);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t,  $J=74.0$  Гц, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).

СПОСІБ J:

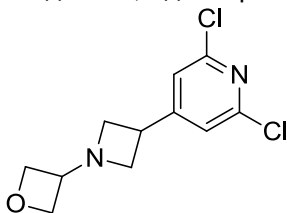
Стадія 1: трет-бутил-3-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилат



У атмосфері азоту цинковий пил (6,91 г, 105 ммоль) суспендували в N, N-диметилацетаміді (10 мл) і додавали 1,2-диброметан (1,08 мл, 12,4 ммоль) з наступним обережним додаванням триметилсилілхлориду (1,61 мл, 12,4 ммоль), який обережно додавали протягом 5 хв, поки

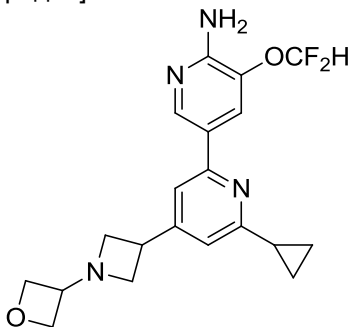
колба стояла на шарі льоду. Баню видаляли, і після перемішування ще протягом 15 хв додавали розчин N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-йодазетидину (25,1 г, 86,9 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (30 мл) протягом 30 хв, і перемішування продовжували додатково протягом 30 хв. У відкритій атмосфері цю суміш якнайшвидше фільтрували через целіт, промиваючи N, N-диметилацетамідом (100 мл). Одержаний в результаті жовтий розчин вводили в окремо підготовлену, продуту азотом посудину, що містить [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен, дихлорпаладій(II) (2,56 г, 3,10 ммоль), йодид міді (I) (1,18 г, 6,21 ммоль) і 2,6-дихлор-4-йодпіридин (17,0 г, 62,1 ммоль), і цю суміш перемішували при 80 °С протягом 19,5 г. Після охолодження до кт суміш розбавляли EtOAc і промивали водою (3х). На третій раз було потрібне фільтрування через целіт, щоб розділити емульсію, після чого органічні речовини промивали соляним розчином, а потім висушували над MgSO<sub>4</sub>. Після звільнення від летючих речовин одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0-70:30 гептани/EtOAc) з одержанням трет-бутил-3-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини (10,98 г, 58 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (s, 2H), 4.35 (dd, J=8.7, 5.6 Гц, 2H), 3.92 (dd, J=8.7, 5.6 Гц, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Стадія 2: 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)піридин



Розчин трет-бутил-3-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,940 г, 3,10 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3,1 мл) перемішували протягом 1 г, а потім концентрували до сухого стану з одержанням солі ТФО у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину ресуспендировали в безводному ТГФ (12,4 мл) і піддавали взаємодії з триетиламіном (2,62 мл, 18,6 ммоль) і 3-оксетаном (0,60 мл, 9,3 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,07 г, 9,30 ммоль), і перемішування продовжували протягом 18,5 г при 35 °С. Реакційну суміш розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, і органічні речовини висушували над MgSO<sub>4</sub>. В результаті концентрації одержали досить чисті 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)піридин у вигляді жовтої рідини (640 мг, 80 % за 2 стадії); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (s, 2H), 4.72 (dd, J=6.5, 5.3 Гц, 2H), 4.54 (dd, J=6.5, 5.3 Гц, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 2H).

Стадія 3: 6-циклопропіл-5'-(дифторметокси)-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-амін

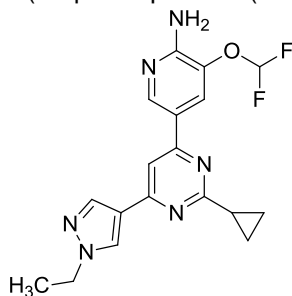


У флакон завантажували 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)піридин (133 мг, 0,513 ммоль), ацетат паладію(II) (5,8 мг, 5 міль%), бутилди-1-адамантилфосфін (14,5 мг, 7,5 моль%), циклопропілтрифторборат калію (79,9 мг, 0,523 ммоль) і карбонат цезію (502 мг, 1,54 ммоль) і продували азотом, після чого додавали дегазований толуол (2,6 мл) і деіонізовану воду (0,25 мл). Суміш перемішували при 110 °С протягом ночі, а потім охолоджували до кт. До суміші додавали 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін (220 мг, 0,770 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-дифеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (38,7 мг, 0,0513 ммоль), 2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропілдіфеніл (50,0 мг, 0,103 ммоль) і моногідрат триосновного фосфату калію (366 мг, 1,54 ммоль). Флакон продували газом азотом, герметично закривали і перемішували при 110 °С протягом 2 г. Після охолодження до кт суміш концентрували до сухого стану. Одержаний таким чином залишок реакційної суміші очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0-80:20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) і ОФ-РХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої

речовини (22,9 мг, 12 % за 2 стадії);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.53 (d,  $J=1.9$  Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=1.9$  Гц, 1H), 7.17 (t,  $J=74.0$  Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 4H).

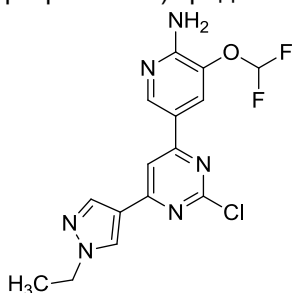
5 СПОСІБ K:

5-(2-Циклопропіл-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін



Стадія 1: Синтез  
(дифторметокси)піридин-2-аміну

5-(2-хлор-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-



10

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 5-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміном (0,10 г, 0,33 ммоль), 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразолом (0,080 г, 0,35 ммоль) і карбонатом цезію (160 мг, 0,49 ммоль) в суміші 4:1 1,4-діоксан/вода (4,0 мл), додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (22 мг, 0,03 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 50 °C протягом 15 хв. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (16 % етилацетат в петролейному ефірі → 100 % етилацетат) з одержанням 5-(2-хлор-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (0,090 г, 75 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 366,8.

15

20

Стадія 2: Синтез 5-(2-циклопропіл-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

25

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 5-(2-хлор-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміном (0,090 г, 0,25 ммоль), циклопропілбороновою кислотою (43 мг, 0,49 ммоль), (1S, 3R, 5R, 7S)-1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфоадамтаном (6 мг, 0,02 ммоль), карбонатом цезію (160 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл), додавали трис(дифензильденацетон)дипаладій(0) (19 мг, 0,02 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 130 °C протягом 2 г. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 5-(2-циклопропіл-6-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (23 мг, 25 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 373,1.

30

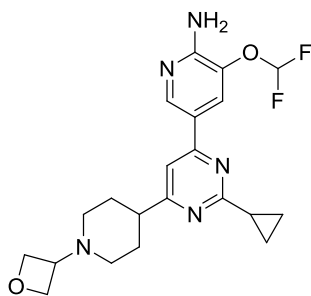
35

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=4.8$  Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (t,  $J_{\text{HF}}=73.2$  Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (q,  $J=7.2$  Гц, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.57 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

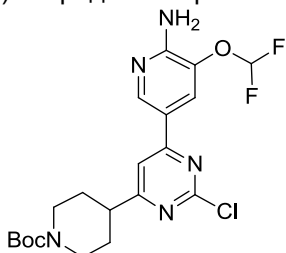
СПОСІБ L:

5-(2-Циклопропіл-6-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін

40

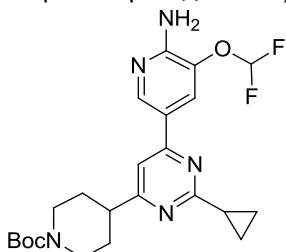


Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату



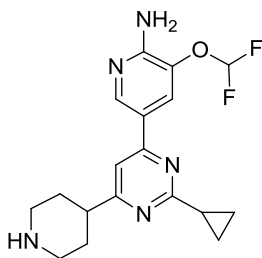
- 5 У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений трет-бутил-4-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилатом (150 мг, 0,45 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (155 мг, 0,541 ммоль), ацетатом калію (62 мг, 0,63 ммоль), карбонатом натрію (67 мг, 0,63 ммоль) в суміші 5:1 ацетонітрил/вода (3,0 мл) додавали біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін) дихлорпаладій(II) (32 мг, 0,045 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 140 °C протягом 40 хв. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (1:1 петролейний ефір/етилацетат) з одержанням трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,070 г, 34 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 456,1.

Стадія 2: Синтез трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату



- 20 До розчину трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,060 г, 0,13 ммоль), циклопропілборонової кислоти (23 мг, 0,26 ммоль), фосфату калію (56 мг, 0,26 ммоль) і (1S, 3R, 5R)-1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфоадамantanу (0,4 мг, 0,001 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (12 мг, 0,013 ммоль). Реакційну суміш продували азотом (3 хв) і нагрівали при 110 °C. Через 16 г реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакційну суміш розбавляли водою (20 мл). Одержаний в результаті розчин екстрагували дихлорметаном (2×20 мл). Об'єднані органічні речовини концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (15:1 дихлорметан/метанол) одержали трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл) піперидин-1-карбоксилат (25 мг, 41 % вихід). РХМС (ІЕР): [МН]<sup>+</sup> = 462,2.

Стадія 3: Синтез 5-(2-циклопропіл-6-(піперидин-4-іл) піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси) піридин-2-аміну



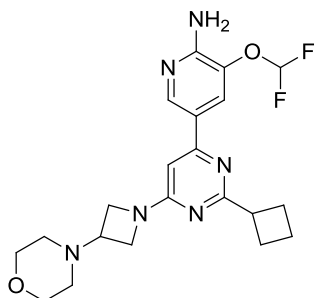
До розчину трет-бутил-4-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (25 мг, 0,054 ммоль) в етилацетаті (2 мл) додавали 4 М хлорид водню в етилацетаті (2 мл). Через 1 г реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок використовували без додаткового очищення.

Стадія 4: Синтез 5-(2-циклопропіл-6-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

До розчину 5-(2-циклопропіл-6-(піперидин-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси) піридин-2-аміну (0,020 г, 0,054 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали оксетан-3-он (8 мг, 0,1 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (7 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною ВЕРХ одержали 5-(2-циклопропіл-6-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (3 мг, 6 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 418,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (t,  $J_{HF}=73.2$  Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 – 4.71 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 6H), 1.17 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

СПОСІБ М:

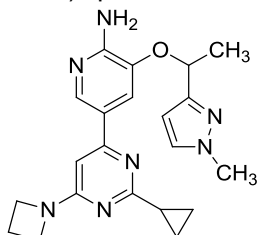
5-[2-Циклобутил-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл) піримідин-4-іл]-3 (дифторметокси) піридин-2-амін



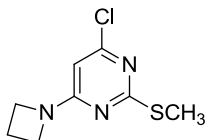
У атмосфері азоту висушену в полум'ї магнієву стружку (120 мг, 4,9 ммоль) суспендували в безводному тетрагідрофурані (1,2 мл). При швидкому перемішуванні додавали 1,2-диброметан (10 мкл, 0,12 ммоль) з наступним додаванням по краплях бромциклобутану (230 мкл, 2,4 ммоль). Через 30 хв одержаний таким чином гомогенний розчин додавали в окрему посудину, продуту азотом, що містить ацетилацетонат заліза(III) (2,2 мг, 0,0061 ммоль), і 5-(2-хлор-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (50 мг, 0,12 ммоль) в безводному N-метилпіролідиноні (80 мкл). Через 5 хв реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію. Після висушування органічних речовин ( $MgSO_4$ ) в результаті очищення препаративною ВЕРХ одержали сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (23,7 мг, 45 %);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.18 (t,  $J_{HF}=73.8$  Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.10 (dd,  $J=8.9, 7.2$  Гц, 2H), 3.89 (dd,  $J=9.2, 5.0$  Гц, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 6H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 2H).

СПОСІБ N:

5-(6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-3-(1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)етокси)піридин-2-амін—енантіомер 1 і енантіомер 2

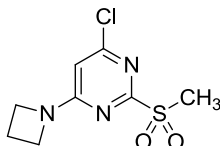


## Стадія 1: Синтез 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилтіо)піримідину



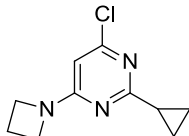
Розчин 4,6-дихлор-2-(метилтіо)піримідину (5,0 г, 26 ммоль), гідрохлориду азетидину (2,64 г, 28,2 ммоль) і N, N-діізопропілетилуміну (9,4 г, 77 ммоль) в диметилсульфоксиді (25 мл) перемішували при 50 °С протягом 16 г. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилтіо) піримідину (4,0 г, вихід 72 %, неочищений).

## Стадія 2: Синтез 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідину



До розчину 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилтіо)піримідину (4,0 г, 16 ммоль) в безводному дихлорметані (200 мл) додавали мета-хлорпербензойну кислоту (12,8 г, 51,9 ммоль) при 15 °С. Через 20 г реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином сульфату натрію (50 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (35 % → 40 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин (2,4 г, 52 % вихід).

## Стадія 3: Синтез 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-циклопропілпіримідину



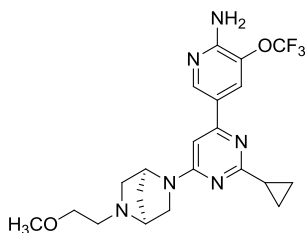
До охолодженого в льоді розчину 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-(метилсульфоніл) піримідину (0,40 г, 1,6 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали циклопропілмагнію бромід (20 мл, 0,5 М в тетрагідрофурани). Через 2 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 % → 25 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-циклопропілпіримідин (110 мг, 32 % вихід).

## Стадія 4: Синтез 5-(6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-3-(1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)етокси)піридин-2-аміну

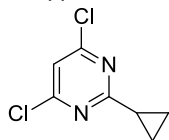
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 4-(азетидин-1-іл)-6-хлор-2-циклопропілпіримідином (110 мг, 0,52 ммоль), 3-(1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)етокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (270 мг, 0,79 ммоль, одержаний шляхом виконання методики, описаної для одержання 3-(1-(піридин-2-іл)етокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну і одержання некритичних змін) і карбонатом цезію (342 мг, 1,05 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (38,4 мг, 0,0525 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з наступною хіральною надкритичною рідинною хроматографією з одержанням енантіомеру 1: 5-(6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-3-(1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)етокси)піридин-2-аміну (6,8 мг, 3,3 % вихід), РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 392,2. МС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 392,1 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 4.95 (br s, 2 H), 4.11 (t, J=7.4 Гц, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 2.42 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 1.72 (d, J=6.8 Гц, 3 H), 1.15 – 1.09 (m, 2 H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).

## СПОСІБ О:

5-[2-Циклопропіл-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін

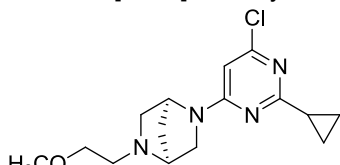


Стадія 1: Синтез 4,6-дихлор-2-циклопропілпіримідину



До охолодженого в льоді розчину 4,6-дихлор-2-(метилсульфоніл)піримідину (430 мг, 1,9 ммоль) в безводному тетрагідрофурани (10 мл) додавали циклопропілмагнію бромід (20 мл, 0,5 М в тетрагідрофурани). Реакційну суміш підтримували при 0 °С протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату калію (50 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (5 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4,6-дихлор-2-циклопропілпіримідин (300 мг, 80 % чистота, 66 % вихід).

Стадія 3: Синтез (1S, 4S)-2-(6-хлор-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану



Суспензію 4,6-дихлор-2-циклопропілпіримідину (200 мг, 80 % чистота, 1 ммоль), (1S, 4S)-2-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (165 мг, 1,06 ммоль) і карбонату калію (219 мг, 1,59 ммоль) в диметилсульфоксиді (15 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (1:1 петролейний ефір/етилацетат) одержали (1S, 4S)-2-(6-хлор-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан (60 мг, 20 % вихід). РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 308,9$ .

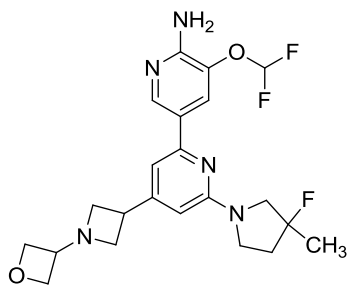
Стадія 4: Синтез 5-(2-циклопропіл-6-((1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(трифторметокси)піридин-2-аміну

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-2-(6-хлор-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаном (60 мг, 0,2 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметокси)піридин-2-аміном (88,6 мг, 0,291 ммоль) і карбонатом цезію (126,6 мг, 0,388 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (2,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (14,2 мг, 0,0194 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 5-(2-циклопропіл-6-((1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(трифторметокси)піридин-2-аміну (27 мг, 31 % вихід). МС (ІЕР):  $[M]^+ = 451,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

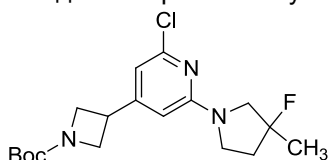
СПОСІБ Р:

3-(Дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін–енантіомер 1 і енантіомер 2



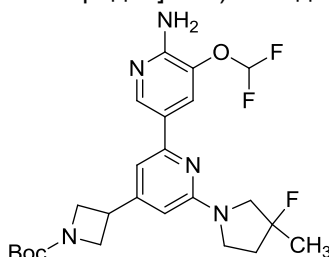


Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)піридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату



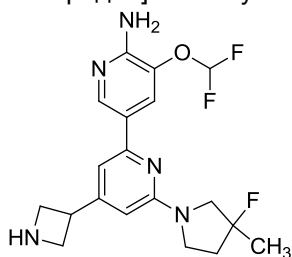
5 Розчин трет-бутил-3-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату (150 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду 3-фтор-3-метилпіролідину (343 мг, 2,47 ммоль) і N, N-діізопропілетилуміну (639 мг, 4,95 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5,0 мл) нагрівали при 100 °С протягом 12 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш наливали у воду, і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)піридин-4-іл)азетидин-1-карбоксилат (165 мг, 90 % вихід).

10 Стадія 2: Синтез трет-бутил-3-(6'-аміно-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-4-іл)азетидин-1-карбоксилату



20 До суміші трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)піридин-4-іл)-азетидин-1-карбоксилату (165 мг, 0,45 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну (191 мг, 0,67 ммоль) і карбонату цезію (440 мг, 1,35 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (8 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (33 мг, 0,05 ммоль) в атмосфері азоту. Одержаний в результаті розчин нагрівали при 100 °С протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш наливали у воду, і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали трет-бутил-3-(6'-аміно-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-4-іл)азетидин-1-карбоксилат (180 мг, 81 % вихід).

25 Стадія 3: Синтез 4-(азетидин-3-іл)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-аміну



30 Розчин трет-бутил-3-(6'-аміно-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-4-іл)азетидин-1-карбоксилату (120 мг, 0,24 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (1 мл)

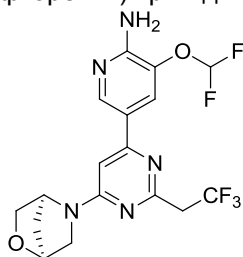
перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 4-(азетидин-3-іл)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-аміну, який використовували без додаткового очищення.

Стадія 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-аміну - енантіомер 1 і енантіомер 2

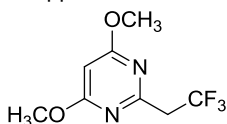
До розчину 4-(азетидин-3-іл)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-аміну (95 мг, 0,24 ммоль) і оксетан-3-ону (87 мг, 1,2 ммоль) в 1,2-дихлоретані (2 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (512 мг, 2,41 ммоль). Суспензію нагрівали при 60 °C протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті неочищений продукт очищали хіральною надкритичною рідинною хроматографією з одержанням енантіомера 1: 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-аміну (15,5 мг, 14,4 % вихід). РХМС (ІЕР)  $[M]^{+} = 449,9$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t,  $J_{HF}=73.2$  Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d,  $J_{HF}=20.4$  Гц, 3H) і енантіомера 2: 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-аміну (15,5 мг, 14,4 % вихід). РХМС (ІЕР)  $[M]^{+} = 449,9$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t,  $J_{HF}=73.6$  Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d,  $J_{HF}=20.4$  Гц, 3H).

СПОСІБ Q:

3-(Дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін

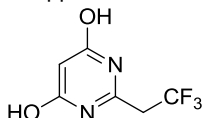


Стадія 1: Синтез 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин



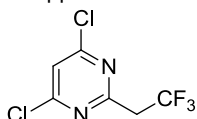
До розчину дигідрохлориду диметилмалонімідату (1,39 г, 6,83 ммоль) в дихлорметані (30 мл) при - 50 °C додавали N, N-діізопропілетилумін (4,41 г, 34,1 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Через 20 хв додавали 3,3,3-трифторпропанолхлорид (1,00 г, 6,83 ммоль) при - 30 °C. Одержану в результаті суміш підігрівали до кімнатної температури протягом 16 г і розбавляли водою (40 мл). Органічні речовини відділяли, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (5 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин (150 мг, 10 % вихід) у вигляді жовтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.97 (s, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.58 (q,  $J_{HF}=10.4$  Гц, 2H).

Стадія 2: Синтез 2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4,6-діолу



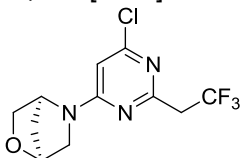
Розчин 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторетил)піримідину (0,60 г, 2,7 ммоль), хлортриметилсилану (880 мг, 8,1 ммоль) і йодиду натрію (1,21 г, 8,10 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) нагрівали при 90 °C мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням неочищеного 2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4,6-діолу (800 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 3: Синтез 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідину



Розчин 2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4,6-діолу (100 мг, 0,5 ммоль) у фосфорилтрихлориді (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 48 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (10:1 петролейний ефір/етилацетат) одержали 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин (0,020 г, 17 % вихід) у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (s, 1H), 3.77 (q, J<sub>HF</sub>=10.0 Гц, 2H).

Стадія 4: Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану

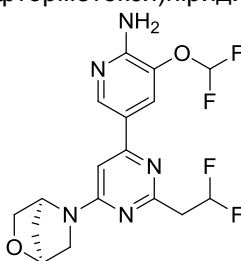


Розчин 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідину (100 мг, 0,433 ммоль), гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (88 мг, 0,649 ммоль) і N, N-діізопропілетилуміну (280 мг, 2,16 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) нагрівали при 70 °C протягом 2 г. Суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (5:1 петролейний ефір/етилацетат) одержали (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан (0,070 г, 55 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

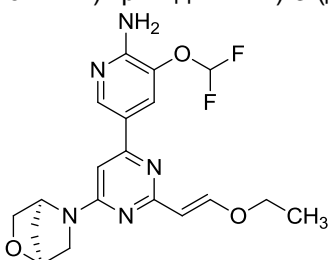
Стадія 5: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (0,070 г, 0,24 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (149 мг, 0,477 ммоль) і карбонатом цезію (155 мг, 0,477 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (17,4 мг, 0,0238 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °C протягом 30 хв. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною ВЕРХ одержали 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (38 мг, 39 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ІЕР): [M]<sup>+</sup> = 417,9; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, J<sub>HF</sub>=72.0 Гц, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.26 (br.s, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.52 – 3.63 (m, 4H), 2.02 (m, 2H).

СПОСІБ R: 5-[2-(2,2-Дифторетил)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін

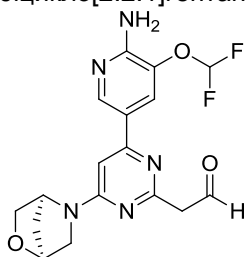


Стадія 1: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((E)-2-етоксивініл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну



У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміном (0,300 г, 0,811 ммоль), (E)-2-(2-етоксивініл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (0,241 г, 1,22 ммоль) і карбонатом цезію (0,793 г, 2,43 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (0,10 г, 0,13 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °C протягом 1 г. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (66 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((E)-2-етоксивініл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (311 мг, 94,8 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 406,2$ .

Стадія 2: Синтез 2-(4-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-2-іл)ацетальдегіду



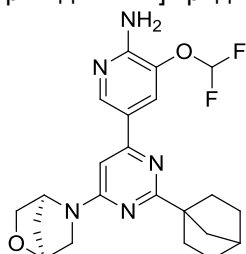
Розчин 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((E)-2-етоксивініл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (0,300 г, 0,739 ммоль) в суміші 1:1 дихлорметан/трифтороцтова кислота (10 мл) перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержану в результаті жовту тверду речовину (351 мг, вихід 100 %, неочищений) використовували без додаткового очищення.

Стадія 3: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторетил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

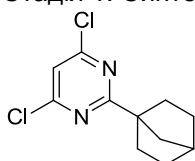
До охолодженого в льоді розчину 2-(4-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-2-іл)ацетальдегіду (0,200 г, 0,531 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали трифторид діетилуміносірки (171 мг, 1,06 ммоль). Через 2 хв суміш розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і дихлорметаном (20 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (етилацетат) з одержанням 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторетил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (5,1 мг, 2,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 400,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t,  $J_{\text{HF}}=73.6$  Гц, 1H), 6.33 – 6.62 (m, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.88 (d,  $J=6.8$  Гц, 1H), 3.80 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 – 3.30 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

СПОСІБ S:

3-(Дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-іл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-амін

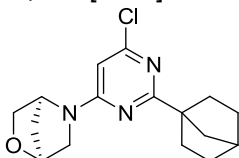


Стадія 1: Синтез 2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-4,6-дихлорпіримідину



До дегазованої суміші 4,6-дихлорпіримідину (1,0 г, 6,7 ммоль), біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (2,82 г, 20,1 ммоль) і нітрату срібла (2,28 г, 13,4 ммоль) в суміші 3:1 ацетонітрил/вода (20 мл) при 80 °С додавали розчин персульфату амонію (1,53 г, 6,71 ммоль) у воді (5 мл). Через 4 г реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали розчин гідроксиду амонію (8 мл) у воді (32 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-4,6-дихлорпіримідин (340 мг, 21 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (s, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.00 – 2.06 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 6H), 1.43 – 1.48 (m, 2H).

Стадія 2: Синтез (1S, 4S)-5-(2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



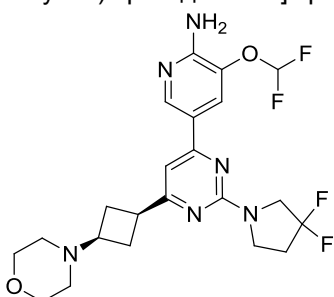
Розчин 2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-4,6-дихлорпіримідину (0,10 г, 0,41 ммоль), гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (56 мг, 0,41 ммоль) і N, N-діізопропілетилуміну (159 мг, 1,23 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) нагрівали при 60 °С протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (25 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1S, 4S)-5-(2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (0,10 г, 80 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 306,1.

Стадія 3: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-іл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-аміну

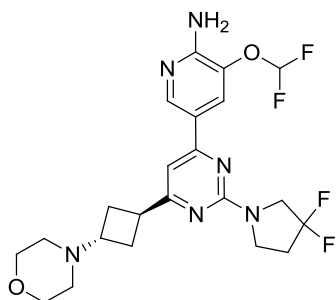
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(2-(біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (0,080 г, 0,26 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (0,090 г, 0,31 ммоль) і карбонатом цезію (170 мг, 0,52 ммоль) в суміші 5:1 ацетонітрил/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (19 мг, 0,026 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 120 °С протягом 25 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-іл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-аміну (0,060 г, 53 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 430,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.58 (t, J<sub>HF</sub>=73.2 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.46 – 3.54 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.97 – 2.10 (m, 4H), 1.69 – 1.78 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.43 (m, 2H).

СПОСІБ Т:

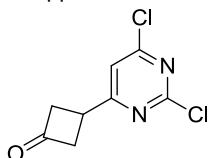
3-(Дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-(3-морфоліно-цис-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін



3-(Дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін

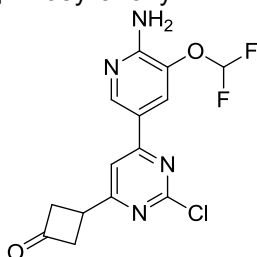


Стадія 1: Синтез 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)циклобутанону



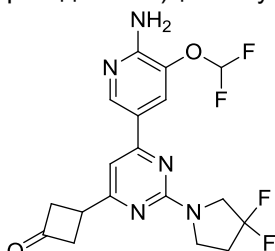
До дегазованого розчину 2,4-дихлорпіримідину (1,5 г, 0,010 моль), 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (3,45 г, 30,2 ммоль) і нітрату срібла (3,42 г, 20,1 ммоль) в суміші 1:1 ацетонітрил/вода (60 мл) додавали 1,2 М водний розчин  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (20,1 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш обробляли концентрованим розчином гідроксиду амонію (7,5 мл) у воді (30 мл). Одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 60 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (3:1 петролейний ефір: етилацетат) одержали 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл) циклобутанон (0,40 г, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.36 – 3.49 (m, 4H).

Стадія 2: Синтез 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)циклобутанону



До розчину 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)циклобутанону (0,60 г, 2,8 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну (790 мг, 2,8 ммоль) і карбонату цезію (1,8 г, 5,5 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (120 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (200 мг, 0,276 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (50 % етилацетат в петролейному ефірі→100 % етилацетат) одержали 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)циклобутанон (560 мг, 60 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: Синтез 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)циклобутанону



Суспензію 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-циклобутанону (0,20 г, 0,59 ммоль), гідрохлориду 3,3-дифторпіролідину (336 мг, 2,35 ммоль) і

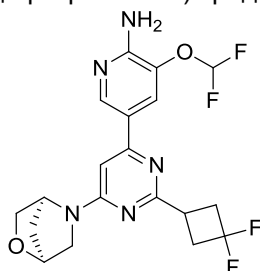
карбонату калію (811 мг, 5,88 ммоль) в диметилсульфоксиді (15 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури розчин екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (1:3 петролейний ефір/етилацетат) одержали 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)циклобутанон (0,070 г, 29 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 412,0.

Стадія 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-цис-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-аміну і 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-аміну

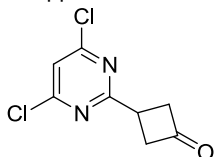
Розчин 3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл) піримідин-4-іл)циклобутанону (0,050 г, 0,12 ммоль), морфоліну (53 мг, 0,61 ммоль) і оцтової кислоти (0,5 мл) в дихлоретані (5 мл) нагрівали при 40 °С. Через 30 хв додавали триацетоксиборгідрид натрію (258 мг, 1,22 ммоль), і суміш підтримували при 40 °С ще протягом 8 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною ВЕРХ одержали 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-цис-циклобутил) піримідин-4-іл]піридин-2-амін (13 мг, 22 % вихід) МС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 483,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J<sub>HF</sub>=73.2 Гц, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.03 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.91 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.74 – 3.77 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.52 (m, 8H), 2.22 (m, 2H) і 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін (3 мг, 5 % вихід). МС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 483,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J<sub>HF</sub>=73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.05 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.94 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.76 – 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 – 2.54 (m, 10H).

СПОСІБ U:

5-[2-(3,3-Дифторциклобутил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін

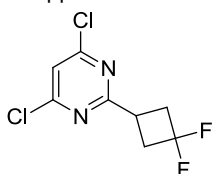


Стадія 1: Синтез 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)циклобутанону



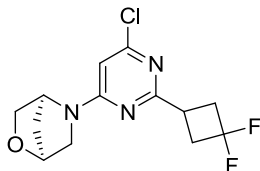
До дегазованого розчину 4,6-дихлорпіримідину (5,0 г, 34 ммоль), 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (11,5 г, 101 ммоль) і нітрату срібла (11,4 г, 67,2 ммоль) в суміші 1:1 ацетонітрил/вода (100 мл) додавали розчин (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (15,3 г, 67,2 ммоль) у воді (13 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли розчином гідроксиду амонію (10 мл, 28 мас. %) у воді (40 мл). Одержаний в результаті розчин екстрагували дихлорметаном (200 мл). Органічний екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (6 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)циклобутанон (1,0 г, 14 % вихід). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.45 – 3.47 (m, 4H).

Стадія 2: Синтез 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідину



До охолодженого в льоді розчину 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)циклобутанону (130 мг, 0,55 ммоль) в дихлорметані (3 мл) додавали трифторид діетилуміносірки (484 мг, 3,00 ммоль). Потім суміш нагрівали при 40 °С. Через 3 г додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (30 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (16 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин (0,090 г, 63 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.60 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 4H).

Стадія 3: Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



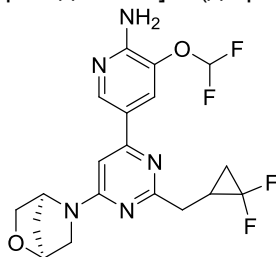
Розчин 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідину (0,090 г, 0,39 ммоль), гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (55 мг, 0,41 ммоль) і N, N-діізопропілетилуміну (0,1 мл) в тетрагідрофурані (5 мл) нагрівали при 80 °С протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (10 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан (90 мг, 80 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 236,0.

Стадія 4: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (60 мг, 0,2 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (63 мг, 0,22 ммоль) і карбонатом цезію (131 мг, 0,402 ммоль) в суміші 6:1 1,4-діоксан/вода (2,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (15 мг, 0,02 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 30 хв. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифторциклобутил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (21 мг, 16 % вихід). РХМС (ІЕР) [МН]<sup>+</sup> = 426,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.90 (t, J<sub>HF</sub>=73.6 Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.89 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 4H), 1.95 – 2.00 (m, 2H).

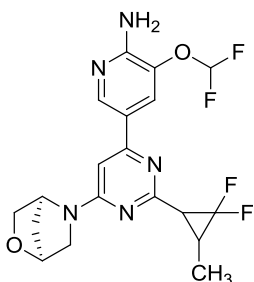
СПОСІБ V:

5-[2-[(2,2-Дифторциклопропіл)метил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін

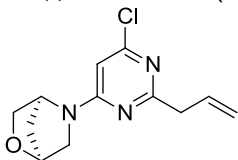


3-(Дифторметокси)-5-[2-(2,2-дифтор-3-метил-циклопропіл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін



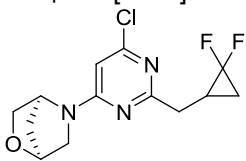


Стадія 1: Синтез (1S, 4S)-5-(2-аліл-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану

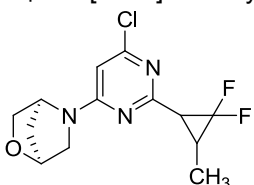


До охолодженого в льоді розчину (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (2,9 г, 0,010 моль) в тетрагідрофурани (60 мл) додавали розчин 1 М алілмагнію броміду (30 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до 25 °С протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (25 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1S, 4S)-5-(2-аліл-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану у вигляді прозорого масла (2,1 г, 83 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 251,8.

Стадія 2: Синтез (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



(1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану



Розчин (1S, 4S)-5-(2-аліл-6-хлорпіримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (1,0 г, 4,0 ммоль), йодиду калію (1,49 г, 8,96 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (1,53 г, 7,96 ммоль) і хлортриметилсилану (860 мг, 7,96 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) і диглімі (0,5 мл) нагрівали при 125 °С. Через 8 г реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (50 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (60 мг, 5 % вихід) і (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (100 мг, 8 % вихід). РХМС (ІЕР)[МН]<sup>+</sup> = 301,8.

Стадія 3: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піримідин-4-іл)-3-(диформетокси)піридин-2-аміну

У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (0,050 г, 0,17 ммоль), 3-(диформетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (48 мг, 0,17 ммоль) і карбонатом цезію (162 мг, 0,498 ммоль) в суміші 3:1 1,4-діоксан/вода (4,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (20 мг, 0,03 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 125 °С протягом 1 г. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 5-(6-

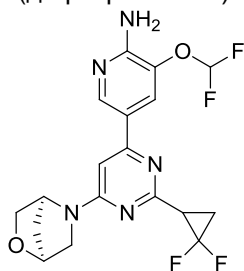
((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (0,010 г, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР)  $[M]^{+} = 426,1$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.90 (t,  $J_{HF}=73.6$  Гц, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 3.80 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.87 (d,  $J=7.2$  Гц, 2H), 1.99 – 2.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.16 (m, 1H).

Стадія 4: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

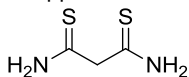
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)-піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (0,100 г, 0,332 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (150 мг, 0,52 ммоль) і карбонатом цезію (510 мг, 1,56 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (6,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (20 мг, 0,03 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 125 °С протягом 2 г. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (21 мг, 20 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР)  $[M]^{+} = 426,1$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t,  $J_{HF}=73.6$  Гц, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.76 – 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.30 (d,  $J=6.0$  Гц, 3H).

СПОСІБ W:

5-[2-[2,2-Дифторциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін: діастереомер 1 і діастереомер 2

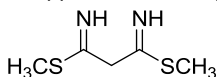


Стадія 1: Синтез пропанбіс(тіоамід)



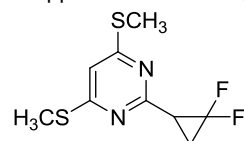
У розчин малонітрилу (20 г, 0,30 моль) в етанолі (200 мл) послідовно барботували аміак (газ) при - 10 °С протягом 1 г, а потім сульфід водню (газ) при - 10 °С протягом 5 г. Одержану в результаті суміш підігрівали до 25 °С протягом 1 г, а потім до 50 °С протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури пропанбіс(тіоамід) виділяли фільтруванням (12,1 г, 30 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Синтез диметилпропанбіс(імідотіоат)



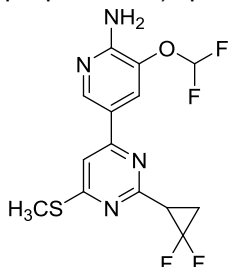
До охолодженого в льоді розчину пропанбіс(тіоамід) (10,0 г, 74,6 ммоль) в диметоксиетані (200 мл) додавали йодметан (23,3 г, 0,164 моль). Реакційну суміш підігрівали до 25 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали диметоксиетаном (100 мл). В результаті концентрації у вакуумі одержали неочищений продукт у вигляді жовтої твердої речовини (18 г, вихід 58 %, неочищений).

Стадія 3: Синтез 2-(2,2-дифторциклопропіл)-4,6-біс(метилтіо)піримідину



До розчину диметилпропанбіс(імідотіоат) (8,0 г, 19 ммоль) в дихлорметані (80 мл) додавали по краплях N, N-діізопропілетилумін (14,8 г, 115 ммоль) при - 30 °С. Через 1 г до суміші додавали розчин 2,2-дифторциклопропанкарбонілхлориду (2,69 г, 19,1 ммоль) в дихлорметані

(10 мл). Реакційну суміш підігрівали до 25 °С. Через 3 г реакційну суміш розподіляли між водою (300 мл) і дихлорметаном (300 мл). Органічні речовини відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 2-(2,2-дифторциклопропіл)-4,6-біс(метилтіо)піримідин (0,90 г, 19 % вихід) у вигляді прозорого масла. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 249,0$ .  
 Стадія 4: Синтез 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну



У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 2-(2,2-дифторциклопропіл)-4,6-біс(метилтіо)піримідин (0,80 г, 3,2 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-аміном (1,82 г, 6,45 ммоль) і карбонатом цезію (3,16 г, 9,68 ммоль) в суміші 4:1 1,4-діоксан/вода (10,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (100 мг, 0,13 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували, і фільтрат екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (50 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (110 мг, 9,5 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 361,0$ .

Стадія 5: Синтез 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксид

Розчин 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси) піридин-2-аміну (0,10 г, 0,28 ммоль) і мета-хлорпербензойної кислоти (167 мг, 0,972 ммоль) в дихлорметані (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 г. Реакційну суміш промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), і органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксиду (53 мг, 46 % вихід, положення N-оксиду не визначене) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 409,1$ .

Стадія 6: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксид

Суспензію 5-(2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксиду (123 мг, 0,302 ммоль), гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (122 мг, 0,900 ммоль) і карбонату калію (250 мг, 1,8 ммоль) в диметилсульфоксиді (5 мл) нагрівали при 110 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 45 хв. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл) і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією з одержанням 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксиду (61 мг, 47 % вихід, положення N-оксиду не визначене) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 428,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t,  $J_{\text{HF}} = 72.8$  Гц, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.79 – 3.90 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

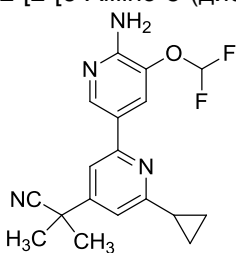
Стадія 7: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-((S)-2,2-дифторциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

Розчин 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторциклопропіл) піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну N-оксиду (0,060 г, 0,14 ммоль) і трихлорфосфіну (25 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметані (1 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 г. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (40 мл) і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл). Зібрані органічні речовини висушували над безводним

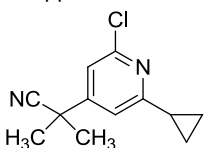
сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті препаративної хіральної надкритичної рідинної хроматографії одержали діастереомер 1: 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (9,5 мг, 33 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 412,2$ .  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, J<sub>HF</sub>=73.6 Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 – 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H) і діастереомер 2: 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(2,2-дифторциклопропіл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (14 мг, 49 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 412,2$ .  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.83 (t, J<sub>HF</sub>=73.6 Гц, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 – 3.79 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

СПОСІБ X:

2-[2-[6-Аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]-2-метил-пропаннітрил



Стадія 1: Синтез 2-(2-хлор-6-циклопропілпіридин-4-іл)-2-метилпропаннітрилу



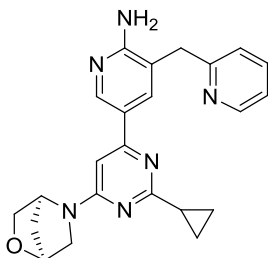
До розчину 2-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпропаннітрилу (150 мг, 0,697 ммоль), циклопропілборонової кислоти (120 мг, 1,4 ммоль), (1S, 3R, 5R, 7S)-1,3,5,7-тетраметил-8-феніл-2,4,6-триокса-8-фосфоадамantanу (2,0 мг, 7 мкмоль), фосфату калію (296 мг, 1,39 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (64 мг, 0,070 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) нагрівали при 130 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 г. Суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (30 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 2-(2-хлор-6-циклопропілпіридин-4-іл)-2-метилпропаннітрил (75 мг, 49 % вихід). РХМС (ІЕР) $[M]^{+}=220,8$ .

Стадія 2: Синтез 2-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]-2-метил-пропаннітрилу

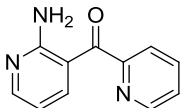
У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений 2-(2-хлор-6-циклопропілпіридин-4-іл)-2-метилпропаннітрилом (75 мг, 0,34 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (146 мг, 0,510 ммоль) і карбонатом цезію (221 мг, 0,680 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен-паладію(II) дихлорид (25 мг, 0,034 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 30 хв. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 2-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]-2-метил-пропаннітрилу (75 мг, 64 % вихід). МС (ІЕР)  $[M]^{+} = 345,13$ .  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, J<sub>HF</sub>=73.2 Гц, 1H), 5.52 (br s, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

СПОСІБ Y:

5-[2-Циклопропіл-6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(2-піридилметил)піридин-2-амін

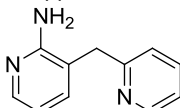


Стадія 1: Синтез (2-амінопіридин-3-іл)(піридин-2-іл)метанону



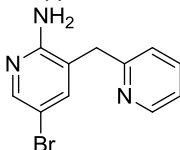
До розчину 2-амінопіридин-3-карбонітрилу (1,0 г, 8,39 ммоль) і 2-бромпіридину (1,36 мл, 14,3 ммоль) в тетрагідрофурані (28 мл) при - 40 °С (баня сухий лід/ацетонітрил) додавали по краплях н-бутиллітій (6,7 мл, 16,8 ммоль, 2,5 М в гексанах). Розчин підігрівали до 0 °С протягом 90 хв. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок адсорбували на силікагелі і очищали колоночною флеш-хроматографією (0→10 % метанол в дихлорметані) з одержанням бажаної сполуки у вигляді прозорого масла (539 мг, 32 %).

Стадія 2: Синтез 3-(піридин-2-ілметил)піридин-2-аміну



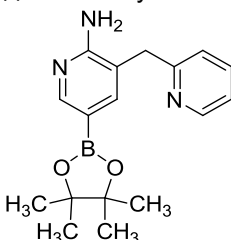
Пробірку для мікрохвильового реактора, завантажену (2-аміно-3-піридил)-(2-піридил)метаном (439 мг, 2,20 ммоль) і гідратом гідразину (0,53 мл, 11,0 ммоль) в етилгліколі (11,1 мл), нагрівали до 120 °С протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали гідроксид калію (371 мг, 6,61 ммоль). Потім реакційну суміш закривали мембранною заглушкою, що загвинчувалася, і нагрівали до 160 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок адсорбували на силікагелі і очищали колоночною флеш-хроматографією (0→10 % метанол в дихлорметані) з одержанням бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (217 мг, 53 %).

Стадія 3: Синтез 5-бром-3-(піридин-2-ілметил)піридин-2-аміну



До розчину 3-(2-піридилметил)піридин-2-аміну (167 мг, 0,90 ммоль) в ацетонітрилі (4,5 мл) додавали N-бромсукцинімід (177 мг, 0,99 ммоль) при кімнатній температурі. Через 1 г реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок адсорбували на силікагелі і очищали колоночною флеш-хроматографією (0→100 % етилацетат в гептані) з одержанням бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (140 мг, 45 %).

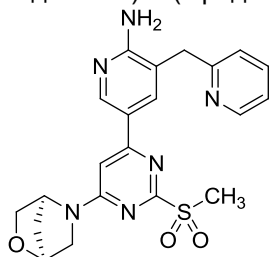
Стадія 4: Синтез 3-(піридин-2-ілметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну



У флакон, завантажений 5-бром-3-(2-піридилметил)піридин-2-аміном (117 мг, 0,44 ммоль), біс(пінаколато)дибором (146 мг, 0,58 ммоль), комплексом 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен-

паладію(II) дихлориду з дихлорметаном (38 мг, 0,044 ммоль) і ацетатом калію (130 мг, 1,33 ммоль) додавали 1,2-диметоксиетан (3,7 мл). Азот барботували через розчин протягом 5 хв. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і фільтрували через целіт®. Фільтрат концентрували у вакуумі, і одержаний в

результаті неочищений залишок використовували без додаткового очищення.  
Стадія 5: Синтез 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-(піридин-2-ілметил)піридин-2-аміну



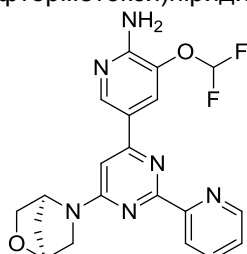
У флакон, завантажений (1S, 4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфоніл-піримідин-4-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаном (70 мг, 0,24 ммоль), 3-(піридин-2-ілметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміном (~0,44 ммоль) і комплексом 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлориду з дихлорметаном (10 мг, 0,012 ммоль), додавали ацетонітрил (1,6 мл) і 1,0 М водний розчин ацетату калію (1,2 мл, 1,2 ммоль). Азот барботували через розчин протягом 4 хв. Реакційну суміш закривали кришкою і нагрівали до 110 °С протягом 10 хв. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і фільтрували через целіт® (елюючи дихлорметаном, потім водою). Шари фільтрату розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2х). Зібрані органічні речовини концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок адсорбували на силікагелі і очищали колоночною флеш-хроматографією (0→10 % метанол в дихлорметані) з одержанням бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (84,4 мг, 80 %).

Стадія 6: Синтез 5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2-піридилметил)піридин-2-аміну

До розчину 5-[2-метилсульфоніл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2-піридилметил)піридин-2-аміну (84 мг, 0,192 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали по краплях циклопропілмагнію бромід (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагідрофурані). Через 20 хв додавали додаткову кількість циклопропілмагнію броміду (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагідрофурані). Ще через 30 хв додавали додаткову кількість циклопропілмагнію броміду (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагідрофурані), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок адсорбували на силікагелі і очищали колоночною флеш-хроматографією (0→10 % метанол в дихлорметані), і продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку (6,0 мг, 7,8 %), у вигляді білої твердої речовини.

СПОСІБ Z:

5-(6-((1S, 4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін

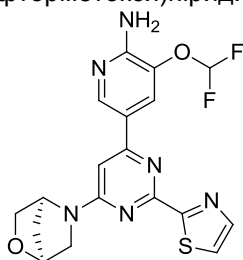


У флакон зважували 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (60 мг, 0,16 ммоль), трис(добензиліденацетон) дипаладій(0) (4,5 мг, 0,0049 ммоль), 2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропілдіфеніл (9,6 мг, 0,019 ммоль), карбонат калію (112 мг, 0,811 ммоль), ацетат міді(II) (30,4 мг, 0,162 ммоль) і 2-піридинілборонової кислоти MIDA ефір (60,0 мг, 0,243 ммоль). Флакон продували газом азотом, завантажували суміш 4:1 безводний N, N-диметилформамід/ізопропанол (1,5 мл), герметично закривали і перемішували при 100 °С протягом 19 г. Після охолодження до кімнатної

температури суміш концентрували до сухого стану, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→0:100 дихлорметан/[90:9:1 дихлорметан/метанол/водний розчин гідроксиду амонію]). Продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (7,1 мг, 11 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.38 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J=7.5, 4.7, 1.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J=73.7 Гц, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 5.45 – 4.98 (m, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H).

СПОСІБ АА:

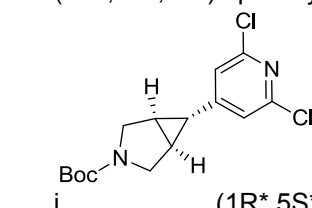
5-(6-((1S, 4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(тіазол-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін



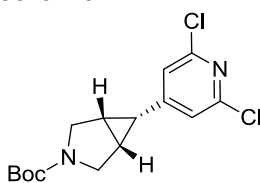
У флакон зважували 5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-хлорпіримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін (60 мг, 0,16 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфіно-2',4', 6'-триізопропіл-1,1'-дифеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (6,1 мг, 0,0081 ммоль) і 2-дициклогексинфосфіно-2',4',6'-триізопропілдіфеніл (4,0 мг, 0,0081 ммоль). Флакон продували газом азотом, завантажували 2-тіазолілцинку бромід (2,0 мл, 0,81 ммоль, 0,5 М в тетрагідрофурані), герметично закривали і перемішували при 100 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (20 мг), і реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 72 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували до сухого стану. Одержаний таким чином залишок реакційної суміші очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→0:100 дихлорметан/[90:9:1 дихлорметан/метанол/водний розчин гідроксиду амонію]). Продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (24,5 мг, 36 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.20 (t, J=73.1 Гц, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.32 – 5.03 (m, 1H), 4.86 – 4.58 (m, 1H), 3.85 (d, J=6.9 Гц, 1H), 3.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H).

СПОСІБ АВ:

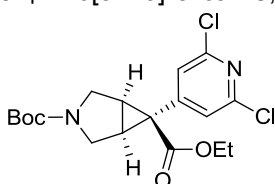
(1R\*,5S\*,6S\*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



(1R\*,5S\*,6R\*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Стадія 1: (1R\*,5S\*,6S\*)-3-трет-Бутил-6-етил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат



Примітка: Складноефірна початкова речовина має бути ендо-стереоізомером, і повинна бути безпосередньо перед цим очищена колоночною хроматографією. Thompson, A. D.; Huestis, M. P. J. Org. Chem. 2013, 78, 762-769.

5 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: Токсичний газ ціанід водню може утворитися або в умовах реакції, або в умовах обробки. Слід додержуватися крайньої обережності.

До розчину (1R\*,5S\*,6S\*)-3-трет-бутил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилату (1,779 г, 6,968 ммоль) і 2,6-дихлорізонікотинітрилу (1,49 г, 8,36 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (35 мл) в атмосфері азоту при - 78 °C (сухий лід, ацетон) додавали біс(триметилсиліл)амід літію (9,7 мл, 9,7 ммоль, 1,0 М в тетрагідрофурані [нетитрований]). Охолоджуючу баню видаляли, і реакційній суміші давали можливість перемішування протягом 1 г. Суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до сухого стану. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→70:30 гептан/етилацетат) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді зеленої твердої речовини (1,179 г, 42 %); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (s, 2H), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.03 (d, J=11.3 Гц, 1H), 3.94 (d, J=11.3 Гц, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33 – 1.26 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія 2: (1R\*,5S\*,6S\*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

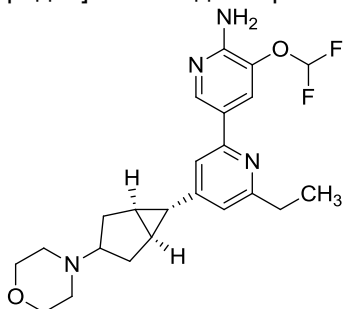
20 У флакон, що містить (1R\*,5S\*,6S\*)-3-трет-Бутил-6-етил- 6 -(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат (500 мг, 1,25 ммоль) і моногідрат гідроксиду літію (525 мг, 12,5 ммоль), додавали безводний диметилсульфоксид (6,2 мл). Флакон герметично закривали і нагрівали при 110 °C протягом 6 г, після чого охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли етилацетатом, і розчин послідовно промивали водою і насиченим водним розчином хлориду амонію. Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (100:0→70:30 гептан/етилацетат) одержали сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (328 мг, 80 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (s, 2H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

30 Стадія 3: Синтез (1R\*,5S\*,6R\*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату

У флакон, що містить (1R\*,5S\*,6S\*)-3-трет-бутил-6-етил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат (200 мг, 0,498 ммоль) і моногідрат гідроксиду літію (220 мг, 4,98 ммоль), додавали суміш 7:1 тетрагідрофуран/вода (1,9 мл). Флакон герметично закривали і нагрівали при 90 °C протягом 18,5 г, після чого охолоджували до кімнатної температури. Суміш розподіляли між дихлорметаном і водою. Водний шар підкисляли до pH ~ 1-3 концентрованою соляною кислотою. Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (178 мг, 96 %). Тверду речовину розчиняли в безводному толуолі (1 мл) з 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,300 мл, 1,99 ммоль). Флакон герметично закривали і нагрівали при 110 °C протягом 19 г, після чого охолоджували до кімнатної температури. Після концентрації неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0 → 70:30 гептан/етилацетат). Першим елюював (1R\*,5S\*,6S\*)-трет-бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (характеризацію див. вище), а потім (1R\*,5S\*,6R\*)-трет-бутил-6-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (45 мг, 27 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, J=0.9 Гц, 1H), 3.68 (d, J=11.9 Гц, 1H), 3.52 (d, J=11.8 Гц, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.04 (dd, J=8.3, 7.6 Гц, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.23 (s, 9H).

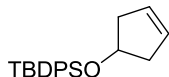
СПОСІБ АС:

50 5'-(Дифторметокси)-6-етил-4-((1R, 5S, 6R)-3-морфолінобіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-амін-діастереомер 1 і діастереомер 2



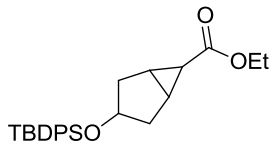


## Стадія 1: Синтез трет-бутил(циклопент-3-ен-1-ілокси)дифенілсилану



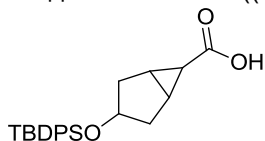
До охолодженого в льоді розчину 4-гідроксициклопентену (50,0 г, 0,594 моль) та імідазолу (80,9 г, 1,19 моль) в N, N-диметилформаміді (300 мл) повільно додавали трет-бутилдифенілсилілхлорид (180 г, 0,65 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури. Через 16 г реакційну суміш розбавляли водою (1 л) і етилацетатом (500 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 200 мл). Об'єднані органічні речовини послідовно промивали водою (3 × 300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (2 × 200 мл). Зібрану органічну речовину висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (15:1 петролейний ефір/етилацетат) одержали трет-бутил(циклопент-3-ен-1-ілокси)дифенілсилан (188 г, 98 %) у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 – 7.66 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 6H), 5.63 – 5.60 (m, 2H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 1.61 (s, 9H).

## Стадія 2: Синтез етил-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату



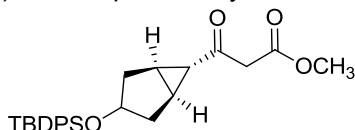
До перемішаного розчину трет-бутил(циклопент-3-ен-1-ілокси)дифенілсилану (0,100 кг, 310 ммоль) і димеру ацетату родію (1,37 г, 3,10 ммоль) в безводному дихлорметані (1,2 л) при кімнатній температурі додавали розчин етил-2-діазаацетату (63,68 ммоль) в дихлорметані (300 мл) протягом 8 г. Після додаткових 12 г реакційну суміш фільтрували через целіт. В результаті концентрації фільтрату одержали неочищені етил-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (140 г), який використовували без додаткового очищення.

## Стадія 3: Синтез 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти



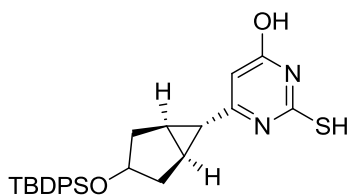
До розчину етил-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату (70,0 г, 171 ммоль) в етанолі (400 мл) повільно додавали розчин гідроксиду натрію (20,56 г, 513,94 ммоль) у воді (100 мл). Через 20 г реакційну суміш концентрували, і одержаний в результаті залишок розбавляли водою (200 мл). Водний розчин доводили до pH=3 додаванням по краплях 3 М водного розчину соляної кислоти. Водну суміш екстрагували етилацетатом (2 × 200 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (53 г).

## Стадія 4: Синтез метил 3-((1R, 5S, 6r)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси) біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-3-оксопропаноату



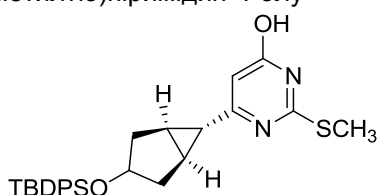
Розчин 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-екзо-біцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти (10,0 г, 26,3 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (5,11 г, 31,5 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Потім додавали  $\text{MgCl}_2$  (2,50 г, 26,3 ммоль) і 3-метокси-3-оксопропаноат калію (4,10 г, 26,3 ммоль). Через 18 г реакційний розчин фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (2 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали метил 3-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-3-оксопропаноат (4,2 г, 37 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 – 7.61 (m, 10H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 4.35 – 4.33 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 12H), 1.49 – 1.48 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

## Стадія 5: Синтез 6-((1R, 5S, 6r)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-2-меркаптопіримідин-4-олу



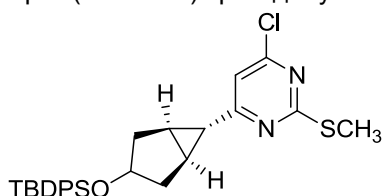
Розчин метил 3-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-3-оксипропаноату (4,2 г, 9,6 ммоль), тіосечовини (2,93 г, 38,5 ммоль), і метилату натрію (2,08 г, 38,5 ммоль) в безводному метанолі (120 мл) нагрівали до утворення флегми в атмосфері азоту протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок нейтралізували 2 М водним розчином соляної кислоти до тих пір, поки рН розчину не досягав ~6. Суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл), і об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 %→25 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 6-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-2-меркаптопіримидин-4-ол (2,0 г, 45 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 463,0$ .

Стадія 6: Синтез 6-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл) - 2-(метилтіо)піримидин-4-олу



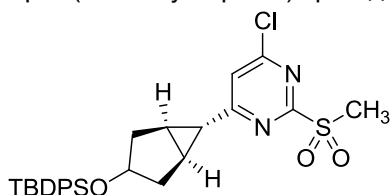
До розчину 6-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-2-меркаптопіримидин-4-олу (2,0 г, 4,3 ммоль) в 2 % водному розчині гідроксиду натрію (120 мл) додавали йодметан (613 мг, 4,32 ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хв в реакційну суміш додавали 2 М водний розчин соляної кислоти, поки рН суміші не досягав рН=5-6. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням і висушували у вакуумі з одержанням 6-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-2-(метилтіо)піримидин-4-олу (2,0 г, 97 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+} = 447,0$

Стадія 7: Синтез 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл) - 6-хлор-2-(метилтіо)піримідину



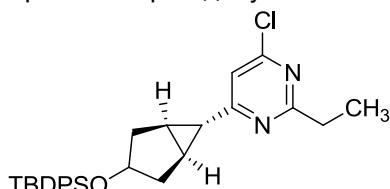
До охолодженого в льоді розчину 6-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-2-(метилтіо)піримидин-4-олу (5,0 г, 0,010 моль) в дихлорметані (250 мл) послідовно додавали оксалілхлорид (1,33 г, 10,5 ммоль) і N, N-диметилформамід (0,5 мл). Через 3 г суміш наливали в триетиламін у воді (300 мл, 5 мас. %). Потім одержаний в результаті розчин екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-(метилтіо)піримидин (2,1 г, 40 % вихід).

Стадія 8: Синтез 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл) - 6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідину



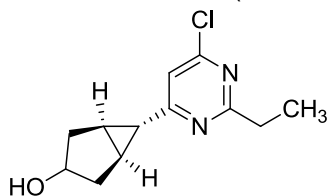
До розчину 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-(метилтіо)піримідину (2,1 г, 4,2 ммоль) в безводному дихлорметані (120 мл) додавали мета-хлорпербензойну кислоту (2,93 г, 17,0 ммоль) при кімнатній температурі. Через 1 г надлишок окисника гасили насиченим водним розчином сульфату натрію (60 мл), і одержаний в результаті розчин екстрагували дихлорметаном (2×80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (80 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин (1,5 г, 68 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=527,0$ .

Стадія 9: Синтез 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл) - 6-хлор-2-етилпіримідину



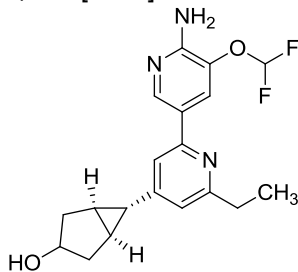
До охолодженого в льоді розчину 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідину (1,0 г, 1,9 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали по краплях розчин етилхлориду магнію (1,9 мл, 3,8 ммоль, 2 М в діетиловому ефірі). Через 40 хв послідовно додавали оцтову кислоту (1 мл) і насичений водний розчин бікарбонату натрію (50 мл). Одержаний в результаті розчин екстрагували етилацетатом (2×80 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (5 %→10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-етилпіримідин (0,80 г, 88 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Стадія 10: Синтез (1R, 5S, 6R)-6-(6-хлор-2-етилпіримідин-4-іл)біцикло[3.1.0]гексан-3-олу



До розчину 4-((1R, 5S, 6R)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-хлор-2-етилпіримідину (0,80 г, 1,7 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали триетиламініу тригідрофторид (5,5 мл, 34 ммоль) при кімнатній температурі. Через 16 г реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 6 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (25 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (35 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали (1R, 5S, 6R)-6-(6-хлор-2-етилпіримідин-4-іл)біцикло[3.1.0]гексан-3-ол (350 мг, 86 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

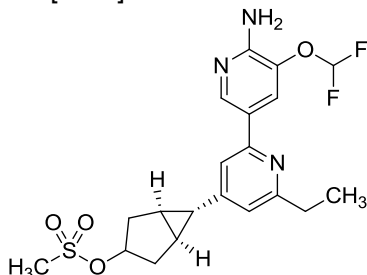
Стадія 11: Синтез (1R, 5S, 6R)-6-(6'-аміно-5'-(дифторметокси)-6-етил-[2,3'-бипіридин]-4-іл)біцикло[3.1.0]гексан-3-олу



У флакон для мікрохвильового реактора, завантажений (1R, 5S, 6R)-6-(6-хлор-2-етилпіримідин-4-іл)біцикло[3.1.0]гексан-3-олом (85 мг, 0,36 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміном (102 мг, 0,356 ммоль) і карбонатом цезію (174 мг, 0,534 ммоль) в суміші 5:1 1,4-діоксан/вода (3,0 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (26 мг, 0,036 ммоль) в атмосфері азоту. Флакон герметично закривали і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С

протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і екстрагували етилацетатом (50 млх2). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (етилацетат) одержали продукт у вигляді коричневого масла (75 мг, 58 % вихід); РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=362,9$ .

- 5 Стадія 12: Синтез (1R, 5S, 6r)-6-(6'-аміно-5'-(дифторметокси)-6-етил-[2,3'- бипіридин]-4-іл) біцикло[3.1.0]гексан-3-іла метансульфонату



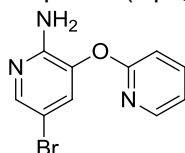
- 10 До розчину (1R, 5S, 6R)-6-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етилпіримідин-4-іл)біцикло[3.1.0]гексан-3-олу (75 мг, 0,21 ммоль) і триетиламіну (105 мг, 1,03 ммоль) в безводному дихлорметані (20 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,100 г, 0,869 ммоль) при кімнатній температурі. Через 1 г реакційну суміш розбавляли водою (10 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною тонкошаровою хроматографією (1:1 петролейний ефір: етилацетат) одержали продукт у вигляді жовтої твердої речовини (70 мг, 77 % вихід); РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=440,9$ .

Стадія 13: Синтез 5'-(дифторметокси)-6-етил-4-((1R, 5S, 6R)-3-морфолінобіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[2,3'- бипіридин]-6'- аміну

- 20 Розчин (1R, 5S, 6R)-6-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етилпіримідин-4-іл) біцикло[3.1.0]гексан-3-ілу метансульфонату (0,050 г, 0,13 ммоль), морфоліну (49,5 мг, 0,567 ммоль) і N, N -діізопропілетиламіну (73 мг, 0,57 ммоль) в безводному N, N-диметилформаміді (2 мл) нагрівали при 85 °C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення препаративною ВЕРХ з наступною надкритичною рідинною хроматографією одержали 5'-(дифторметокси)-6-етил-4-((1R, 5S, 6r)-3-морфолінобіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-[2,3'-біпіридин]-6'-амін, діастереомер 1 (6,1 мг, 12,4 % вихід) РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=432,13$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.0 Гц, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.88 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.30 – 2.44 (m, 5H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.87 (m, 3H), 1.34 (t, J=7.6 Гц, 3H) и діастереомер 2 (2,2 мг, 4,5 % вихід) РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=432,13$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.86 – 2.96 (m, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.64 – 1.69 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.6 Гц, 3H).

СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ ПОЧАТКОВИХ РЕЧОВИН:

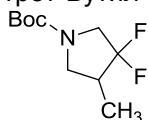
- 35 5-Бром-3-(піридин-2-ілокси)піридин-2-амін



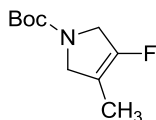
- 40 Суміш 2-фторпіридину (2,4 мл, 27 ммоль), 2-аміно-3-гідроксипіридину (3,00 г, 27 ммоль) і карбонату цезію (13,3 г, 41 ммоль) в безводному N, N-диметилформаміді (27 мл) нагрівали при 110 °C в герметично закритій посудині протягом 22 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і послідовно промивали водою (2х) і насиченим водним розчином хлориду амонію (1х). Зібрану органічну речовину висушували сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержану в результаті тверду речовину розчиняли в оцтовій кислоті (55 мл), охолоджували до 0 °C. До суспензії додавали бром (1,4 мл, 27 ммоль) протягом періоду 1 хв. Охолоджуючу баню видаляли. Через 2,5 г реакційну суміш концентрували до сухого стану, і одержаний в результаті залишок розбавляли етилацетатом. Органічний розчин послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду амонію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок реакційної суміші очищали колоночною флеш-

хроматографією (дихлорметан→5 % метанол в дихлорметані) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді коричневої твердої речовини (2,94 г, 41 % за 2 стадії); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.19 – 8.08 (m, 1H), 7.88 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.51 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.10 (br s, 2H).

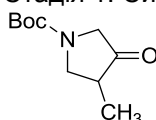
5 трет-Бутил-3,3-дифтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилат



і трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат



Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-метил-4-оксопіролідін-1-карбоксилату



10 До перемішуваного розчину гідрохлориду 4-метилпіролідін-3-олу (700 мг, 5,09 ммоль) в дихлорметані (13 мл) додавали триетиламін (2,3 мл, 17 ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonату (2,17 г, 9,67 ммоль). Через 1 г розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані (17 мл) і додавали періодинан

15 Десса-Мартіна (3,24 г, 7,63 ммоль) при кімнатній температурі. Через 18 г реакційну суміш гасили додаванням водного розчину бісульфіту натрію (~100 мг в 10 мл води) при швидкому перемішуванні. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною

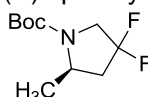
20 флеш-хроматографією (100:0→70:30 гептани/етилацетат) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді безбарвної рідини (640 мг, 63 % за 2 стадії); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 1H), 3.67 (d, J=19.3 Гц, 1H), 3.17 (dd, J=11.1, 9.0 Гц, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J=7.1 Гц, 3H).

25 Стадія 2: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилату і трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату

До розчину трет-бутил-3-метил-4-оксопіролідін-1-карбоксилату (370 мг, 1,86 ммоль) в безводному дихлорметані (6,2 мл) в атмосфері азоту при - 78 °C (сухий лід/ацетон) додавали трифторид діетиламіносірки (0,74 мл, 5,6 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли і реакційній суміші давали можливість перемішуватися при 5 г. Суміш охолоджували до 0 °C і гасили

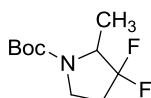
30 повільним додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→80:20 гептан/етилацетат). Першим елюював трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат у вигляді безбарвної рідини (26 мг, 7 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). Після елюював трет-бутил-3,3-дифтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилат у вигляді безбарвної речовини (196 мг, 48 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 – 3.51 (m, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.62 – 2.31 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.9 Гц, 3H).

(R)-трет-бутил 4,4-дифтор-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

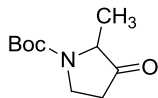


40 Одержано з (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилату (2,00 г, 7,54 ммоль), наслідуючи описаний в літературі спосіб для одержання трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611). Сполуку, вказану в заголовку, було одержано після колоночної флеш-хроматографії (975 мг, 59 % за 3 стадії); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 – 3.96 (m, 1H), 3.90 – 3.58 (m, 2H), 2.62 – 2.38 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (d, J=6.4 Гц, 3H).

трет-Бутил-3,3-дифтор-2-метилпіролідін-1-карбоксилат



Стадія 1: Синтез трет-бутил-2-метил-3-оксопіролідін-1-карбоксилат

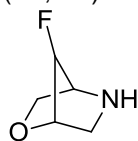


До розчину 1-трет-бутил-3-етил-4-оксопіролідін-1,3-дикарбоксилату (10,0 г, 38,9 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (39 мл) і безводному 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2-піримідиноні (24 мл) в атмосфері азоту при - 78 °С (баня сухий лід/ацетон) додавали діізопропіламід літію (45 мл, 89 ммоль, 2,0 М в суміші тетрагідрофуран/гептан/бензол) за період 15 хв. Після додаткового перемішування протягом 25 хв в реакційну посудину завантажували йодметан (2,7 мл, 42 ммоль). Реакційна суміш ставала в'язкою, і перемішування припиняли. Після витримки протягом 2 г реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію, і охолоджуючу баню видаляли. Суміш розбавляли етилацетатом, і одержаний в результаті розчин послідовно промивали водою (2х), а потім насиченим водним розчином хлориду натрію (1х). Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержаний в результаті залишок розчиняли в диметилсульфоксиді (39 мл) і воді (1,4 мл) і додавали хлорид натрію (3,40 г, 58,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 130 °С протягом 3 г із зворотним холодильником, який закривали мембраною і балоном (продукт є летючим). Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і послідовно промивали водою (2х) і насиченим водним розчином хлориду амонію (1х). Зібрану органічну речовину висушували над сульфатом магнію і фільтрували. Після обережної концентрації щоб уникнути втрати летючого продукту одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→70:30 петролейний ефір/етилацетат) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді жовтої рідини (2,82 г, 36 % за 2 стадії); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.01 – 3.81 (m, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 1H), 2.70 – 2.41 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, J=7.0 Гц, 3H).

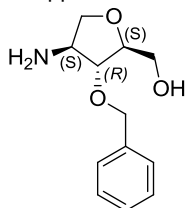
Стадія 2: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-2-метилпіролідін-1-карбоксилату

До розчину трет-бутил-3-метил-4-оксопіролідін-1-карбоксилату (2,82 г, 14,2 ммоль) в безводному дихлорметані (71 мл) в атмосфері азоту при - 78 °С (сухий лід, ацетон) додавали трифторид діетилуміносірки (5,6 мл, 42 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 3 г реакційну суміш охолоджували до - 78 °С і додавали додаткову кількість трифториду діетилуміносірки (3,7 мл, 28 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури. Через 2 г суміш охолоджували до 0 °С і гасили повільним додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Зібрану органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували і обережно концентрували до сухого стану (продукт є летючим). Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (100:0→80:20 петролейний ефір/етилацетат) з одержанням сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді жовтої рідини (563 мг, 18 %); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 – 3.78 (m, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 2H), 2.39 – 2.15 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 – 1.23 (m, 3H).

(1S, 4S)-7-фтор-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан



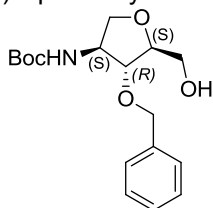
Стадія 1: Синтез ((2S, 3R, 4S)-4-аміно-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-іл)метанолу



До охолодженого в льоді розчину (2R, 3R, 4S)-4-азидо-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-карбальдегіду (2,96 г, 12,0 ммоль, Eur. J. Org. Chem. 2013, 3477) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали алюмогідрид літію (0,910 г, 24,0 ммоль) в атмосфері азоту. Через 15 хв реакційну суміш гасили водою (0,9 мл), водним розчином гідроксиду натрію (0,9 мл, 15 масс. %) і водою (2,7 мл). Одержану в результаті суспензію фільтрували, і тверді речовини промивали

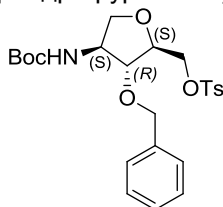
тетрагідрофураном (3×60 мл). Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного продукту (2,53 г) у вигляді прозорого масла, яке використовували без додаткового очищення. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=224,0$ .

5 Стадія 2: Синтез трет-бутил-((3S, 4R, 5S)-4-(бензилокси)-5-(гідроксиметил) тетрагідрофуран-3-іл)карбамату



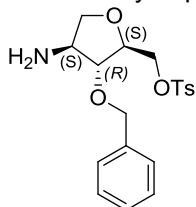
10 До розчину ((2S, 3R, 4S)-4-аміно-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-іл)метанолу (2,53 г, 11,3 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонату (2,47 г, 11,34 ммоль). Суміш перемішували при 10 °C протягом 8 г. Розчинник відділяли у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді прозорого масла (3,51 г, неочищений), який використовували без додаткового очищення. РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=324,2$ .

Стадія 3: Синтез ((2S, 3R, 4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату



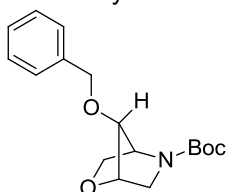
15 До розчину трет-бутил-((3S, 4R, 5S)-4-(бензилокси)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)-карбамату (3,51 г, 10,9 ммоль) і триетиламіну (3,29 г, 32,6 ммоль) в дихлорметані (60 мл) додавали по краплях розчин 4-метилбензол-1-сульфонілхлориду (2,07 г, 10,9 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при 20 °C. Через 8 г реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (25 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням ((2S, 3R, 4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату у вигляді прозорого масла (2,96 г, 57,8 % вихід, 3 стадії). РХМС (ІЕР):  $[M+Na]^{+}=500,1$ .

Стадія 4: Синтез ((2S, 3R, 4S)-4-аміно-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату



25 До охолодженого в льоді розчину ((2S, 3R, 4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (1,0 г, 3,0 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали 2,2,2-трифтороцтову кислоту (2,39 г, 21,0 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до 15 °C. Через 2 г реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням ((2S, 3R, 4S)-4-аміно-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату у вигляді солі трифторацетат (1,01 г, вихід 98,1 %, неочищений). РХМС (ІЕР):  $[M]^{+}=378,0$ .

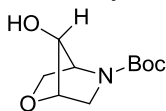
Стадія 5: Синтез (1S, 4S, 7R)-трет-бутил-7-(бензилокси)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату



35 Суспензію ((2S, 3R, 4S)-4-аміно-3-(бензилокси)тетрагідрофуран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (1,01 г, 2,06 ммоль) і карбонату калію (851 мг, 6,17 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) нагрівали при 100 °C протягом 15 хв. Суміш охолоджували до 15 °C і

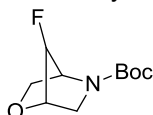
додавали ди-трет-бутилдикарбонат (492 мг, 2,26 ммоль). Через 2 г реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл). Органічну речовину промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (40 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (16 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали продукт у вигляді білої твердої речовини (418 мг, 51,2 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.32 – 7.34 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (m, 1), 4.15 (m, 1H), 3.99 – 4.05 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.11 – 3.27 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

Стадія 6: Синтез (1S, 4S, 7R)-трет-бутил-7-гідрокси-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату



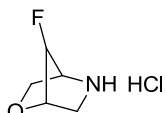
Суспензію (1S, 4S, 7R)-трет-бутил-7-(бензилокси)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату (418 мг, 1,37 ммоль) і паладію на активованому вугіллі (200 мг, 10 мас. %) в метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню (45 фунт/кв. дюйм (310,3 кПа)) при 35 °C протягом 20 г. Розчин фільтрували через целіт®, і фільтраційний кек промивали метанолом (2×200 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (280 мг, вихід 95 %, неочищений). РХМС (ІЕР):  $[\text{Mn-56}]^+ = 159,8$ .

Стадія 7: Синтез (1S, 4S)-трет-бутил-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату



До охолодженого в льоді розчину (1S, 4S, 7R)-трет-бутил-7-гідрокси-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату (0,960 г, 4,47 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали трифторид діетилюміноскірки (2,88 г, 17,9 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 40 °C. Через 8 г реакційну суміш розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (60 мл) і дихлорметаном (200 мл). Органічну речовину промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (25 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (0,30 г, 31 % вихід).

Стадія 8: Синтез гідрохлориду (1S, 4S) -7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану

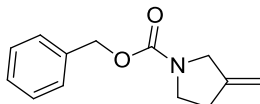


Розчин (1S, 4S)-трет-бутил-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилату (180 мг, 0,83 ммоль) в 4 М HCl в етилацетаті (20 мл) перемішували при 40 °C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (110 мг, вихід 86 %, неочищений). РХМС (ІЕР):  $[\text{Mn}]^+ = 118,0$ .

Гідрохлорид 3-фтор-3-(метоксиметил)піролідину



Стадія 1: Синтез бензил-3-метилєнпіролідин-1-карбоксилату

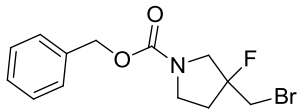


До розчину метилтрифенілфосфонію броміду (73,32 г, 205,3 ммоль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали н-бутиллітій (13,15 г, 205,3 ммоль, 2,5 М в гексанах) при - 78 °C. Суміш підігрівали до 0 °C. Через 2 г реакційну суміш охолоджували до - 78 °C і додавали по краплях бензил-3-оксопіролідин-1-карбоксилат (30,0 г, 137 ммоль) в тетрагідрофурані (300 мл). Суміш підігрівали до 0 °C. Через 2 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл), і суміш концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок розбавляли етилацетатом (2 л) і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2×200 мл). Зібраний органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному



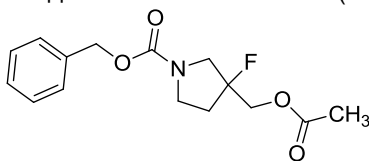
ефірі) одержали продукт у вигляді масла (19 г, 64 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 – 7.36 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.94 – 4.99 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.56 (m, 2H).

Стадія 2: Синтез бензил-3-(бромметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату



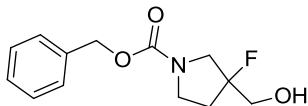
До охолодженого в льоді розчину бензил-3-метилепіролідін-1-карбоксилату (31,0 г, 143 ммоль) в дихлорметані (800 мл) додавали по краплях тригідрофторид триетиламіну (57,51 г, 356,7 ммоль). Реакційну суміш підтримували при 0 °С протягом 30 хв, після чого додавали порціями N-бромсукцинімід (38,09 г, 214,0 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до 15 °С. Через 1 г додавали 0,5 М водний розчин гідроксиду натрію (200 мл), і одержаний в результаті розчин екстрагували етилацетатом (1 л). Органічний екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (12 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали продукт у вигляді масла (36,3 г, 80,5 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 – 7.36 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.60 – 3.88 (m, 2H), 3.53 – 3.55 (m, 4H), 2.07 – 2.30 (m, 2H).

Стадія 3: Синтез бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату



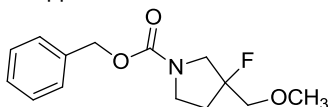
Розчин бензил-3-(бромметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату (1,0 г, 3,2 ммоль), йодиду натрію (237 мг, 1,58 ммоль) і ацетату калію (931 мг, 9,49 ммоль) в N, N-диметилформаміді (8 мл) нагрівали при 120 °С протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату (850 мг, вихід 91 %, неочищений). МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 318,1$ .

Стадія 4: Синтез бензил-3-фтор-3-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату



До розчину бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату (0,50 г, 1,7 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали карбонат калію (468 мг, 3,38 ммоль) при кімнатній температурі. Через 3 г реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді масла (420 мг, вихід 98 %, неочищений). МС (ІЕР)  $[\text{M}]^+ = 254,2$ .

Стадія 5: Синтез бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату



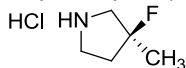
До охолодженого в льоді розчину бензил-3-фтор-3-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (7,0 г, 26 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали гідрид натрію (1,16 г, 29,0 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі). Через 45 хв додавали по краплях йодметан (6,14 г, 43,3 ммоль), і розчин підтримували при 0 °С. Через 1 г надлишок основи гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (16 %→20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (4,9 г, 66 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Стадія 6: Синтез гідрохлориду 3-фтор-3-(метоксиметил)піролідину

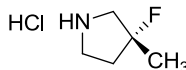
Суспензію бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (4,9 г, 18 ммоль) і паладію на вуглєці (500 мг, 10 мас. %) в метанолі (100 мл) перемішували при кімнатній температурі при 1 атмосфері водню. Через 1 г реакційну суміш фільтрували через целіт®, і фільтрат підкисляли 4 М хлоридом водню в етилацетаті (0,7 мл). Через 30 хв фільтрат

концентрували з одержанням гідрохлориду 3-фтор-3-(метоксиметил)піролідину (3,0 г, 97 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

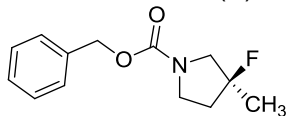
Гідрохлорид (S)-3-фтор-3-метилпіролідину



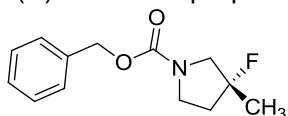
5 Гідрохлорид (R)-3-фтор-3-метилпіролідину



Стадія 1: Синтез (S)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату



і (R)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату



10

Суспензію бензил-3-(бромметил)-3-фторпіролідін-1-карбоксилату (55,0 г, 174 ммоль) в диметилсульфоксиді (550 мл) і боргідриду натрію (26,33 г, 695,8 ммоль) нагрівали при 80 °C протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (200 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 × 300 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (11 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали рацемічний продукт (35 г). Енантіомери (25 г) розділяли хіральною надкритичною рідинною хроматографією (прилад: Thar 35; колонка: OJ 250 мм x 50 мм, 10 мкм; рухлива фаза - A: надкритичний CO<sub>2</sub> B: етанол, A: B=90:10 при 180 мл/хв; температура колонки: 38 °C; тиск у форсунці: 100 бар; температура форсунки: 60 °C; температура випарника: 20 °C; температура подстроечного конденсатора: 25 °C; довжина хвилі: 220 нм) з одержанням першого піку елюювання, відповідного (S)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (11 г, 53 % вихід,  $[\alpha]^{20}_D = +21,6$  (з 0,84 г/100 мл, метанол)), і другого піку елюювання, відповідного (R)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (11,5 г, 55,7 % вихід,  $[\alpha]^{20}_D = -20,6$  (с 1,09 г/100 мл, метанол)) у вигляді жовтих масел. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (відношення ротамерів 1:1) 7.36 – 7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.39 – 3.66 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 3H).

15

20

25

Стадія 2: Синтез гідрохлориду (S)-3-фтор-3-метилпіролідину

Суспензію (S)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (9,8 г, 41 ммоль) і паладію на вуглеці (2 г, 10 мас. %) в метанолі (900 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г під тиском водню (50 фунт/кв. дюйм (344,7 кПа)). Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат підкисляли HCl в етилацетаті (25 мл, 4 М). Через 1 г розчин концентрували у вакуумі з одержанням гідрохлориду (S)-3-фтор-3-метилпіролідину (5,5 г, 95,3 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3.57 – 3.66 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.63 (d, J=21.6 Гц, 3H).

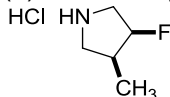
35

Стадія 3: Синтез гідрохлориду (R)-3-фтор-3-метилпіролідину

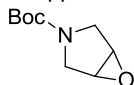
Одержано, наслідуючи метод, описаний для одержання гідрохлориду (S)-3-фтор-3-метилпіролідину, але із заміщенням (R)-бензил-3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоксилату і одержанням нехіральних варіантів. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3.57 – 3.66 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.63 (d, J=21.6 Гц, 3H).

40

(±)-цис-3-фтор-4-метилпіролідін



Стадія 1: Синтез трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату

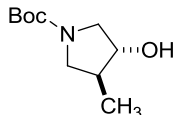


45

До розчину трет-бутил-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату (10,0 г, 59,2 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали мета-хлорпербензойну кислоту (12,2 г, 71,0 ммоль) при кімнатній температурі. Через 16 г надлишок окисника гасили насиченим водним розчином

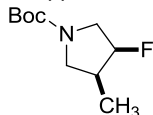
сульфіту натрію (50 мл). Відокремлену органічну речовину промивали 0,5 М водним розчином гідроксиду натрію (3×50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (10 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (6,2 г, 57 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.84 (d, J=12.8 Гц, 1 H), 3.76 (d, J=12.8 Гц, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.30 – 3.35 (m, 2 H), 1.45 (s, 9H).

Стадія 2: Синтез (±)-транс-трет-бутил-3-гідрокси-4-метилпіролідін-1-карбоксилату



До розчину трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (6,2 г, 34 ммоль) і ціаніду міді(I) (3,0 г, 34 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при - 40 °С додавали по краплях метилмагнію бромід (45 мл, 135 ммоль, 3 М в діетиловому ефірі). Одержану в результаті суміш підігрівали до - 20 °С протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (0→25 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали продукт (4,0 г, 59 % вихід) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.03 (d, J=7.2 Гц, 3 H).

Стадія 3: Синтез (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

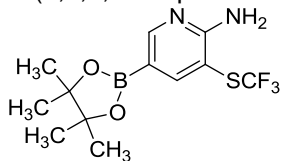


До охолодженого в льоді розчину (±)-транс-трет-бутил-3-гідрокси-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (2,0 г, 9,9 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали трифторид діетилуміносірки (16 г, 99 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури. Через 16 г реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (0→20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (820 мг, 41 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.92 (d, J=53.6 Гц, 1 H), 2.46 – 3.73 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.14 (m, 3 H).

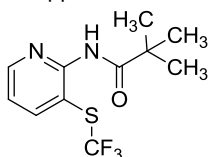
Стадія 4: Синтез (±)-цис-3-фтор-4-метилпіролідину

Розчин (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (0,30 г, 1,5 ммоль) в 4 М хлориді водню в етилацетаті (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту (180 мг), який використовували без додаткового очищення.

5 -(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-((трифторметил)тіо)піридин-2-амін



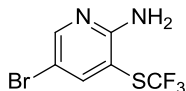
Стадія 1: Синтез N-(3-((трифторметил)тіо)піридин-2-іл)піваламід



До розчину N-(піридин-2-іл)піваламід (3,56 г, 0,020 моль) в безводному тетрагідрофурані (200 мл) додавали н-бутиллітій (20 мл, 50 ммоль, 2,5 М в гексанах) протягом 5 хв при - 78 °С. Реакційну суміш підігрівали до 0 °С протягом 20 хв. Через 2 г реакційну суміш охолоджували до - 40 °С і додавали N-метил-N-феніл-S-(трифторметил)тіогідрохламін (4,14 г, 0,020 моль). Через 1 г реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (40 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3×40 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у

вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали продукт (2,1 г, 38 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 1.38 (s, 6H).

Стадія 2: Синтез 5-бром-3-((трифторметил)тіо)піридин-2-аміну



5

Розчин N-(3-((трифторметил)тіо)піридин-2-іл)піваламід у воді (15 мл) нагрівали при 50 °C. Через 6 г реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали по краплях розчин NBS (1,35 г, 7,6 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл). Через 10 хв реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином сульфату натрію (15 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (25 % етилацетат в петролейному ефірі) одержали продукт (1,1 г, 55 % вихід, 2 стадії).

10

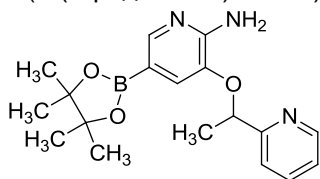
Стадія 3: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-((трифторметил)тіо)піридин-2-аміну

15

До розчину 5-бром-3-((трифторметил)тіо)піридин-2-аміну (1,36 г, 5 ммоль), біс(пінаколато)дибору (1,52 г, 6 ммоль), трициклогексилфосфіну (196 мг, 0,7 ммоль) і ацетату калію (1,2 г, 12,5 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (640 мг, 0,7 ммоль) в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш нагрівали при 110 °C протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-((трифторметил)тіо)піридин-2-аміну (1,4 г, 87,5 % вихід).

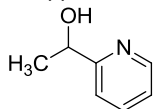
20

3-(1-(Піридин-2-іл)етокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін



25

Стадія 1: Синтез 1-(піридин-2-іл)етанол

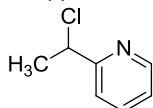


До охолодженого в льоді розчину 1-(піридин-2-іл)етанолу (5,0 г, 41 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали порціями боргідрид натрію (2,34 г, 61,9 ммоль). Через 1 г надлишок боргідриду гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (60 мл), і одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (60 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням безбарвного масла (2,28 г, вихід 45 %, неочищений); РХМС (ІЕР):  $[\text{MH}]^+ = 123,9$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J=4.8$  Гц, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 1.49 (d,  $J=6.4$  Гц, 3H).

30

35

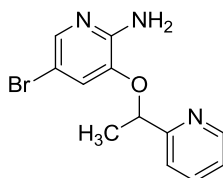
Стадія 2: Синтез 2-(1-хлоретил)піридину



До охолодженого в льоді розчину 1-(піридин-2-іл)етанолу (2,28 г, 18,5 ммоль) в дихлорметані (20 мл) повільно додавали тіонілхлорид (1,48 мл, 20,4 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури протягом 36 г. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 2-(1-хлоретил)піридину (2,5 г, вихід 95 %, неочищений) у вигляді жовтого масла. РХМС (ІЕР):  $[\text{MH}]^+ = 141,7$ .

40

Стадія 3: Синтез 5-бром-3-(1-(піридин-2-іл)етокси)піридин-2-аміну

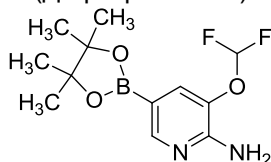


До розчину 2-аміно-5-бромпіридин-3-олу (4,1 г, 22 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) додавали 2-(1-хлоретил)піридин (2,8 г, 20 ммоль) і карбонат цезію (19,3 г, 59,2 ммоль) при кімнатній температурі. Через 12 г реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (25 %→33 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 5-бром-3-(1-(піридин-2-іл)етокси)піридин-2-аміну (1,1 г, 19 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ІЕР):  $[M]^+ = 294,0$ .

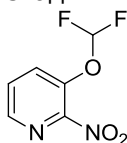
Стадія 4: Синтез 3-(1-(піридин-2-іл)етокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну

Суміш 5-бром-3-(1-(піридин-2-іл)етокси)піридин-2-аміну (0,20 г, 0,68 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (259 мг, 1,02 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипаладію(0) (62 мг, 0,068 ммоль), трициклогексилфосфіну (19 мг, 0,068 ммоль) і ацетату калію (200 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали при 110 °С протягом 3 г в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення.

3-(Дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін

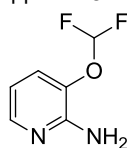


Стадія 1: Синтез 3-(дифторметокси)-2-нітропіридину



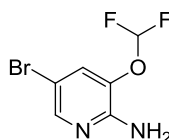
До перемішаного розчину 2-нітропіридин-3-олу (5,0 г, 36 ммоль) і 2,2-дихлор-2-фторацетату натрію (8,16 г, 53,5 ммоль) в N, N-диметилметанаміді (20 мл) і воді (15 мл) повільно додавали карбонат калію (9,86 г, 71,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 105 °С протягом 20 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (150 мл), і розчин екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до сухого стану у вакуумі з одержанням 3-(дифторметокси)-2-нітропіридину (5,0 г, 74 %). Залишок використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.48 (dd,  $J=4.4$ , 1.2 Гц, 1H), 8.18 (dd,  $J=4.4$ , 0.8 Гц, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.45 (t,  $J=72.0$  Гц, 1H).

Стадія 2: Синтез 3-(дифторметокси)піридин-2-аміну



До перемішаного розчину 3-(дифторметокси)-2-нітропіридину (5,0 г, 2,6 ммоль) і хлориду амонію (4,22 г, 78,9 ммоль) в етанолі (40 мл) і воді (30 мл) додавали порошок заліза (7,34 г, 132 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували до сухого стану у вакуумі. Залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3×70 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого стану у вакуумі з одержанням 3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (2,3 г, 55 %). Залишок використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J=4.8$ , 1.6 Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J=8.0$ , 0.8 Гц, 1H), 7.07 (t,  $J=74.0$  Гц, 1H), 6.53 (dd,  $J=8.0$ , 0.8 Гц, 1H), 6.01 (s, 2H).

Стадія 3: Синтез 5-бром-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну

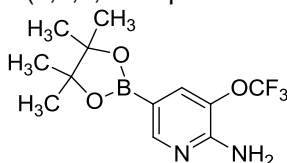


До розчину 3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (2,3 г, 14 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додавали N-бромсукцинімід (2,61 г, 14,6 ммоль) протягом 3 хв при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при тій же температурі ще протягом 20 хв і концентрували до сухого стану у вакуумі. Одержаний в результаті залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до сухого стану у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (20 % етилацетат в гексанах) з одержанням 5-бром-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (3,2 г, 93 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H).

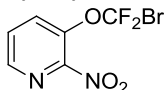
Стадія 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) піридин-2-аміну

До розчину 5-бром-3-(дифторметокси)піридин-2-аміну (3,2 г, 13 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан (3,74 г, 14,7 ммоль), трициклогексилфосфін (525 мг, 1,87 ммоль), ацетат калію (3,28 г, 33,5 ммоль) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (490 мг, 0,53 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 2 хв і нагрівали до 110 °С. Через 16 г реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до сухого стану у вакуумі. В результаті очищення колоночною флеш-хроматографією (25 % етилацетат в гексані) одержали 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін (1,3 г, 34 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 1.25 (s, 12H).

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметокси)піридин-2-амін

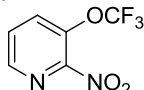


Стадія 1: 3-(бромдифторметокси)-2-нітропіридин



До перемішаного розчину гідриду натрію (856 мг, 21,4 ммоль) в N-метилпіролідіноні (20 мл) додавали розчин 2-нітропіридин-3-олу (2,0 г, 14 ммоль) в N-метилпіролідіноні (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хв з наступним нагріванням при 50 °С ще протягом 30 хв, після чого охолоджували до кімнатної температури. Додавали по краплях CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (4,49 г, 21,4 ммоль). Через 18 г додавали додаткову кількість CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (8,99 г, 42,83 ммоль), і суміш перемішували при 20 °С ще протягом 18 г. Реакційну суміш повільно гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50 мл), соляним розчином (2×50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (15 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням продукту (890 мг, 23 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 – 8.51 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H).

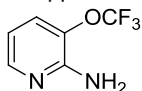
Стадія 2: 2-нітро-3-(трифторметокси)піридин



Розчин 3-(бромдифторметокси)-2-нітропіридину (0,50 г, 1,9 ммоль) в дихлорметані (10 мл) охолоджували до - 78 °С, потім додавали тетрафторборат срібла (796 мг, 4,09 ммоль). Одержану в результаті суміш повільно підігрівали до 20 °С і давали можливість перемішуватися протягом 18 г. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл), і одержану в результаті суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до

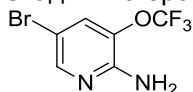
сухого стану у вакуумі. Залишок використовували без додаткового очищення (300 мг, 78 %): РХМС (ІЕР)  $m/z$  209,0  $[M+H]^+$ .

Стадія 3: 3-(трифторметокси)піридин-2-амін



До перемішаного розчину 2-нітро-3-(трифторметокси)піридину (370 мг, 1,8 ммоль) в етанолі (5 мл) додавали водний розчин хлориду амонію (951 мг, 17,8 ммоль, в 10 мл води) і порошок заліза (993 мг, 17,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували до сухого стану у вакуумі. Залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до сухого стану у вакуумі. Продукт використовували без додаткового очищення (250 мг, 79 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 6.35 (br s, 2H).

Стадія 4: 5-бром-3-(трифторметокси)піридин-2-амін



До розчину 3-(трифторметокси)піридин-2-аміну (0,30 г, 1,7 ммоль) в дихлорметані (8 мл) додавали N-бромсукцинімід (450 мг, 2,53 ммоль) при 20 °С. Через 5 хв реакційну суміш концентрували до сухого стану у вакуумі. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (15 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням продукту (220 мг, 51 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.75 – 7.74 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H).

Стадія 5: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметокси)піридин-2-амін

До розчину 5-бром-3-(трифторметокси)піридин-2-аміну (220 мг, 0,856 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан (261 мг, 1,03 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (63 мг, 0,0856 ммоль) і ацетат калію (252 мг, 2,57 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 2 хв і нагрівали до 80 °С протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (15 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням продукту (220 мг, 84 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.46 – 7.45 (m, 1H), 6.86 (br s, 2H), 1.27 (s, 12H).

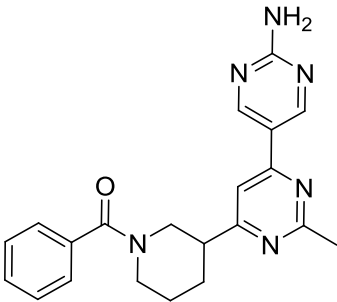
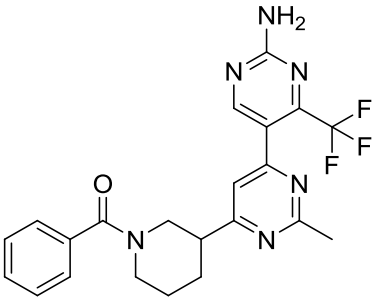
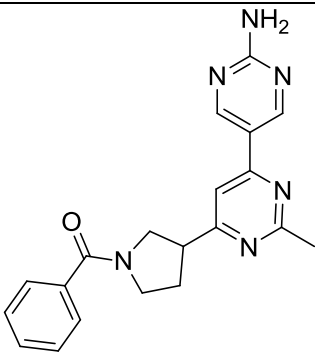
Приклад 2

Сполуки, описані в таблиці 1, були одержані шляхом виконання стадій синтезу, описаних в загальних способах А-АС, як описано вище в прикладі 1, з модифікацією початкових реагентів та/або проміжних сполук і способів, які мають бути відомі фахівцям в цій області техніки у світлі структур кінцевих сполук, з одержанням сполук в таблиці 1. Сполуки, описані в таблиці 1, були протестовані на інгібуючу активність відносно DLK, як описано в прикладі 3.

Таблиця 1

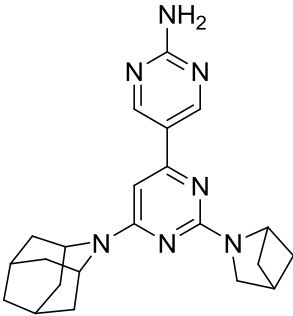
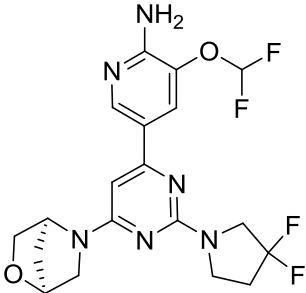
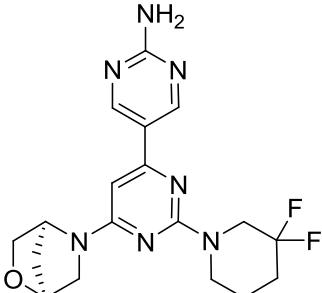
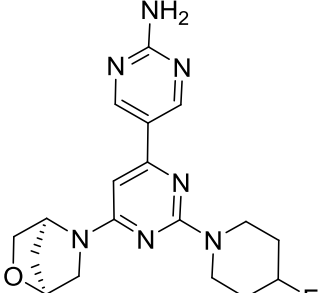
№	DLK $K_i$ (мкМ)	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР	МС $[M]^+$	Спосіб
1	6,43	<p>[3-[6-[2-аміно-4-(трифторметил)піримідин-5-іл]-2-метил-піримідин-4-іл]піролідин-1-іл]-феніл-метанон</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 8.63 (d, $J=21.2$ Гц, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 4.12 – 3.89 (m, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.17 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 3H), 2.41 – 2.04 (m, 2H).	429	H

Таблиця 1

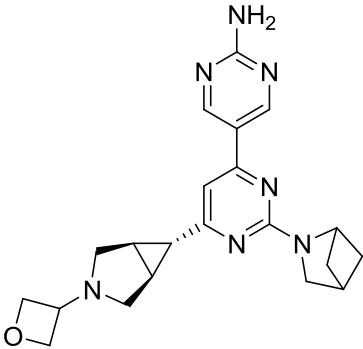
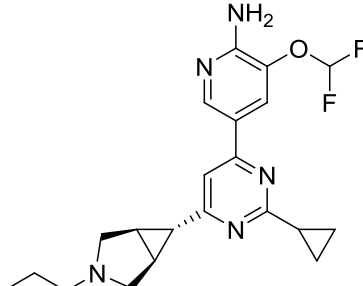
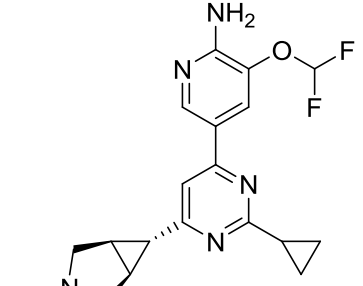
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
2	1,7	 <p>[3-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-метил-піримідин-4-іл]-1-піперидил]-феніл-метанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (s, 2H), 7.79 – 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.12 – 6.91 (m, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 3.76 – 3.53 (m, 1H), 3.19 – 2.80 (m, 3H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.47 (m, 3H).	375	H
3	6,43	 <p>[3-[6-[2-аміно-4-(трифторметил)піримідин-5-іл]-2-метил-піримідин-4-іл]-1-піперидил]-феніл-метанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.65 – 4.37 (m, 1H), 4.08 (q, J=5.3 Гц, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 3H).	443	H
4	1,73	 <p>[3-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-метил-піримідин-4-іл]піролідин-1-іл]-феніл-метанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.00 – 3.43 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.42 – 2.06 (m, 2H).	361	H



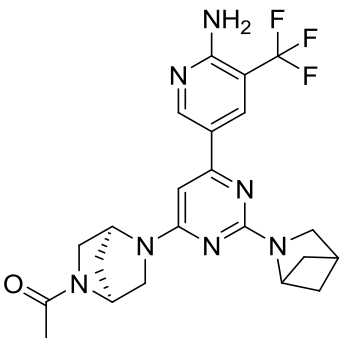
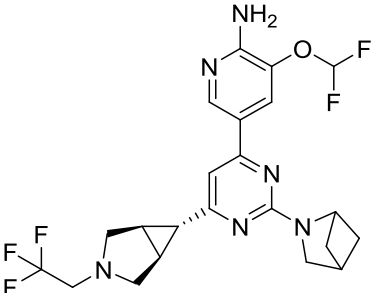
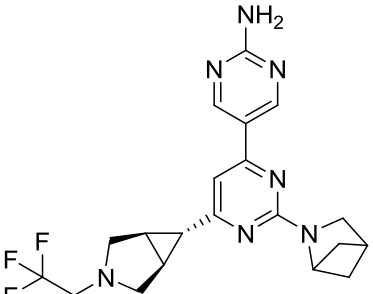
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
5	0,83			390	I
6	0,001	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 3H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.47 (d, J=10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.23 (m, 1H), 2.46 (q, J=7.4, 6.9 Гц, 1H), 1.87 (s, 2H).	441	E
7	0,10	 5-[2-(3,3-дифтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.08 (t, J=12.1 Гц, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.47 (d, J=10.3 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 2H).	390	E
8	0,22	 5-[2-(4-фтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.11 – 4.74 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 3H), 3.45 (d, 1H), 2.00 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.58 (m, 2H).	372	E

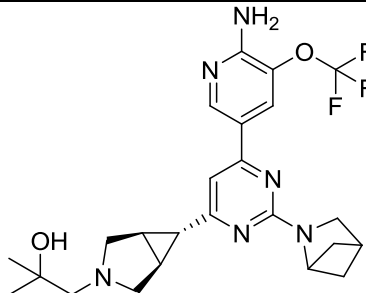
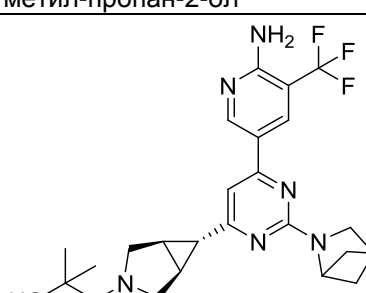
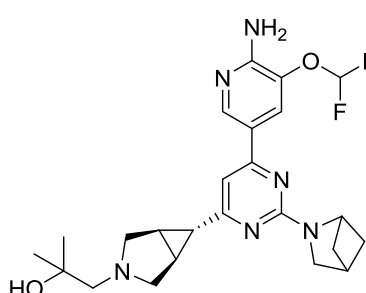
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін			
9	0,11	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 – 4.95 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 4H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	392,2	C
10	0,01	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 5H), 1.85 (t, J=3.2 Гц, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 7H).	416,1	C
11	0,01	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 2.26 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.86 (t, J=3.2 Гц, 1H), 1.00 – 0.97 (m, 4H).	402,1	C

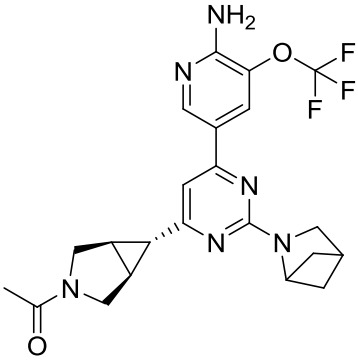
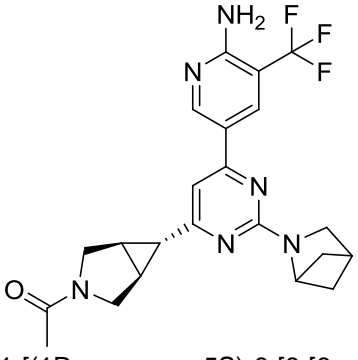
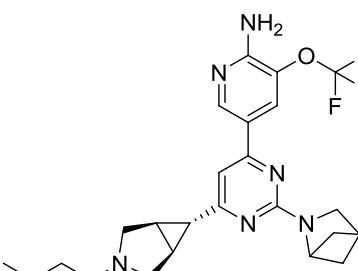
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
12	0,01	 <p>1-[(1S, 4S)-5-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53 – 6.21 (m, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 1H), 4.80 – 4.78 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.23 – 2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 – 1.81 (m, 2H), 1.29 (d, J=2.0 Гц, 2H).	459,9	В
13	0,20	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2,2,2-трифторетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.97 – 4.94 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.28 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.78 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.25 (d, J=2.8 Гц, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).	483,14	С
14	0,43	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2,2,2-трифторетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.83 (br.s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 3.13 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.74 – 2.72 (m, 2H), 2.12 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.30 – 1.29 (m, 2H).	418,1	С

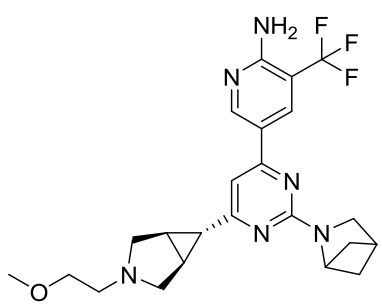
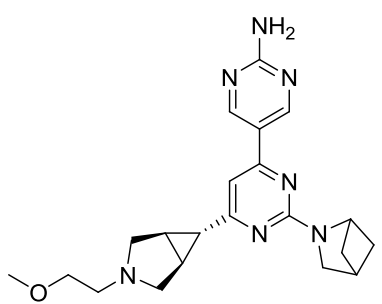
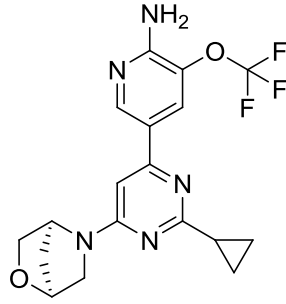
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
15	0,001	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.98 – 1.95 (m, 4H), 1.33 – 1.32 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	491,2	C
16	0,001	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.83 – 4.81 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.16 – 3.14 (m, 2H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 4H), 1.29 (d, J=2.8 Гц, 2H), 1.05 (s, 6H).	475,0	C
17	0,001	 <p>[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.98 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.75 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).	473,17	C

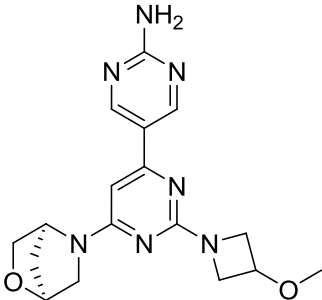
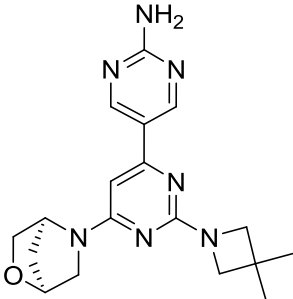
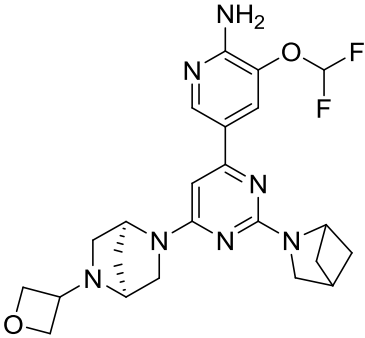
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
18	0,05	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.45 – 3.40 (m, 3H), 2.95 – 2.91 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.96 – 1.93 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H).	460,9	C
19	0,03	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 4H), 1.73 – 1.71 (m, 1H), 1.31 (d, J=4.0 Гц, 2H).	445,0	C
20	0,01	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (d, J=9.6 Гц, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 1.42 – 1.41 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).	477,14	C

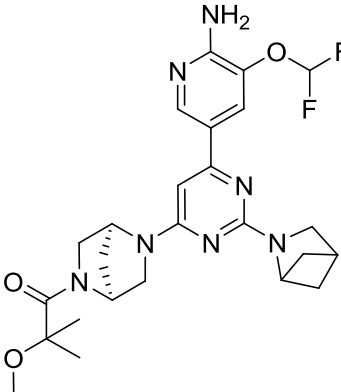
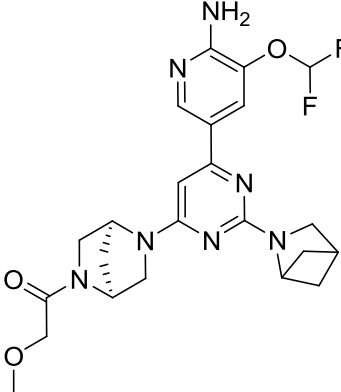
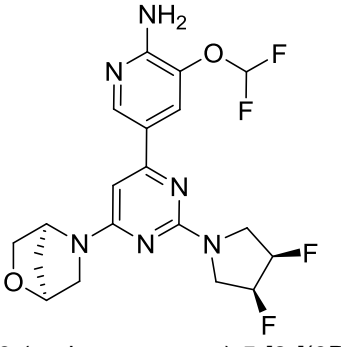
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
21	0,007	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.82 – 4.81 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 8H), 3.36 – 3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.39 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 3H), 1.29 (d, J=2.4 Гц, 1H).	461,0	С
22	0,03	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.96 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 2H), 2.51 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	393,9	С
23	0,02	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.52 (br.s, 1H), 5.08 (br.s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.86 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.78 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.52 (d, J=10.0 Гц, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.08 – 1.05 (m, 2H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).	394,19	А

Таблиця 1

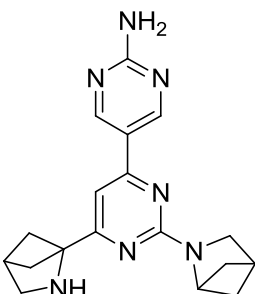
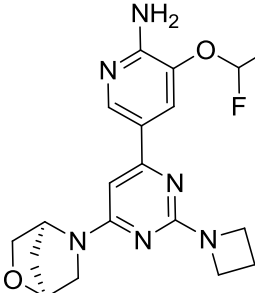
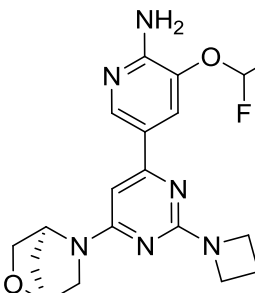
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
24	1,61	 <p>5-[2-(3-метоксiazетидин-1-іл)-6-[[1S, 4S]-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.43 (d, J=10.4, 2.5 Гц, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.89 (s, 2H).	355	Е
25	1,09	 <p>5-[2-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-[[1S, 4S]-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.87 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J=7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.43 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.26 (s, 5H).	353	Е
26	0,01	 <p>5-(5-((1R, 5S, 6S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-1-ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)-3-фтор-1Н-піроло[2,3-b]піридин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.92 (t, J=72.0 Гц, 1H), 6.24 (br.s, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 3H), 4.79 – 4.74 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 2H).	472,0	В

Таблиця 1

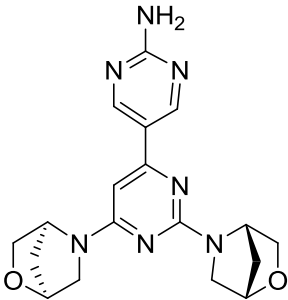
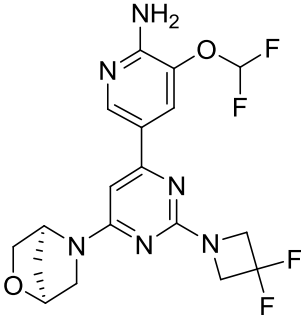
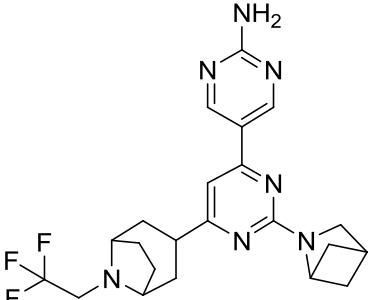
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
27	0,001	 <p>1-[(1S, 4S)-5-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-метокси-2-метил-пропан-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.30 (br.s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 – 3.42 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 3H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 8H).	516,0	В
28	0,001	 <p>[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-метокси-етанол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.16 (br.s, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.92 – 3.91 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 5H), 3.30 – 3.24 (m, 5H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H).	488,0	В
29	0,005	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R, 4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.96 (m, 1H), 6.66 – 6.12 (m, 3H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J=7.2, 1.6 Гц, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 3H), 3.47 (d, J=10.4, 1.4 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H).	441	Е



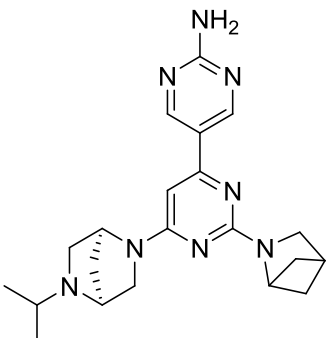
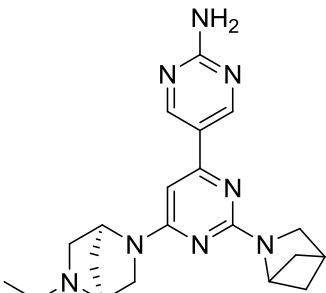
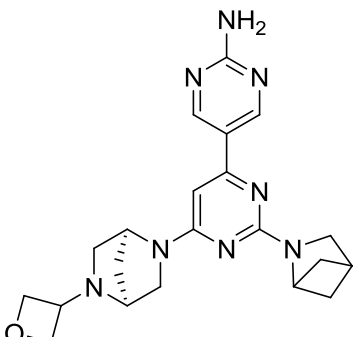
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
30	0,81	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 3H), 2.76 (t, J=2.8 Гц, 1H), 2.01 (d, J=16.4 Гц, 4H), 1.47 (dd, J=3.9, 1.7 Гц, 2H), 1.36 (dd, J=4.3, 1.7 Гц, 2H), 1.24 (s, 1H).	336	С
31	0,03	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 – 6.93 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.77 (d, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.44 (d, J=10.0 Гц, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.85 (s, 2H).	391	Е
32	0,02	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторазетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 – 6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.58 – 5.33 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.00 (d, J=11.1, 3.2 Гц, 1H), 3.78 (d, J=7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.45 (d, J=10.4 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H).	409	Е

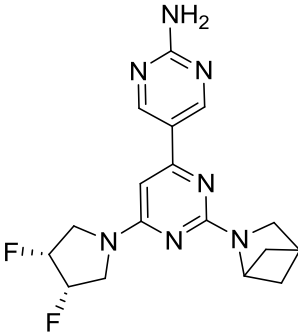
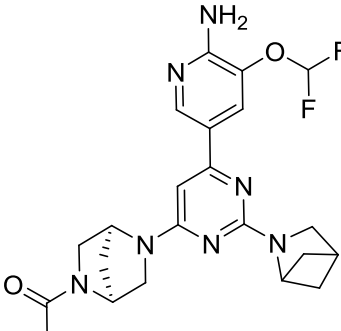
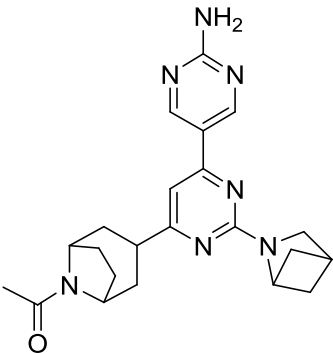
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
33	1,07	 <p>5-[2,6-біс[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.67 (dd, J=7.3, 5.9 Гц, 2H), 3.45 (td, J=8.6, 7.4, 4.3 Гц, 3H), 3.33 (d, J=8.9 Гц, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 4H).	368	Е
34	0,024	 <p>5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін</p>		427	Е
35	0,17	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[8-(2,2,2-трифторетил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (q, J=10.2 Гц, 3H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 6H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.35 (dd, J=4.3, 1.7 Гц, 2H).	446	С

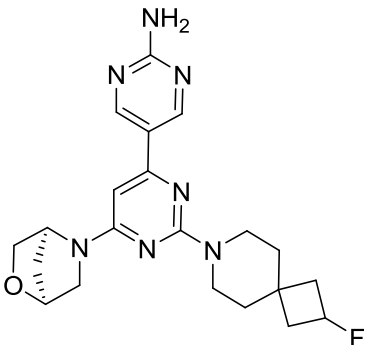
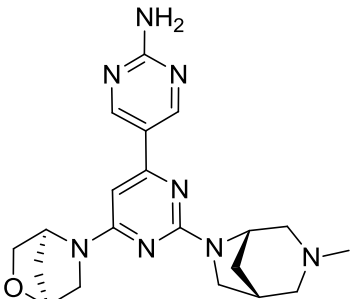
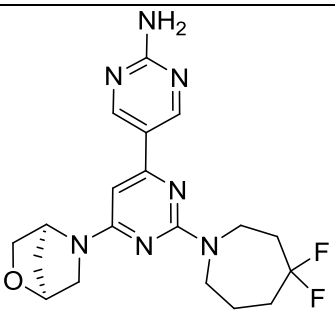
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
36	0,22	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-ізопропіл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.85 (s, 2H), 6.07 (br.s, 1H), 4.87 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.54 (br.s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 3.11 – 3.08 (m, 1H), 2.89 – 2.88 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 4H), 1.38 (d, J=4.0 Гц, 2H), 1.06 (dd, J=6.0, 15.2 Гц, 6H).	393,22	В
37	0,22	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.86 (s, 2H), 6.11 (br.s, 1H), 4.88 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 4H), 1.41 – 1.40 (m, 2H), 1.10 (t, J=3.2 Гц, 3H).	379,23	В
38	0,29	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-(оксетан-3-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (d, J=6.4 Гц, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 4.83 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.56 (t, J=6.8 Гц, 2H), 4.35 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.28 (t, J=6.4 Гц, 1H), 3.90 – 3.88 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.68 – 2.66 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.32 – 1.15 (m, 2H).	407,2	В

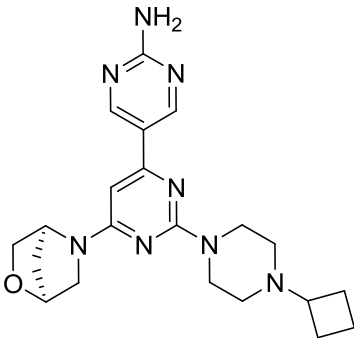
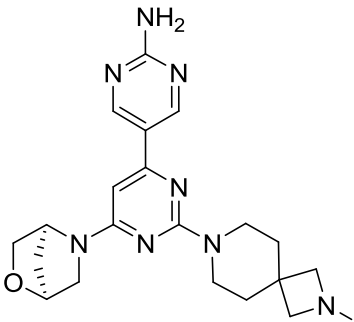
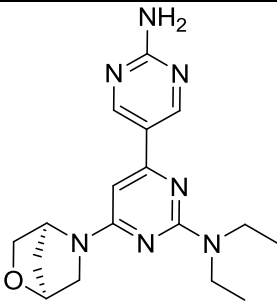
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
39	0,07	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(3S, 4R)-3,4-дифторпіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.49 – 5.34 (m, 2H), 4.85 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 2H).	359,8	В
40	0,004	 <p>1-[(1S, 4S)-5-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.17 (br.s, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 2H), 3.56 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.88 (d, J=3.2 Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.87 – 1.84 (m, 2H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).	457,9	В
41	0,28	 <p>1-[3-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.89 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.70 (m, 7H), 1.34 (dd, J=4.4, 1.8 Гц, 2H).	406	С

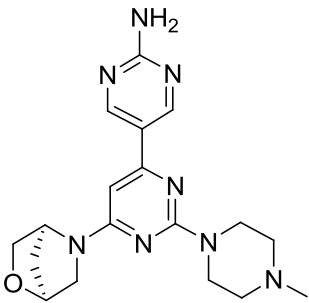
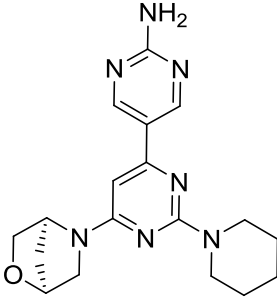
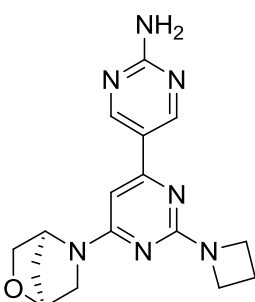
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
42	0,17	 <p>5-[2-(2-фтор-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.91 – 5.77 (m, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 3.77 (d, J=7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.45 (dd, J=10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.18 (t, J=12.1 Гц, 2H), 2.43 (d, J=7.2 Гц, 1H), 2.37 (d, J=7.4 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 2H).	412	Е
43	1,61	 <p>5-[2-[(1R, 5S)-3-метил-3,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-6-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 3.14 – 2.98 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.13 (d, J=3.4 Гц, 3H), 1.96 (d, J=10.5 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.53 (d, J=10.6 Гц, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 8.89 (d, J=10.6 Гц, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 1H), 3.77 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 3H).	395	Е
44	0,07	 <p>5-[2-(4,4-дифторазепан-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 5H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.46 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 2.31	404	Е

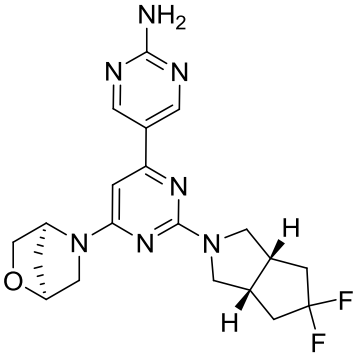
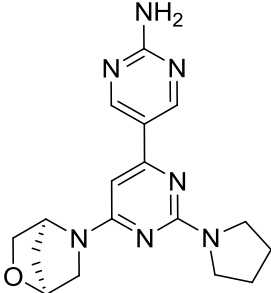
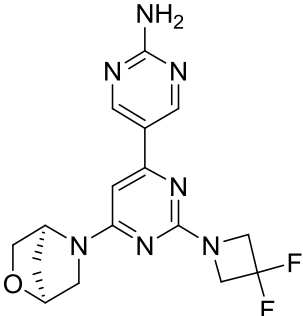
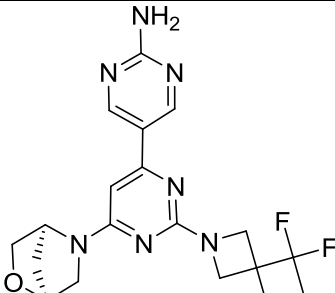
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	– 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 4H).		
45	1,75	 <p>5-[2-(4-циклобутилпіперазин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J=7.5, 1.4 Гц, 1H), 3.71 (t, J=4.9 Гц, 4H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.27 (t, J=5.0 Гц, 4H), 1.97 (qd, J=7.2, 3.1 Гц, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 2H).	409	Е
46	1,61	 <p>5-[2-(2-метил-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J=7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.43 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.71 (t, J=5.3 Гц, 4H).	409	Е
47	0,07	 <p>4-(2-амінопіримідин-5-іл)-N,N-діетил-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J=7.2, 1.6 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 3.45 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 1.87 (t, 2H), 1.14 (t, 6H).	342	Е

Таблиця 1

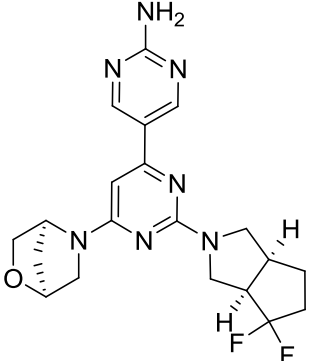
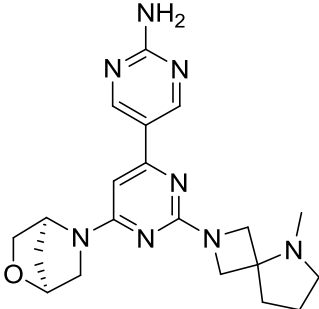
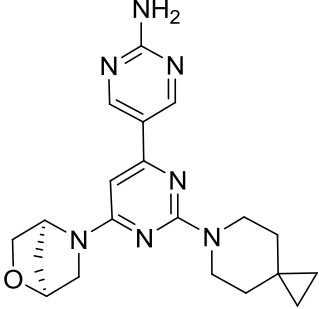
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
48	1,61	 <p>5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.45 (d, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.34 (t, J=5.0 Гц, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H).	369	Е
49	0,54	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(1-піперидил)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 5H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 4H).	354	Е
50	0,41	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.77 (dd, J=7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.43 (dd, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J=7.5 Гц, 2H), 1.85 (s, 2H).	326	Е

Таблиця 1

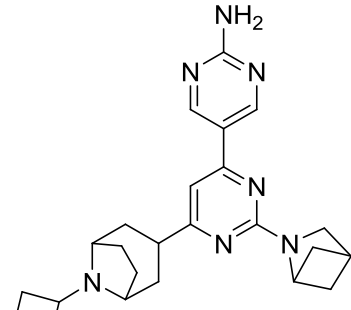
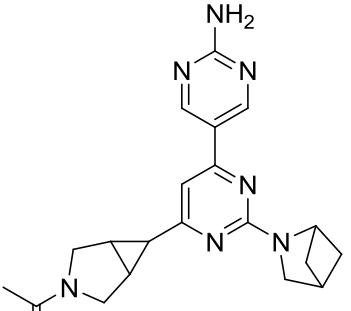
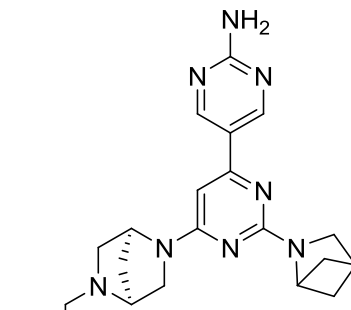
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
51	0,20	 <p>5-[2-[(3aS, 6aR)-5,5-дифтор-1,3,3а,4,6,6а-гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 3H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 3H), 2.89 (q, J=9.3, 8.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).	416	Е
52	0,086	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піролідин-1-іл-піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J=7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 5H), 1.96 – 1.79 (m, 6H).	340	Е
53	0,27	 <p>5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (t, J=12.6 Гц, 4H), 3.78 (dd, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.40–3.31 (m, 1H), 1.87 (s, 2H).	362	Е
54	0,16		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.19 (d, J=9.3, 3.2 Гц, 2H), 3.94 (d, J=9.2, 2.8 Гц, 2H), 3.77 (d, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d,	402	Е



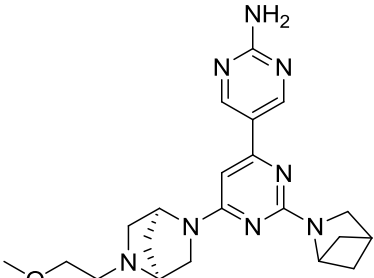
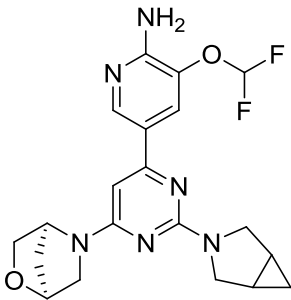
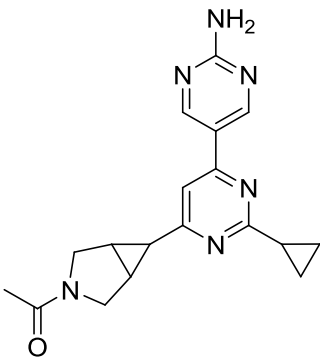
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		5-[2-(7,7-дифтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	J=7.4 Гц, 1H), 3.44 (d, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).		
55	0,13	 <p>5-[2-[(3aR, 6aS)-4,4-дифтор-1,3,3a, 5,6,6a-гексагідроциклопента [с]пірол-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.84 – 3.58 (m, 5H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.68– 1.57 (m, 1H).	416	Е
56	1,61	 <p>5-[2-(5-метил-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.08 (d, J=9.0, 3.2 Гц, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.43 (d, J=10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.17 (d, J=5.0 Гц, 1H), 2.62 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H).	395	Е
57	0,12	 <p>5-[2-(6-азаспіро[2.5]октан-6-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 4H), 3.77 (d, J=7.2, 1.4 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.45 (d, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 4H), 0.34 (s, 4H).	380	Е

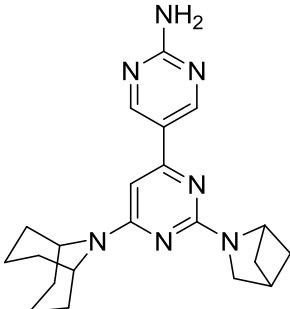
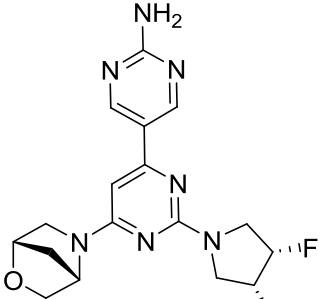
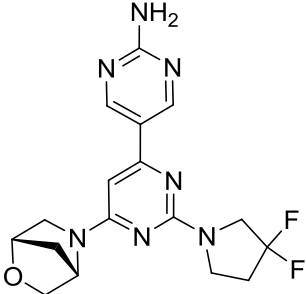
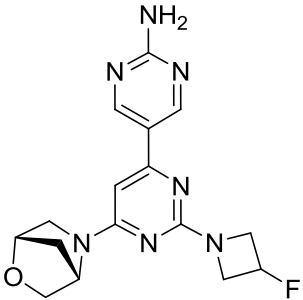
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
58	0,21	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[8-(оксетан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.92 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.58 (t, J=6.2 Гц, 2H), 4.35 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.93 (dd, J=6.8, 3.2 Гц, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.35 (dd, J=4.3, 1.8 Гц, 2H)	420	С
59	0,02	 <p>1-[6-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, J=6.0 Гц, 1H), 3.97 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H).	377,8	С
60	0,01	 <p>1-[(1S, 4S)-2-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.40 – 6.14 (m, 1H), 4.83 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.28 – 3.27 (m, 2H), 3.04 (d, J=7.6 Гц, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.57 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.93 – 1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 2H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 6H).	423,2	В

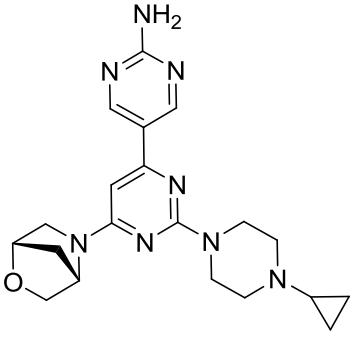
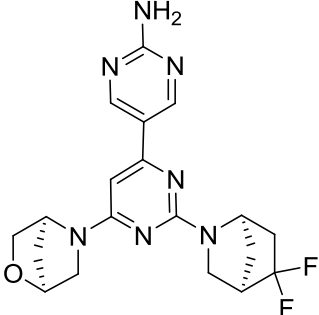
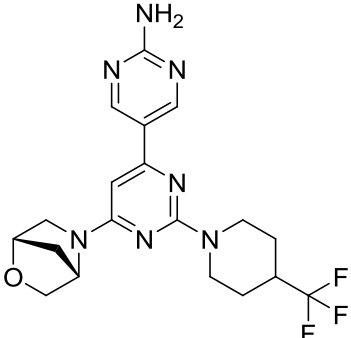
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
61	0,01	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.84 (s, 2H), 6.09 (br.s, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 2H), 4.67 (br.s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 3.48 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.31 (m, 3H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.76 – 2.74 (m, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.42 – 1.38 (m, 2H).	409,2	В
62	0,003	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.17 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.30 (br.s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.64 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 1H), 0.14 – 0.11 (m, 1H).	416,8	А
63	0,53	 <p>1-[6-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.98 (s, 2H), 1.17 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.99 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 2H), 3.56 (dd, J=4.0, 12.4 Гц, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.80 – 1.78 (m, 1H), 1.13 – 1.11 (m, 2H), 1.04 – 1.02 (m, 2H).	336,9	С

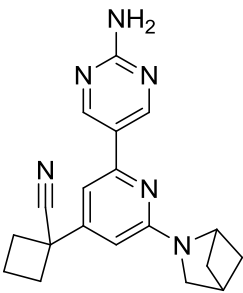
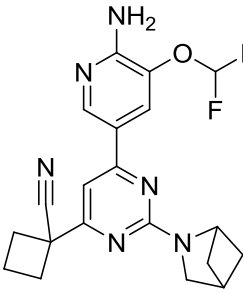
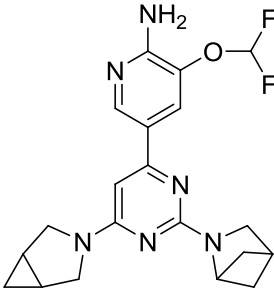
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
64	0,27	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.91 (s, 2H), 6.92 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.80 (d, J=6.9 Гц, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.18 – 1.51 (m, 14H), 1.39 – 1.27 (m, 2H).	378	I
65	0,04	 <p>5-[2-[(3S, 4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.78 (d, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 3H), 3.46 (d, J=10.5, 1.6 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H).	376	E
66	0,03	 <p>5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.91 (t, J=13.5 Гц, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 3H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H).	376	E
67	0,65	 <p>5-[2-(3-фторазетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.45 (d, J=57.9, 6.1, 3.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.77 (d, J=7.3, 1.5 Гц,	395	E

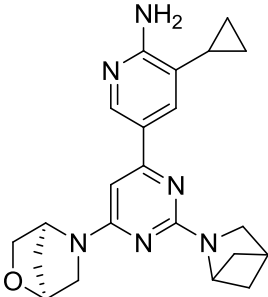
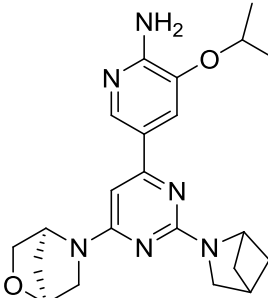
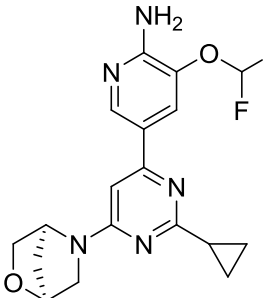
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	<sup>1</sup> H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.86 (s, 2H).		
68	1,61	 <p>5-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J=7.5, 1.7 Гц, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 5H), 3.45 (d, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.56 (t, J=5.0 Гц, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (q, J=3.2, 2.6 Гц, 2H).	395	Е
69	0,11	 <p>5-[2-[(1R, 4R)-5,5-дифтор-2-азабіцкло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (d, J=7.5, 1.7 Гц, 2H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.56 (t, J=8.9 Гц, 1H), 3.50-3.40 (d, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 3H), 3.45 (d, J=9.9, 1.7 Гц, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J=18.5 Гц, 4H).	402	Е
70	0,22	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (d, J=13.2 Гц, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.78 (d, J=7.3, 1.4 Гц, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 3.65 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.46 (d, J=10.5,	422	Е

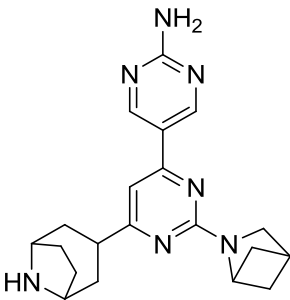
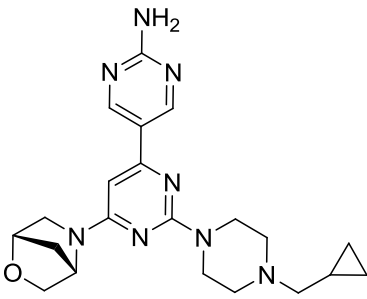
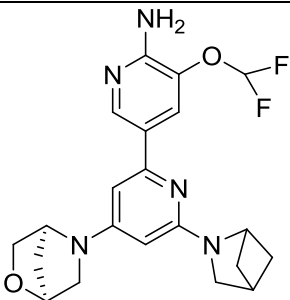
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[4-(трифторметил)-1-піперидил]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	1.4 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.82 (t, J=12.8 Гц, 2H), 1.86 (d, J=11.0 Гц, 4H), 1.45 – 1.28 (m, 2H).		
71	0,09	 <p>1-[2-(2-амінопіримідин-5-іл)-6-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-піридил]циклобутанкарбонітрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.92 (s, 2H), 7.10 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.88 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).	333	G
72	0,04	 <p>1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]циклобутанкарбонітрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t, J=74.0 Гц, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).	399	I
73	0,002	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.73 – 4.68 (m, 1H), 3.62 (br.s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.30 (d, J=10.4 Гц, 2H), 2.75 – 2.73 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.51 – 1.50 (m, 2H), 1.24 – 1.22 (m, 2H), 0.64 – 0.61 (m, 1H), 0.02 – 0.01 (m, 1H).	401,0	A

Таблиця 1

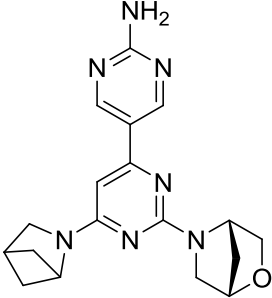
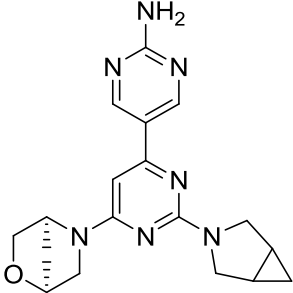
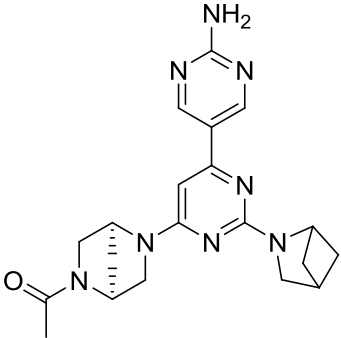
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
74	0,05	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-циклопропіл-піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.96 (d, J=6.8 Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 – 4.94 (m, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 4H), 1.68 – 1.66 (m, 1H), 1.48 – 1.46 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H), 0.69 – 0.67 (m, 2H).	390,9	A
75	0,009	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-ізопропокси-піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (br.s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.80 (d, J=7.2 Гц, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 2H), 3.75 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.63 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.43 – 3.42 (m, 4H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.32 – 1.21 (m, 8H).	409,2	A
76	0,008	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (br.s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.97 – 0.95 (m, 2H). <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (t,	376,1 376,1	A

Таблиця 1

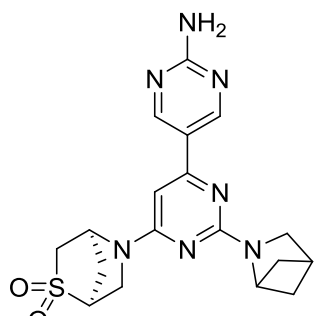
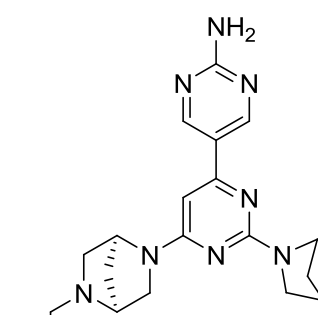
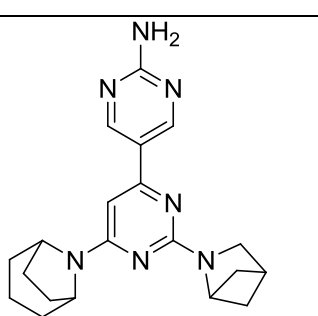
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			J=74.0 Гц, 1H), 6.80 (br.s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.64 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 3H), 0.99 – 0.88 (m, 4H).		
77	0,16	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.94 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.93 (d, J=7.1 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 4H), 1.94 – 1.76 (m, 7H), 1.35 (dd, J=4.4, 1.7 Гц, 2H).	364	C
78	1,61	 <p>5-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.46 (d, J=10.1 Гц, 1H), 3.10-2.52 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 0.96 (s, 1H), 0.55 (d, J=7.5 Гц, 2H), 0.21 (s, 2H), 3.10 – 2.52 (m, 4H).	409	E
79	0,06	 <p>5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 – 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.45 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10	416,1	D



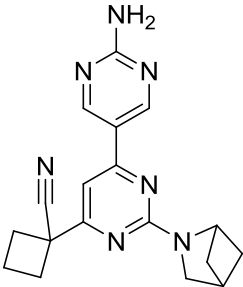
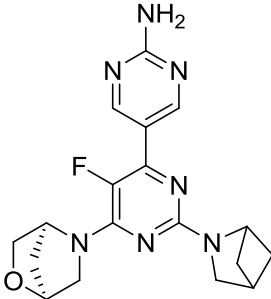
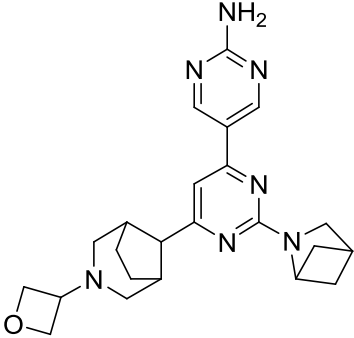
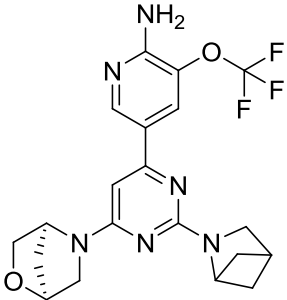
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(d, J=10.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.27 – 1.26 (m, 2H).		
80	0,08	 <p>5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-2-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.38 (br.s, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.78 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.67 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 4H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.33 (d, J=2.8 Гц, 2H).	351,8	В
81	0,038	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.54 – 6.10 (br.s, 1H), 5.08 – 4.96 (br.s, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 2H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.63 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.60 – 1.58 (m, 2H), 0.73 – 0.66 (m, 1H), 0.14 – 0.12 (m, 1H).	352,19	В
82	0,034	 <p>1-[(1S, 4S)-5-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 6.68 – 6.12 (br.s, 1 H), 5.11 – 4.95 (br.s, 1 H), 4.88 – 4.65 (m, 2 H), 3.55 – 3.33 (m, 5 H), 3.28 – 3.23 (m, 1 H), 2.88 (d, J=6.8 Гц, 1 H), 2.02 (s, 2 H), 1.93 (s, 3 H), 1.86 – 1.83 (m, 2 H), 1.31 (s, 2 H).	393,15	В

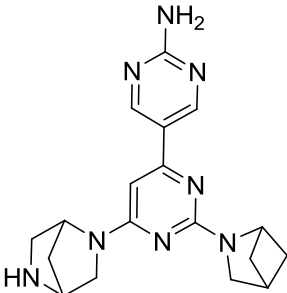
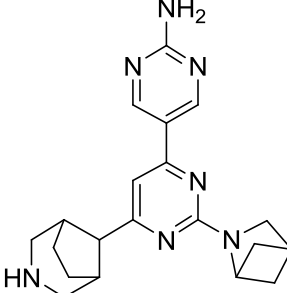
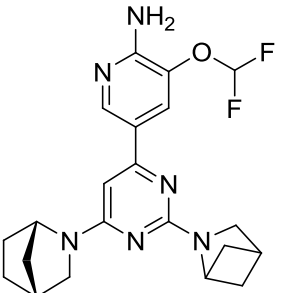
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
83	0,17	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2,2-діоксо-2H-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.91 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.47 (d, J=4.0 Гц, 2H).	399,8	В
84	0,051	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-(2,2,2-трифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.50 – 6.15 (m, 1H), 4.83 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.51 – 3.48 (m, 3H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 3.08 – 3.05 (m, 1H), 2.89 – 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 – 1.32 (m, 2H).	433,1	А
85	0,05	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.87 (s, 2 H), 6.94 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.78 – 4.76 (m, 1 H), 4.54 (br.s, 2 H), 2.84 – 2.83 (m, 1 H), 2.46 (s, 2 H), 1.88 (s, 4 H), 1.75 – 1.67 (m, 5 H), 1.42 – 1.27 (m, 5 H).	363,9	А

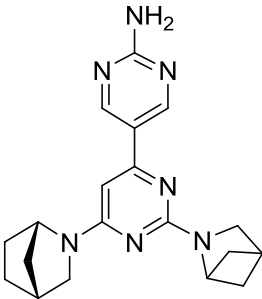
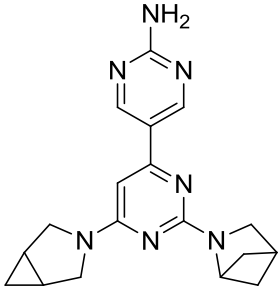
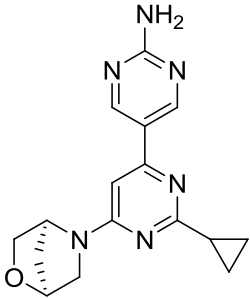
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
86	0,21	 <p>1-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]циклобутанкарбонітрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.01 (s, 2H), 7.21 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.34 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.33 (m, 2H).	334	I
87	0,21	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-5-фтор-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>		370	B
88	0,41	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.96 (s, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 4.90 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.49 (dt, J=19.6, 6.2 Гц, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.40 – 1.33 (m, 2H).	420	C
89	0,01	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.23 (br.s, 1H), 5.00 (br.s, 1H), 4.82 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.77 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.47 – 3.45	434,9	A

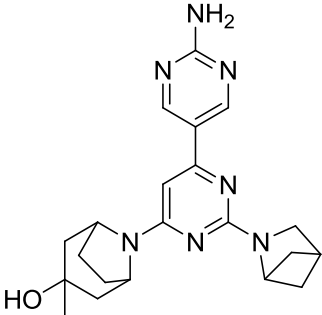
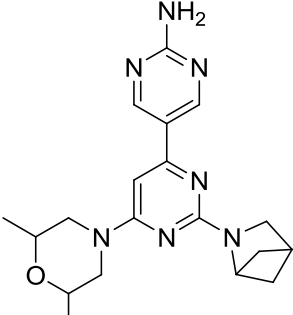
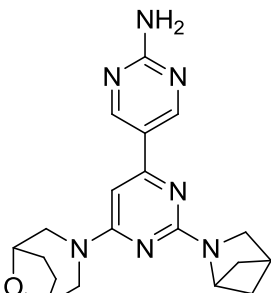
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін	(m, 4H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).		
90	0,13	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.43 – 6.09 (m, 1H), 4.90 – 4.65 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 5H), 2.88 (d, J=8.0 Гц, 2H), 2.79 – 2.76 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 2H).	351,18	В
91	0,1	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.89 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 1.97 (d, J=1.2 Гц, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.35 (dd, J=4.3, 1.8 Гц, 2H).	364	С
92	0,002	 <p>5-[6-[(1R, 4S)-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.38 (br s, 2H), 6.36 – 6.00 (m, 1H), 4.82 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.77 – 4.45 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.88 (dd, J=6.9, 3.1 Гц, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 – 1.44 (m, 5H), 1.41 – 1.26 (m, 3H).	415	Е

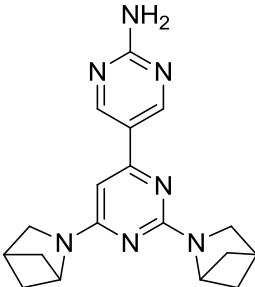
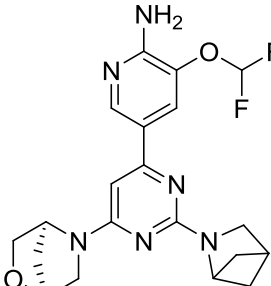
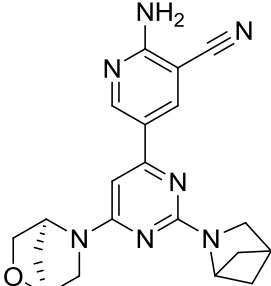
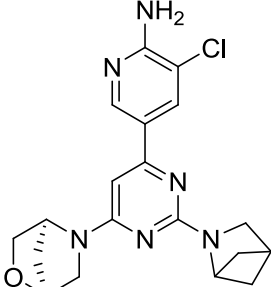
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
93	0,01	 <p>5-[6-[(1R, 4S)-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.88 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.35 – 6.10 (m, 1H), 4.82 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.77 – 4.42 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.37 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.21 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J=1.9 Гц, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.36 (t, J=8.6 Гц, 1H), 1.31 (dd, J=4.3, 1.6 Гц, 2H).	350	Е
94	0,028	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.82 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.74 (br.s, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 4H), 2.88 – 2.87 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.73 – 0.72 (m, 1H), 0.13 – 0.12 (m, 1H).	335,8	А
95	0,68	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.76 (s, 2H), 6.45 (br.s, 1H), 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.68 (m, 1H), 3.43 – 3.42 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.18 – 0.97 (m, 2H), 0.86 – 0.83 (m, 2H).	311,19	А

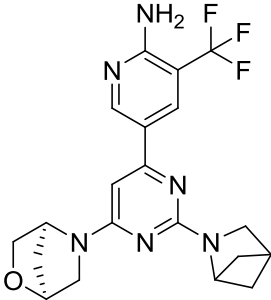
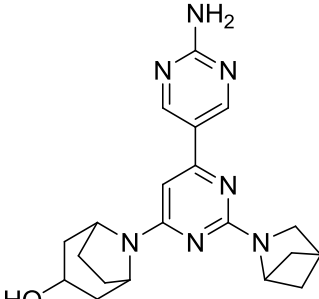
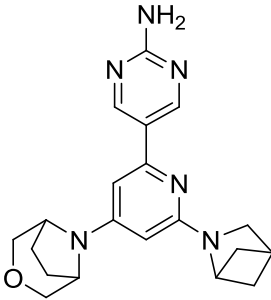
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
96	0,14	 <p>8-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-метил-8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.70 – 4.44 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.70 – 2.69 (m, 2H), 2.25 – 2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 4H), 1.64 – 1.61 (m, 2H), 1.31 – 1.30 (m, 2H), 0.95 (s, 3H).	394,2	А
97	0,32	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.88 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.94 (d, J=7.2 Гц, 1H), 4.21 (d, J=12.8 Гц, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 1.98 (d, J=2.0 Гц, 2H), 1.47 (dd, J=2.0, 4.4 Гц, 2H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 6H).	368,0	А
98	0,101	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(8-окса-3-азабіцкло[3.2.1]октан-3-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.85 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.88 – 4.86 (m, 1H), 4.44 – 4.43 (m, 2H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (dd, J=2.0, 12.8 Гц, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.40 (dd, J=2.0, 4.4 Гц, 2H).	365,9	А

Таблиця 1

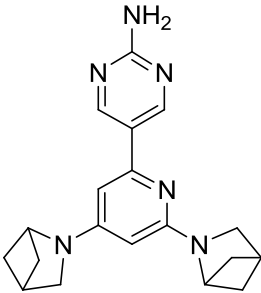
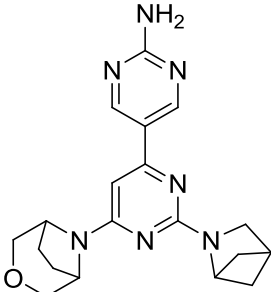
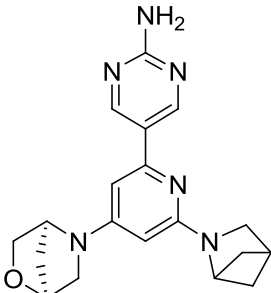
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
99	0,043	 <p>5-[2,6-біс(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 4.84 – 4.82 (m, 2 H), 3.40 (s, 4 H), 2.96 – 2.86 (m, 2 H), 1.95 (d, J=19.6 Гц, 4 H), 1.32 – 1.31 (m, 4 H).	336,1	A
100	0,001	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 5.00 – 4.97 (m, 1H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 2.90 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.32 (s, 2H).	416,9	A
101	0,026	 <p>2-аміно-5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-3-карбонітрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.26 (br.s, 2H), 6.50 (br.s, 1H), 5.04 – 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 4H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.35 – 1.33 (m, 2H).	375,9	A
102	0,024	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-хлорпіридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.30 – 6.20 (m, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 3.77 (d, J=6.0 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H).	385,0	A

Таблиця 1

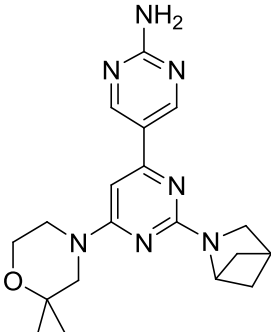
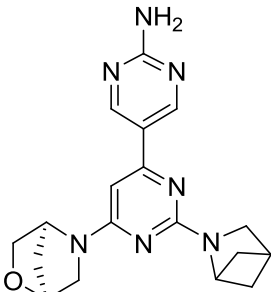
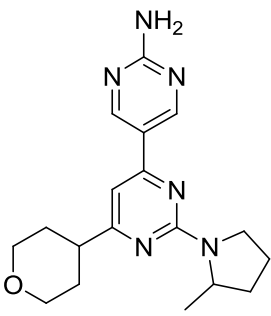
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-хлор-піридин-2-амін	1H), 3.52 – 3.44 (m, 4H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 2H), 1.33 – 1.31 (m, 2H).		
103	0,018	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <sup>d</sup> <sub>6</sub> ) δ 8.76 – 8.75 (m, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 1H), 6.60 – 6.10 (m, 1H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.90 – 4.88 (m, 1H), 4.69 – 4.70 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.35 (s, 2H).	419,0	A
104	0,069	 <p>8-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <sup>d</sup> <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 4H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.26 – 2.25 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 7H), 1.65 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.30 (m, 2H).	380,1	A
105	1,36	 <p>5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-піридил]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.86 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.61 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.81 (d, J=1.7 Гц, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (d, J=10.8 Гц, 2H), 3.44 (d, J=10.9 Гц, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 6H), 1.30 (dd, J=4.3, 1.8 Гц,	365	D



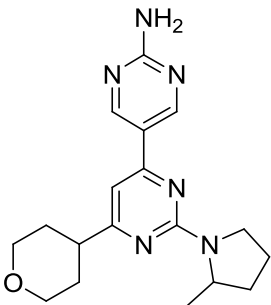
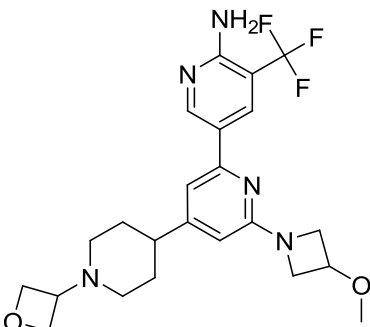
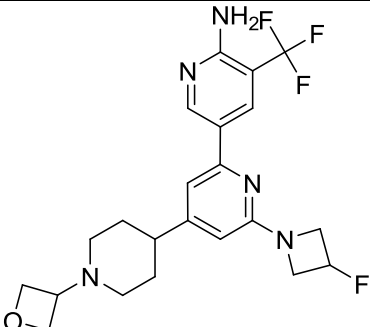
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2H).		
106	0,98	 <p>5-[4,6-біс(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-2-піридил]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.84 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.49 (d, J=1.6 Гц, 1H), 5.67 (d, J=1.6 Гц, 1H), 4.77 (dd, J=5.4, 1.6 Гц, 1H), 4.63 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 1.92 (dd, J=16.5, 1.6 Гц, 4H), 1.35 – 1.25 (m, 4H).	335	D
107	0,13	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-окса-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.82 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 3.62 (d, J=10.8 Гц, 4H), 3.53 (d, J=10.4 Гц, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 6H), 1.32 (dd, J=2.0, 4.4 Гц, 2H).	366,1	A
108	0,32	 <p>5-[6-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.85 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.78 – 4.76 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.75 (dd, J=7.3, 1.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.47 (dd, J=9.7, 1.3 Гц, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (d, J=9.8 Гц, 1H), 2.90 (dt, J=6.2, 2.8 Гц, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.33 – 1.27 (m, 2H).	351	D

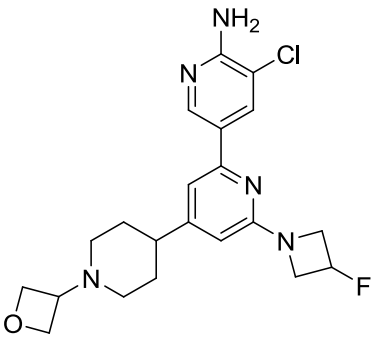
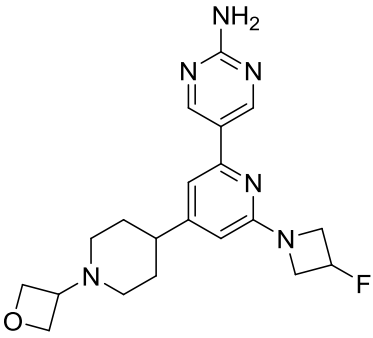
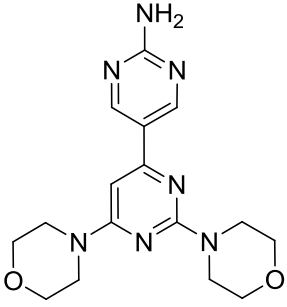
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
109	0,48	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2,2-диметилморфолін-4-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	ЯМР немає	368	С
110	0,02	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.30 – 6.10 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.83 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.34 – 1.29 (m, 2H).	352,1	А
111	0,15	 <p>5-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-6-тетрагідропіран-4-іл-піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.43 (td, J=11.2, 3.4 Гц, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.2 Гц, 3H).	341	С

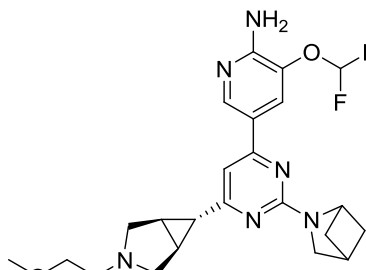
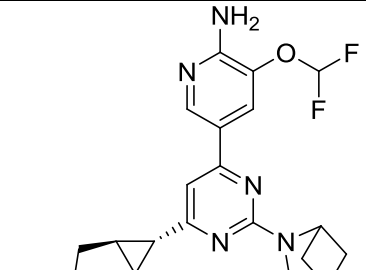
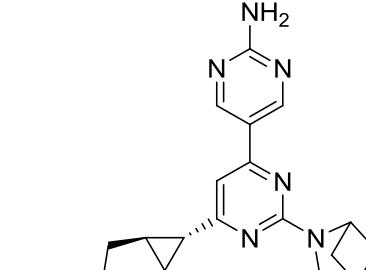
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
112	0,06	 <p>5-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-6-тетрагідропіран-4-іл]-піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (dd, J=6.1, 4.2 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=9.7, 2.3 Гц, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.43 (td, J=11.3, 3.1 Гц, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.3 Гц, 3H).	341	C
113	0,74	 <p>5-[6-(3-метоксiazетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 4H), 4.38 – 4.23 (m, 3H), 3.93 – 3.90 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (d, J=10.8 Гц, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 4H).	464,0	F
114	0,69	 <p>5-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.74 – 4.69 (m, 5H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.00 – 2.98 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 6H).	452,0	F

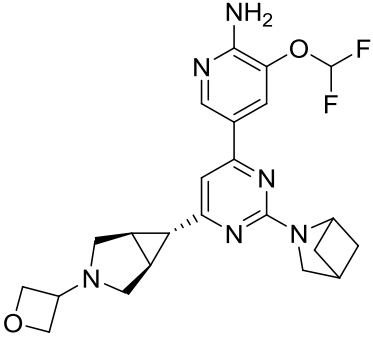
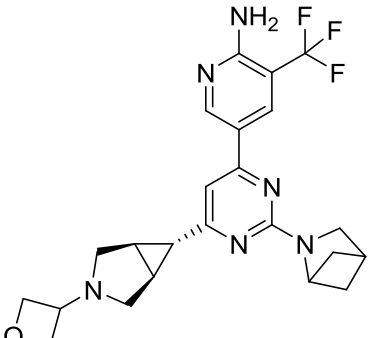
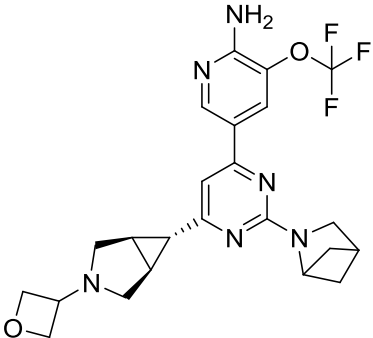
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
115	0,49	 <p>3-хлор-5-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.66 – 5.34 (m, 1H), 4.72 – 4.71 (m, 2H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 2.94 – 2.92 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.78 (m, 4H).	418,15	F
116	1,61	 <p>5-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.86 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.53 – 5.36 (m, 1H), 4.74 – 4.71 (m, 2H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 2.93 (d, J=12.0 Гц, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 4H).	385,16	F
117	0,71	 <p>5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 16H).	344	G

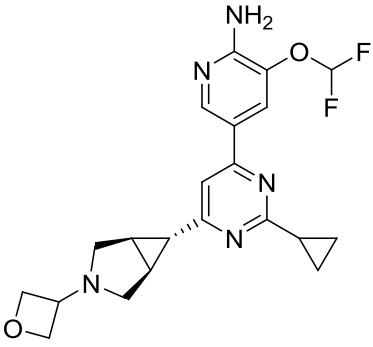
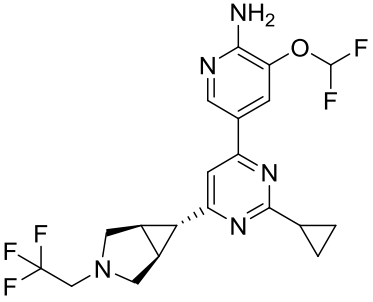
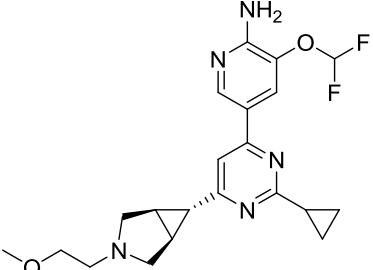
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
118	0,001	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.94 – 2.92 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	459,15	C
119	0,002	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.97 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.60 (d, J=3.6 Гц, 1H), 1.47 (s, 2H).	443,15	C
120	0,01	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.95 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.97 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (d, J=9.2 Гц, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 2.75 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).	408,15	C

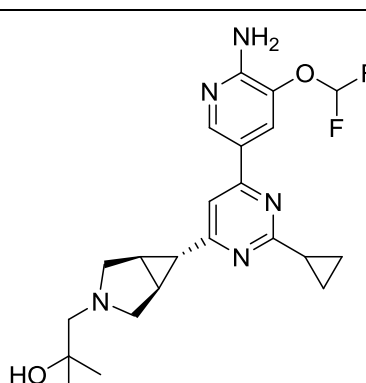
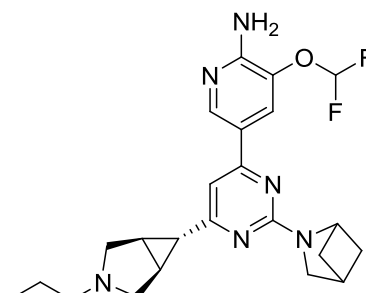
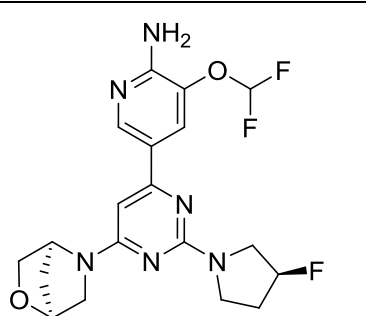
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
121	0,003	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 3H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 4.69 – 4.61 (m, 2H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.34 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H).	457,12	C
122	0,02	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.93 – 2.92 (m, 1H), 2.49 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 2H), 1.45 – 1.43 (m, 2H).	458,9	C
123	0,02	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.57 – 4.54 (m, 2H), 4.46 – 4.43 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.06 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.40 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.05	474,9	C

Таблиця 1

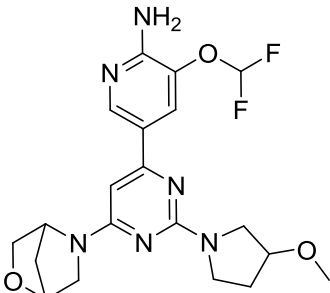
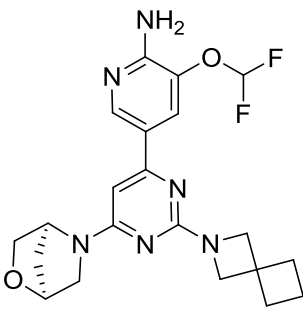
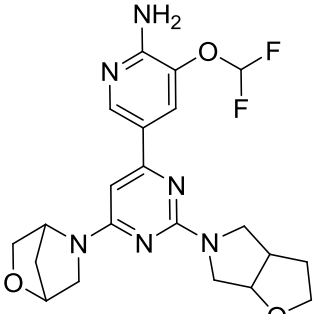
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.33 – 1.32 (m, 2H).		
124	0,02	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1R, 3S)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.12 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.49 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.42 – 2.40 (m, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.97 (m, 2H).	416,1	C
125	0,11	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1R, 3S)-3-(2,2,2-трифторетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.71 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.27 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H).	442,1	C
126	0,003	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1R, 3S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.46 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, J=9.2 Гц, 2H), 2.70 – 2.67 (m, 2H), 2.49 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.17 – 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.11 – 1.18 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m,	418,2	C

Таблиця 1

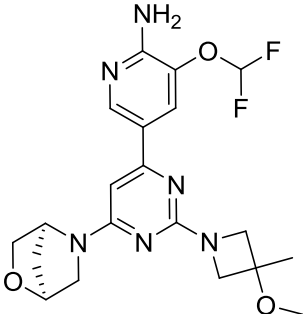
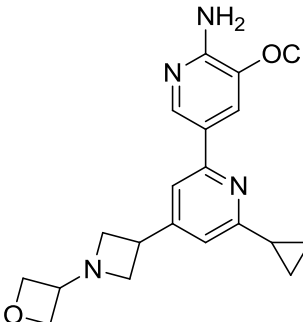
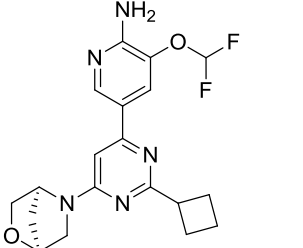
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2H).		
127	0,001	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.30 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.75 (d, J=8.4 Гц, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 – 1.11 (m, 2H), 1.10 – 1.00 (m, 2H).	432,2	C
128	0,008	 <p>1-[(1R, 5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 3H), 3.98 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.57 – 3.55 (m, 3H), 2.95 – 2.94 (m, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.70 – 1.68 (m, 1H), 1.46 – 1.45 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.6 Гц, 3H).	457,15	C
129	0,001	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.51 – 5.30 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.44 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.28 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H).	423	E



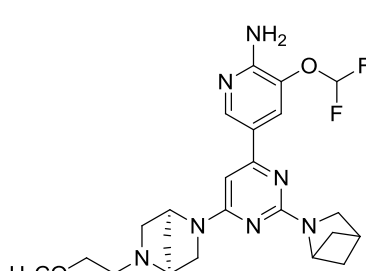
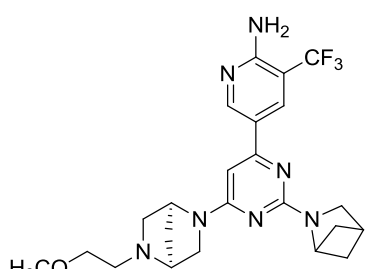
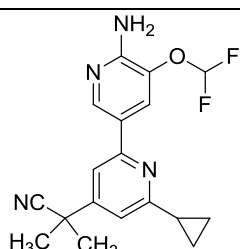
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
130	0,022	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-6-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 4H), 3.46 (d, J=10.1 Гц, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).	435	Е
131	0,01	 <p>5-[2-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.77 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.43 (d, J=10.4 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 4H), 1.91 – 1.71 (m, 4H).	431	Е
132	0,014	 <p>5-[2-(2,3,3a, 4,6,6a-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-6-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (t, J=5.6 Гц, 1H), 3.85 (q, J=7.4 Гц, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J=10.1 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 3H).	447	Е

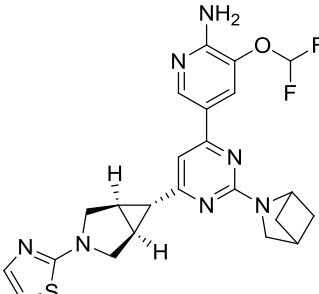
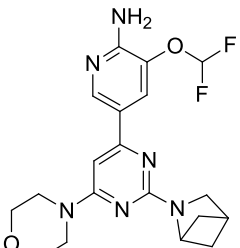
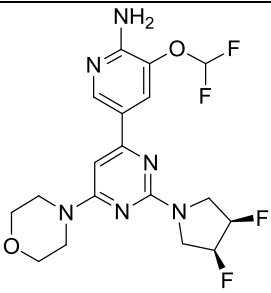
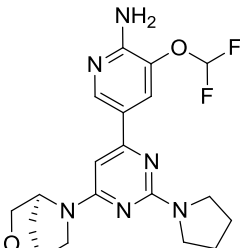
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
133	0,08	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 – 6.94 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 3H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J=10.4 Гц, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.44 (s, 3H).	435	Е
134	0,02	 <p>6-циклопропіл-5'-(дифторметокси)-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)-[2,3'-бипіридин]-6'-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J=74.0 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 4H)		Ј
135	0,00581	 <p>5-[2-циклобутил-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.70 (brs, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 3.83 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 4H).	390,1	В

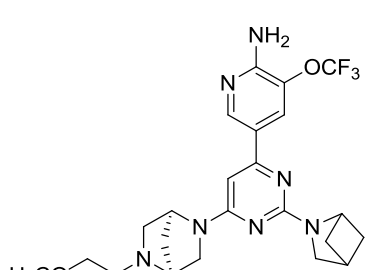
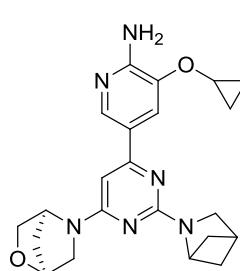
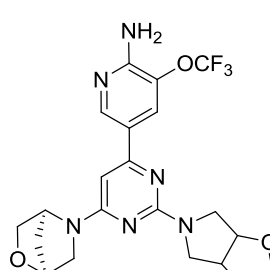
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
136	0,00051	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.16 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.38 – 6.10 (m, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 3H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.61 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 2H).	474,2	В
137	0,012	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.48 – 6.20 (m, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 4H), 2.92 – 2.89 (m, 2H), 2.65 – 2.64 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 2H).	476,2	В
138	0,0986	 <p>2-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]-2-метил-пропаннітрил; мурашина кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 5.52 (br s, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).	345,1	Х

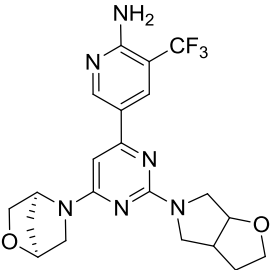
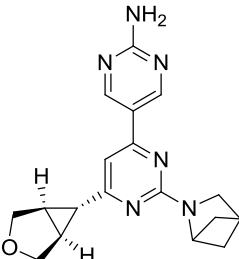
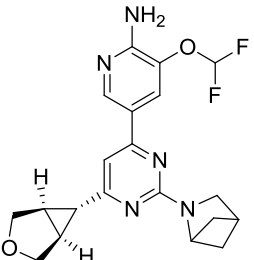
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
139	0,0163	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 5R)-3-тіазол-2-іл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 5H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.96 – 2.95 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.60 (s, 1H).	484,1	C
140	0,00498	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-морфоліно-піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 – 6.94 (m, 1H), 6.71 – 6.42 (m, 3H), 4.98 – 4.71 (m, 1H), 3.83 – 3.55 (m, 7H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.42 – 1.22 (m, 2H).	405	E
141	0,00299	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпіролідін-1-іл]-6-морфоліно-піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 – 6.93 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.52 – 5.39 (m, 1H), 5.40 – 5.23 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 9H).	429	E
142	0,00322	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піролідін-1-іл-піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 – 6.95 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.07 – 4.87 (m, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 5H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 1.99	405,2	E

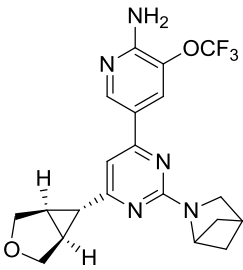
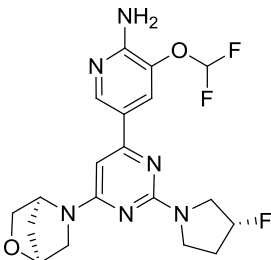
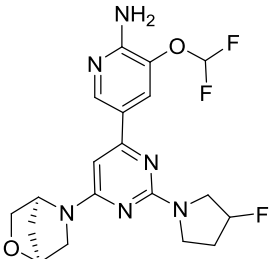
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			– 1.74 (m, 6H).		
143	0,0139	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.94 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.46 (m, 2H).	492,0	В
144	0,0167	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(циклопропокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 4H), 1.43 – 1.42 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 4H).	407,2	А
145	0,180	 <p>5-[2-(цис-2,3,3а, 4,6,6а-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (d, J=2.7 Гц, 1H), 4.49 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J=10.4 Гц, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.93	465	Е

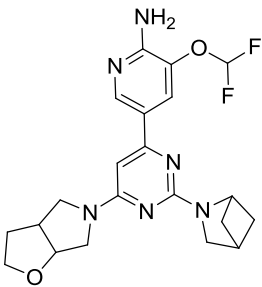
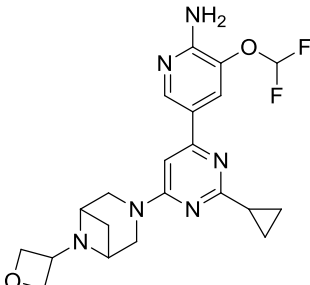
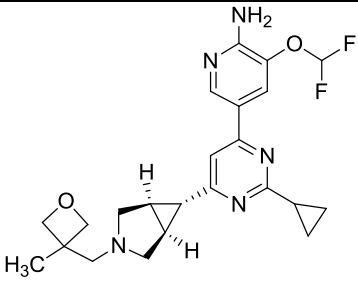
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			– 1.73 (m, 3H).		
146	0,137	 <p>5-[2-(цис-2,3,3а, 4,6,6а-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.50 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (d, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.16 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.74 (m, 3H).	449	Е
147	0,106	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.95 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.02 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.84 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.87 – 1.86 (m, 1H), 1.47 – 1.46 (m, 2H).	337,1	С
148	0,0148	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (t, J=48.4 Гц, 1H), 4.97 (s, 3H), 4.02 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.85 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.88 – 1.86 (m, 1H), 1.47 – 1.46 (m, 2H).	402,3	С

Таблиця 1

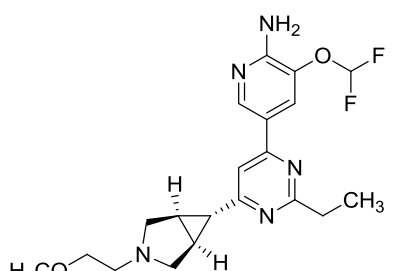
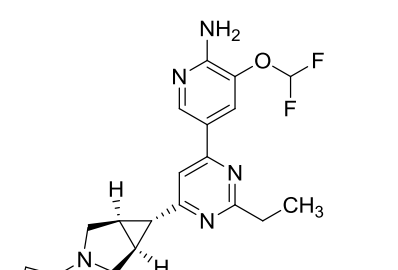
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
149	0,0665	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 5S)-3-оксабіцкло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.98 – 4.96 (m, 3H), 4.02 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.84 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.87 (m, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 2H).	420,1	С
150	0,00296	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.94 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.51 – 5.29 (m, 1H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 3.98 – 3.75 (m, 3H), 3.75 – 3.55 (m, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H).	423	Е
151	0,0041	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторпіролідин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.95 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.52 – 5.28 (m, 1H), 5.10 – 4.88 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.28 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H).	423	Е

Таблиця 1

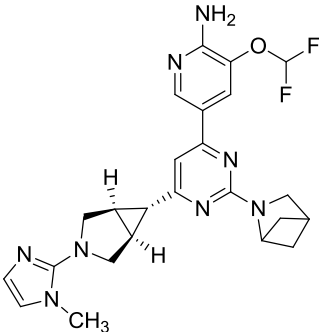
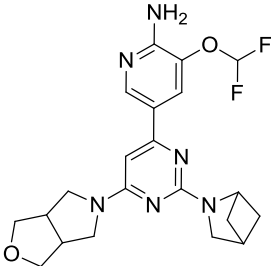
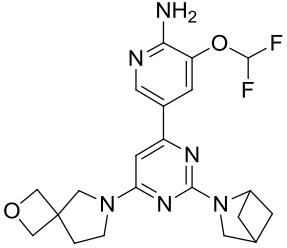
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
152	0,00407	 <p>(±)-5-[6-(цис-2,3,3а, 4,6,6а-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 – 6.97 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J=7.1 Гц, 1H), 4.52 (t, J=5.4 Гц, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 2.98 (t, J=7.9 Гц, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 2H).	431	Е
153	0,025	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[6-(оксетан-3-іл)-3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.03 (d, J=1.9 Гц, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 4.71 (dd, J=5.8, 5.0 Гц, 2H), 4.47 (dd, J=5.8, 5.0 Гц, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.75 (dd, J=14.9, 6.2 Гц, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.59 (d, J=8.9 Гц, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.00 – 0.80 (m, 4H).	431	В
154	0,00685	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 5R)-3-[(3-метилокетан-3-іл)метил]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.03 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.6 Гц, 2H), 4.19 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.94 (d, J=8.8 Гц, 2H),	444	С



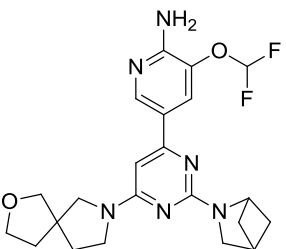
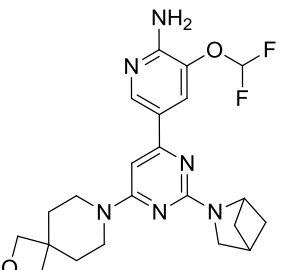
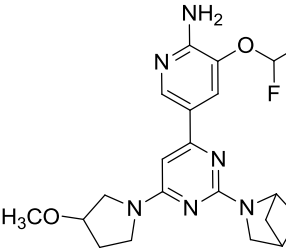
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	2.65 (s, 2H), 2.31 (t, J=2.9 Гц, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 4H).		
155	0,0241	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[3-(2-метоксиетил)-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 2H), 3.40 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (d, J=9.1 Гц, 2H), 2.78 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.62 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.45 (d, J=8.9 Гц, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H).	406	C
156	0,070	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 4.56 (t, J=6.5 Гц, 2H), 4.45 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.09 (d, J=8.9 Гц, 2H), 2.79 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H).	404	C

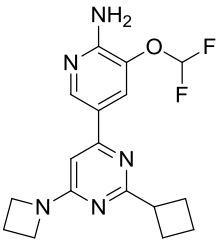
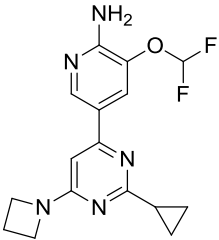
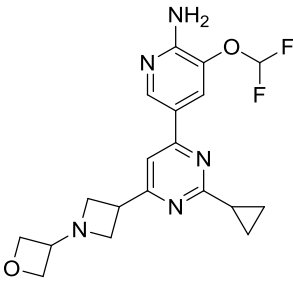
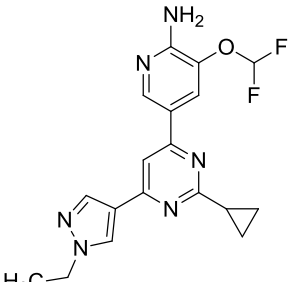
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
157	0,00031	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 5R)-3-(1-метилімідазол-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 – 6.40 (m, 2H), 4.98 (s, 3H), 3.66 (d, J=11.2 Гц, 2H), 3.59 – 3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).	481,2	C
158	0,070	 <p>(±)-5-[6-(цис-1,3,3а, 4,6,6а-гексагідрофуоро[3,4-с]пірол-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 – 6.97 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (dd, J=8.9, 3.3 Гц, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 2H).	431	E
159	0,0023	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 – 8.49 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.53 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.84 – 3.66 (m, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H).	431	E

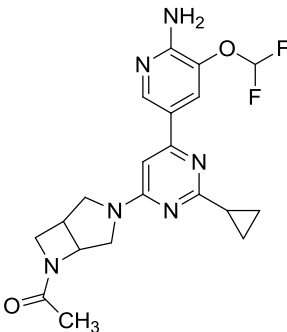
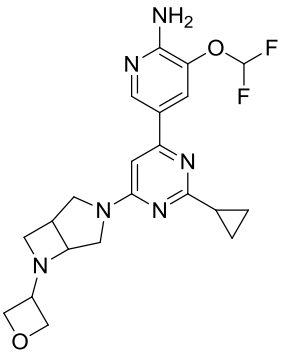
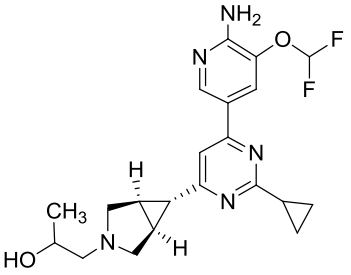
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
160	0,00458	 <p>(±)-5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 – 6.98 (m, 1H), 6.68 – 6.34 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 1H), 3.82 (t, J=7.1 Гц, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.42 (m, 6H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 4H), 1.42 – 1.27 (m, 2H).	445	Е
161	0,00585	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 – 6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.95 – 4.76 (m, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.74 – 3.55 (m, 4H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.44 – 1.25 (m, 2H).	445	Е
162	0,00736	 <p>(±)-5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-метоксипіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.85 (d, J=6.6 Гц, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.69 – 3.50 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H).	419	Е

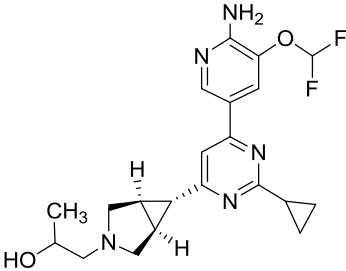
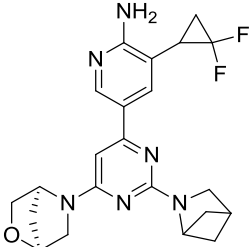
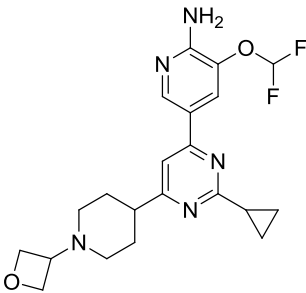
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
163	0,00499	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклобутил-піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.78 – 6.41 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.61 (m, 1H).	348,1	В
164	0,0159	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.14 – 1.12 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	334,1	Н
165	0,212	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.78 – 4.74 (m, 2H), 4.69 – 4.65 (m, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 1.22 – 1.18 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H).	390,0	А
166	0,0462	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(1-етилпіразол-4-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.57 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).	373,1	К

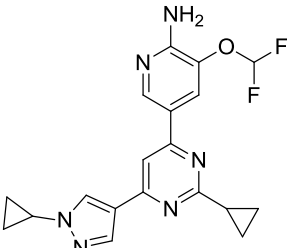
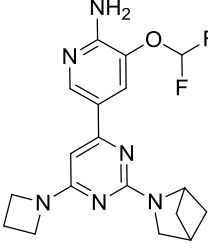
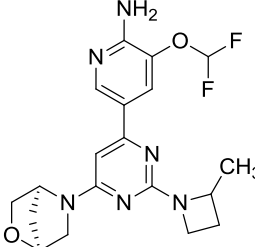
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
167	0,00176	 <p>(±)-1-(3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)етанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 (br s, 2H), 5.07 – 3.68 (m, 5H), 3.50 – 3.05 (m, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (br s, 3H), 1.06 – 0.83 (m, 4H).	417,2	В
168	0,014	 <p>(±)-5-[2-циклопропіл-6-[6-(оксетан-3-іл)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 4.72 (ddd, J=6.8, 6.8, 2.1 Гц, 2H), 4.60 (ddd, J=6.8, 6.8, 2.1 Гц, 2H), 4.18 (dd, J=6.9, 4.3 Гц, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 3.61 (dd, J=11.4, 8.6 Гц, 1H), 3.50 (dd, J=7.2, 7.2 Гц, 1H), 3.32 – 3.06 (m, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 2H).	431,2	В
169	0,00552	 <p>1-[(1S, 5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.66 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.26 (d, J=4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.12 (t, J=8.8 Гц, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.97	3,41, 418	С

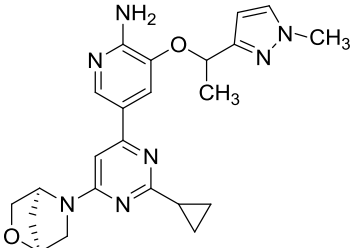
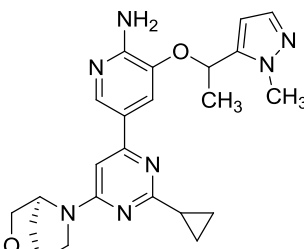
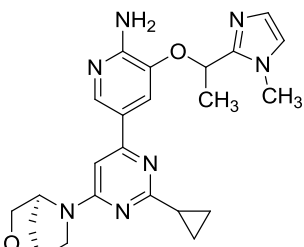
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(m, 2H), 1.05 (d, J=6.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 4H).		
170	0,00418	 <p>1-[(1S, 5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.66 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.12 (t, J=8.8 Гц, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 4H).	3.44, 418	C
171	0,122	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2,2-дифторциклопропіл)піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.45 – 4.98 (m, 1H), 4.96 (d, J=6.8 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53 – 3.51 (m, 2H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 5H), 1.49 – 1.44 (m, 2H), 1.26 – 1.25 (m, 1H).	427,2	B
172	0,0863	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 – 4.71 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 6H), 1.17 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).	418,2	L

Таблиця 1

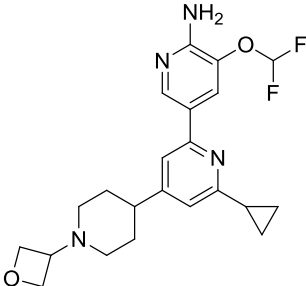
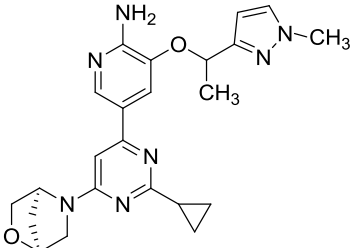
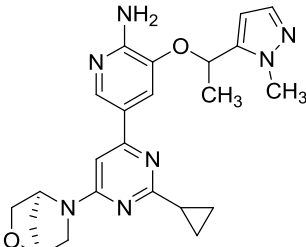
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
173	0,0672	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(1-циклопропілпіразол-4-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.24 – 1.20 (m, 4H), 1.09 – 1.06 (m, 4H).	385,2	К
174	0,00864	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 – 6.96 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.82 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.00 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H).	375	Е
175		 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилазетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.13 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 3H).	405	Е

Таблиця 1

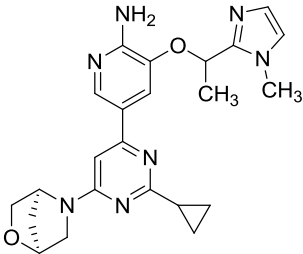
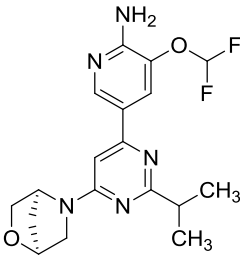
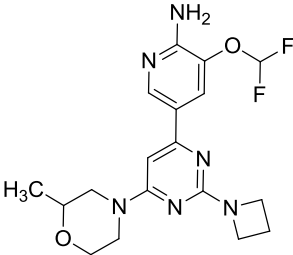
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
176	0,0707	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 6.25 – 6.24 (m, 2H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 5.37 – 5.34 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 5H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.75 – 1.73 (m, 3H), 0.97 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H).	434,1	О
177	0,427	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(2-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.04 – 1.03 (m, 2H), 0.90 – 0.87 (m, 2H).	434,2	О
178	0,21	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилімідазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 2.05 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.80 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.18 (t, J=6.8 Гц, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	434,1	О



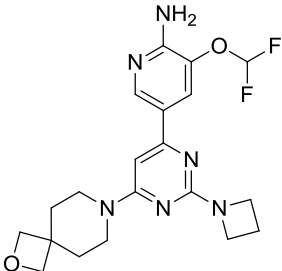
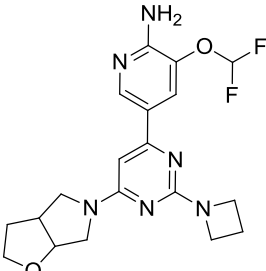
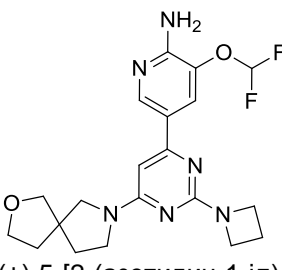
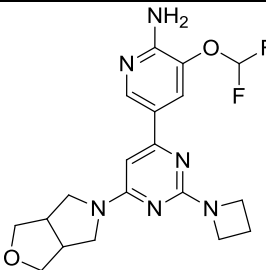
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
179	0,0114	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 – 4.65 (m, 4H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.90 (d, J=10.8 Гц, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.87 (m, 6H), 1.09 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.98 (m, 2H).	417,1	L
180	0,00273	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.58 – 5.52 (m, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 5H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.75 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H).	434,1	O
181	0,0238	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(2-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.77 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.12 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.93 (m, 2H).	434,2	O

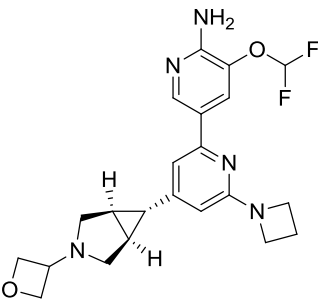
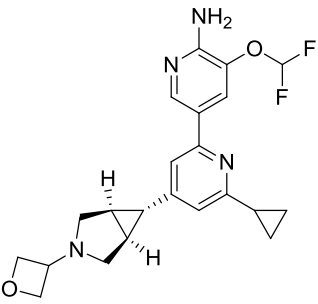
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
182	0,379	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилімідазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.45 – 6.42 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.45 – 3.42 (m, 1H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 2H), 1.79 (d, J=6.0 Гц, 3H), 1.18 (t, J=6.8 Гц, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	434,1	О
183	0,0104	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-ізопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 – 6.96 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.22 – 4.90 (m, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 1H), 3.80 (d, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.9, 1.4 Гц, 6H).	378	Е
184	0,131	 <p>(±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(2-метилморфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 – 6.92 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.34 – 4.21 (m, 2H), 3.99 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.2 Гц, 3H).	393	Е

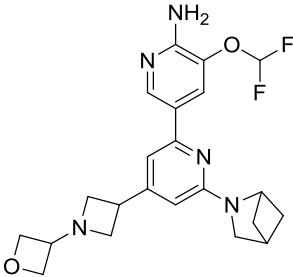
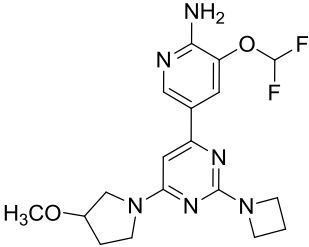
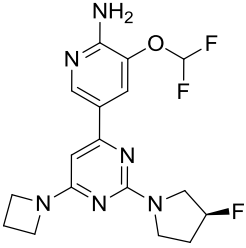
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
185	0,0169	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 – 6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.98 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 4H).	419	Е
186	0,0383	 <p>(±)-5-[6-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагідрофууро[2,3-с]пірол-5-іл)-2-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 – 6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.51 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.98 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 3H), 3.48 (dd, J=12.5, 4.9 Гц, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H).	405	Е
187	G02844603,1-1 Terry Kellar li 0,019	 <p>(±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 – 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.99 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.81 (t, J=7.1 Гц, 2H), 3.64 – 3.37 (m, 6H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.80 (m, 4H).	419	Е
188	0,0145	 <p>5-[6-(цис-1,3,3а,4,6,6а-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.38 – 6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.98 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H),	405	Е

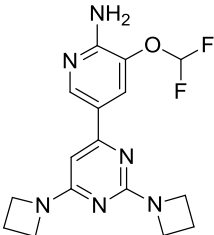
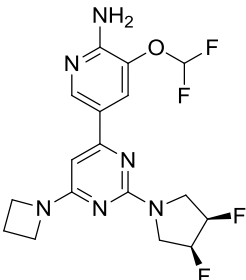
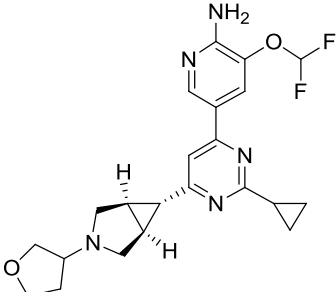
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		гексагідрофуоро[3,4-с]пірол-5-іл)-2-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	3.60 – 3.53 (м, 2H), 3.47 – 3.36 (м, 2H), 3.05 – 2.93 (м, 2H), 2.30 – 2.18 (м, 2H).		
189	0,0204	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-4-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.51 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.55 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 2H), 4.44 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 2H), 3.97 – 3.89 (м, 4H), 3.70 (p, J=6.3 Гц, 1H), 3.08 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.39 (м, 2H), 2.35 – 2.23 (м, 2H), 2.23 – 2.13 (м, 1H), 1.94 – 1.83 (м, 2H).	430	AB
190	0,00193	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.34 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.83 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.36 (br s, 2H), 4.56 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 2H), 4.45 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 2H), 3.72 (p, J=6.3 Гц, 1H), 3.10 (d, J=8.9 Гц, 2H), 2.42 (d, J=8.9 Гц, 2H), 2.26 (м, 1H), 2.07 – 1.91 (м, 3H), 1.01 – 0.84 (м, 4H).	415,2	AB

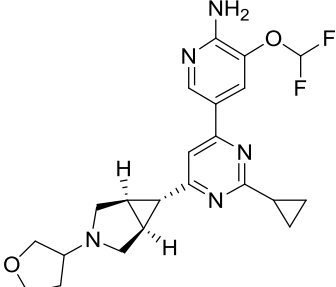
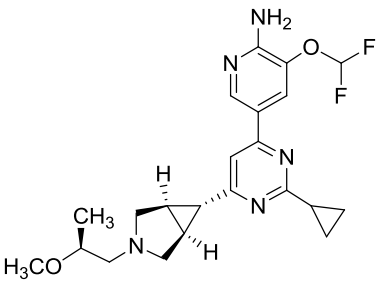
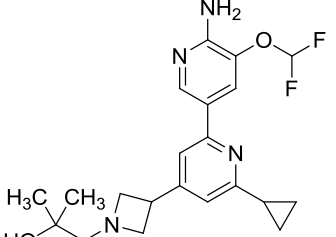
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
191	0,00423	 <p>5-[6-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.20 (t, J=74.2 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (br s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.57 (dd, J=6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.39 (dd, J=6.5, 6.5 Гц, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.32 (dd, J=4.3, 1.6 Гц, 2H).	430	F
192	0,0324	 <p>(±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(3-метоксипіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 – 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.65 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 2H).	393,2	E
193	0,0072	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 – 6.97 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.52 – 5.29 (m, 1H), 4.01 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.92 – 3.41 (m, 4H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H).	381,2	E

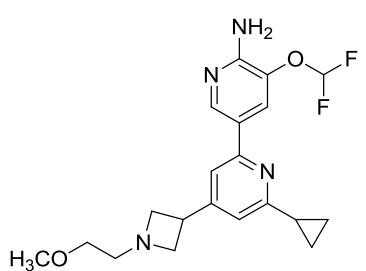
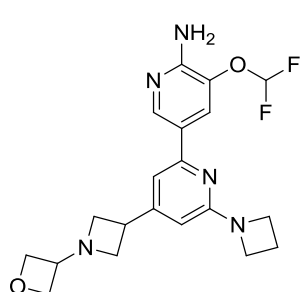
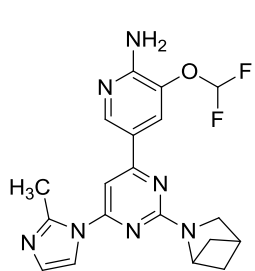
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
194	0,0119	 <p>5-[2,6-біс(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 – 6.94 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 8H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H).	349,1	Е
195	0,00592	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 – 6.95 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.52 – 5.38 (m, 1H), 5.38 – 5.24 (m, 1H), 4.02 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H).	399,1	Е
196	0,00391	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1R, [тетрагідрофуран-3-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.13 (d, J=9.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J=9.0 Гц, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3.65, 430	С

Таблиця 1

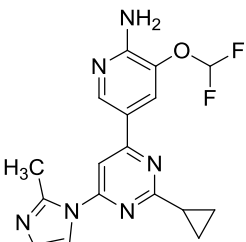
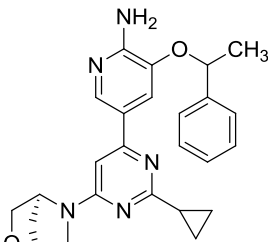
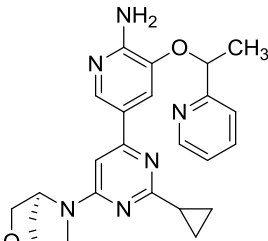
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
197	0,015	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1R, [тетрагідрофуран-3-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.81 – 3.60 (m, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.13 (d, J=9.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J=9.0 Гц, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3.64, 430	С
198	0,00365	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, [(2S)-2-метоксипропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 4H), 2.32 (t, J=2.8 Гц, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3.75, 432	С
199	0,00937	 <p>1-[3-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]азетидин-1-іл]-2-метилпропан-2-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.93 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (t, J=74.2 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.15 –	405	Ј

Таблиця 1

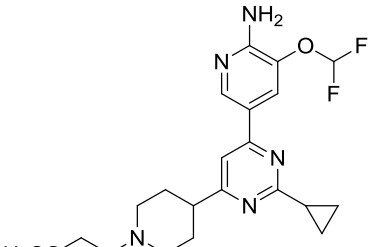
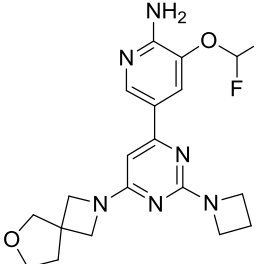
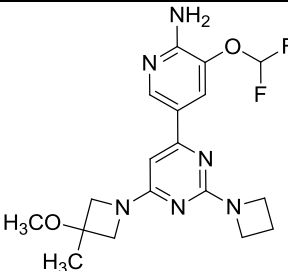
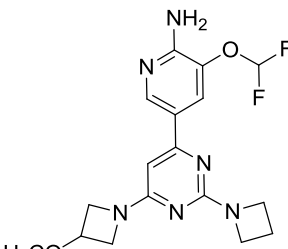
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2.02 (m, 1H), 1.07 (s, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 4H).		
200	0,0114	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[1-(2-метоксиетил)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.93 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=74.2 Гц, 1H) 7.13 (d, J=0.8 Гц, 1H), 6.39 (br s, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 – 3.14 (t, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 (t, J=5.8 Гц, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 4H).	391	J
201	0,1611	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.92 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J=74.2, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.57 (dd, J=6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.38 (dd, J=6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 4H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H).	Маси немає	F
202	0,018	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-метилімідазол-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.77 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, J=76 Гц, 1H), 6.94 (d, J=1.6 Гц, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.07 – 4.71 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.43 (dd, J=4.3, 1.6 Гц, 2H).	400	A



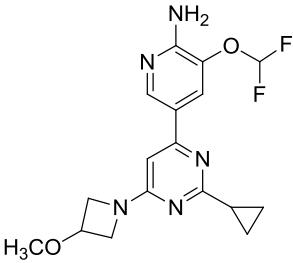
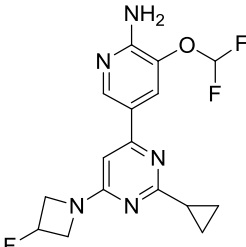
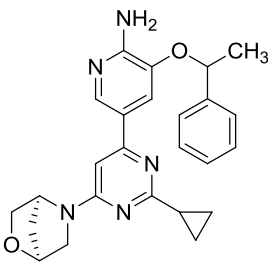
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
203	0,428	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(2-метилімідазол-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.83 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.91 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (t, J=73.5 Гц, 1H), 6.97 (d, J=1.6 Гц, 1H), 6.87 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 4H).	359	А
204	0,000060	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-фенілетокси]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 5.36 – 5.32 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 0.91 – 0.85 (m, 4H).	430,2	О
205	0,00193	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(2-піридил)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.02 – 0.98 (m, 2H), 0.88 – 0.83 (m, 2H).	431,2	О

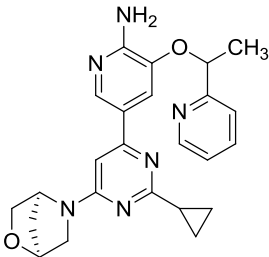
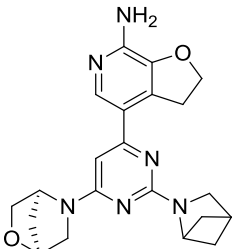
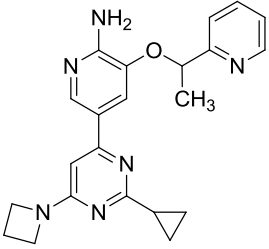
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
206	0,0411	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[1-(2-метоксиетил)-4-піперидил]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (d, J=11.6 Гц, 2H), 2.65 – 2.62 (m, 3H), 2.23 – 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 4H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.04 – 1.01 (m, 2H).	420,2	L
207	0,00965	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(6-окса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 – 6.93 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 8H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Гц, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.14 (t, J=6.9 Гц, 2H).	405	E
208	0,0066	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36 – 6.92 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.99 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.92 (d, J=9.1 Гц, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).	393	E
209	0,0491	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=1.9, 1.0 Гц, 1H), 7.14 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.98 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.84 –	379	E

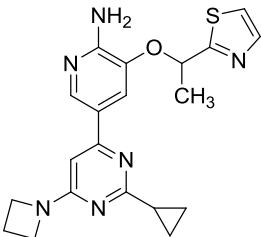
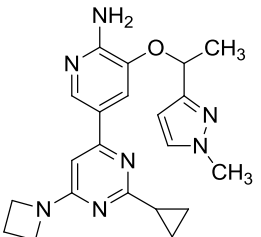
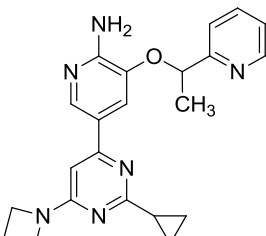
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		амін	3.75 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 2H).		
210	0,00844	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.01 – 0.84 (m, 4H).	364	J
211	0,0066	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(3-фторазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.64 – 5.41 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 4H).	352	J
212	0,00588	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-фенілетокси]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.35 – 5.34 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.00 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H).	430,2	O

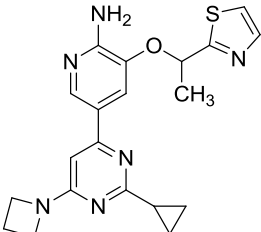
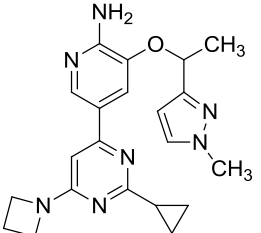
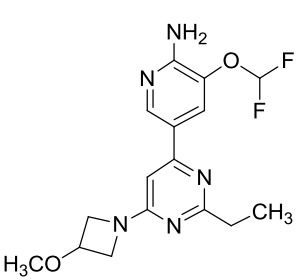
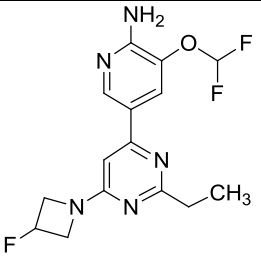
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
213	0,0325	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-[1-(2-піридил)етокси]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.45 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 3H), 1.68 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 2H).	431,2	O
214	0,0657	 <p>4-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-2,3-дигідрофуран-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 5.06 (brs, 1 H), 4.86 (d, J=7.2 Гц, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.63 (t, J=8.8 Гц, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.91 – 3.86 (m, 2 H), 3.64 – 3.60 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 2.91 – 2.89 (m, 1 H), 1.94 (s, 4 H), 1.45 (d, J=4.4 Гц, 2 H).	393,2	A
215	0,00535	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(2-піридил)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.75 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 1H), 0.93 – 0.89 (m, 3H).	389,1	N

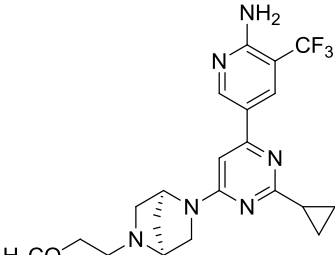
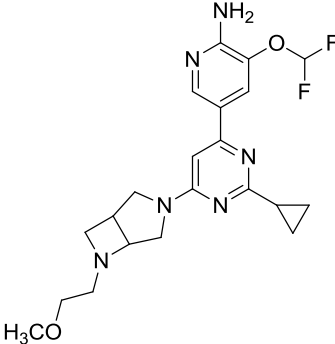
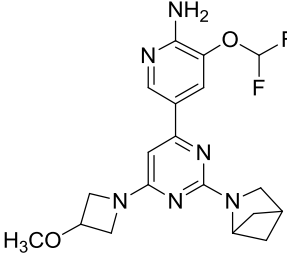
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
216	0,00056	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-тіазол-2-ілетокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.81 (d, J=6.0 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (t, J=6.8 Гц, 4H), 2.43 – 2.39 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.85 (d, J=6.0 Гц, 3H), 1.13 (s, 1H), 1.09 (s, 1H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	395,0	N
217	0,010	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.10 (t, J=7.6 Гц, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.72 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.14–1.09 (m, 2H), 0.93–0.90 (m, 2H).	392,2	N
218	0,044	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(2-піридил)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.08 (t, J=7.2 Гц, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.03 – 2.02 (m, 1H), 1.75 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.10 – 1.09 (m, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 3H).	389,1	N

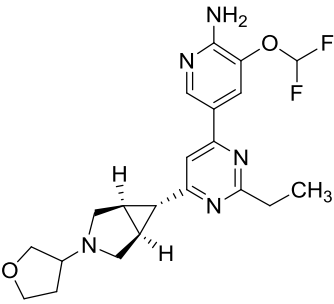
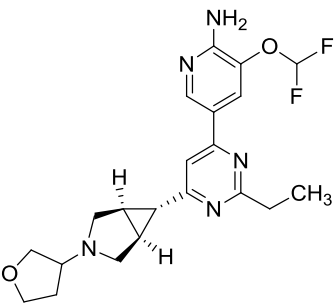
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
219	0,0283	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-тіазол-2-ілетокси]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.84 – 5.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (t, J=7.2 Гц, 4H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.06 – 2.04 (m, 1H), 1.86 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.15 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (d, J=8.0 Гц, 2H).	395,0	N
220	0,109	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(1-метилпіразол-3-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.11 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).	392,1	N
221	0,017	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.62 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.24 (t, J=7.6 Гц, 3H).	352,2	J
222	0,0152	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-(3-фторазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.64 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.65 – 5.41 (m, 1H), 4.47	340	J

Таблиця 1

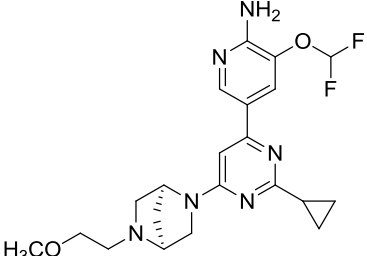
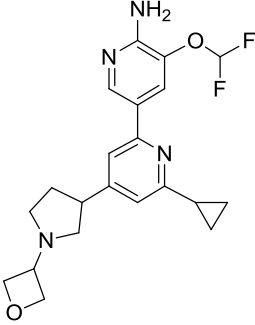
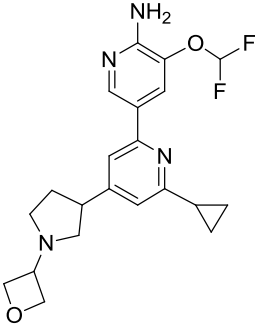
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		фторазетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	– 4.32 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 2.67 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.24 (t, J=7.6 Гц, 3H).		
223	0,0181	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.34 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 2H), 2.61 (d, J=9.2 Гц, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 0.94 (d, J=8.0 Гц, 2H).	435,2	O
224	0,0322	 <p>(±)-5-[2-циклопропіл-6-[6-(2-метоксиетил)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.48 (br s, 2H), 4.06 – 3.41 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.06 – 0.85 (m, 4H).	433,2	J
225	0,00414	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.55 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.83 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.98 –	405	A

Таблиця 1

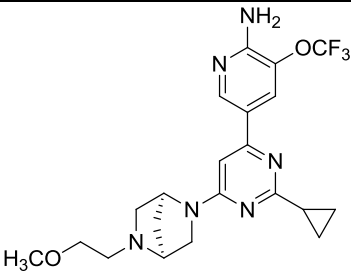
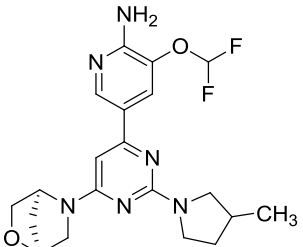
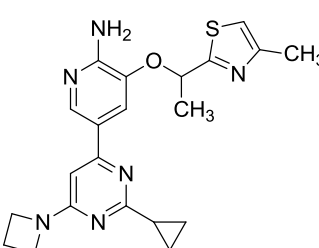
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			1.90 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H).		
226	0,0223	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[(1R, 5S)-3-[тетрагідрофуран-3-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.19 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (d, J=9.1 Гц, 1H), 3.03 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (t, J=3.0 Гц, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H).	3.29, 418.2	C
227	0,018	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[(1R, 5S)-3-[тетрагідрофуран-3-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.19 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (d, J=9.1 Гц, 1H), 3.03 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (t, J=3.0 Гц, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H).	3.30, 418.2	C



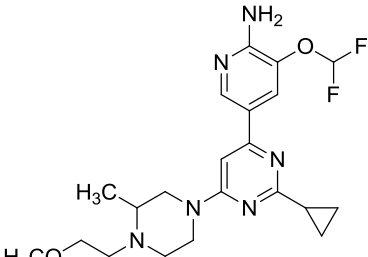
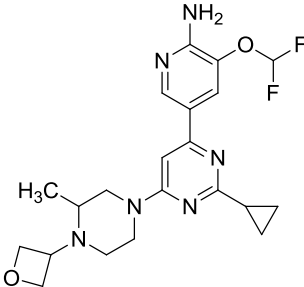
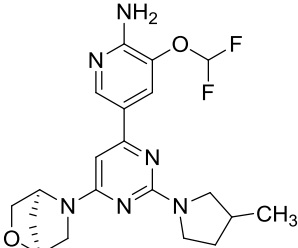
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
228	0,00077	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабікло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.99 – 4.70 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J=9.6 Гц, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 2H), 2.79 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.12 – 1.09 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	433,4	О
229	0,0272	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	ЯМР немає	3.28, 403	Ј
230	0,0110	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.63 – 4.46 (m, 4H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H),	3.15, 403	Ј

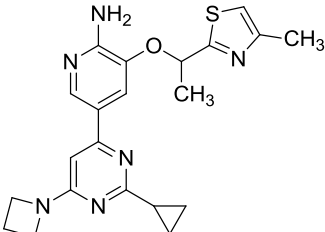
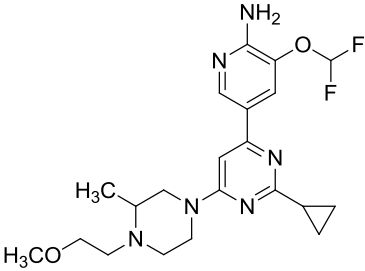
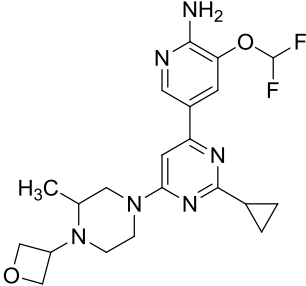
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			1.02 – 0.88 (m, 4H).		
231	0,0244	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-5-(2-метоксиетил)-2,5-діазабікло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).	451,2	O
232	0,0020	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-метилпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.62 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.04 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 4H), 3.52 – 3.49 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.8 Гц, 3H).	419,3	B
233	0,00141	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(4-метилтіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (t, J=7.2 Гц, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	409,0	N

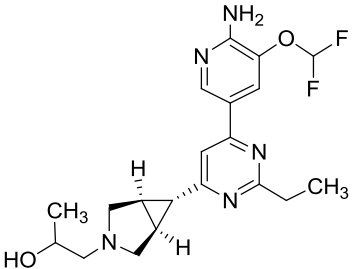
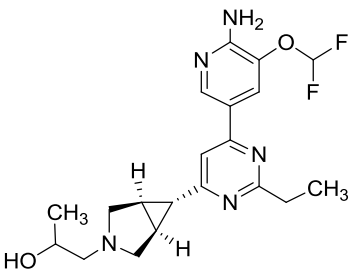
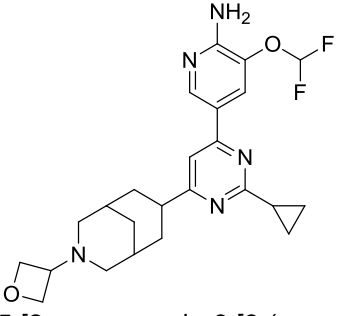
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
234	0,0306	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксиетил)-3-метил-піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.37 – 3.46 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 3H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 5H), 0.98 – 0.94 (m, 2H).	435,3	О
235	0,0393	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.64 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.73 – 2.10 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.11 (s, 2H), 0.98 – 0.96 (m, 5H).	433,2	О
236	0,00487	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-метилпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 4H), 3.56 – 3.49 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.8 Гц, 3H).	419,3	В

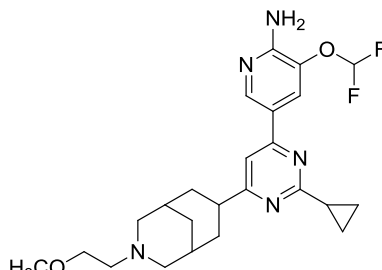
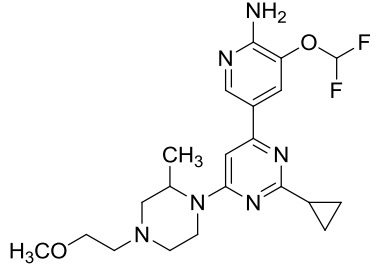
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
237	0,108	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(4-метилтіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	409,0	N
238	0,0158	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксиетил)-3-метил-піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 3H), 2.58 – 2.47 (m, 3H), 2.12 – 2.10 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 5H), 0.97 – 0.95 (m, 2H).	435,3	O
239	0,0588	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 – 4.70 (m, 2H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.73 – 2.10 (m, 1H), 2.44 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 1.11 (s, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 5H).	433,2	O

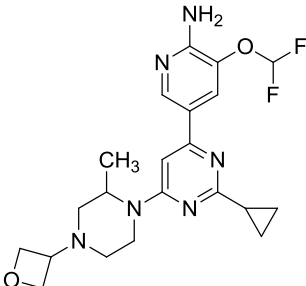
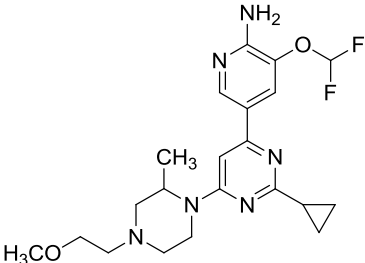
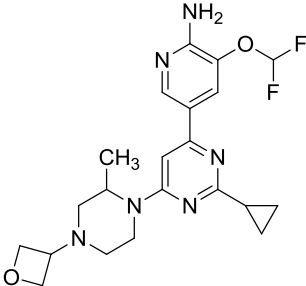
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
240	0,0172	 <p>1-[(1S, 5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.28 (d, J=4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.13 (t, J=8.9 Гц, 2H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Гц, 3H).	3.24, 406.2	C
241	0,0111	 <p>1-[(1S, 5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.28 (d, J=4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.13 (t, J=8.9 Гц, 2H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Гц, 3H).	3.20, 406.2	C
242	0,00453	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 – 4.50 (m, 4H), 3.44 (t, J=6.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 2.51 (d, J=10.4 Гц, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 4H), 1.82	458,2	O

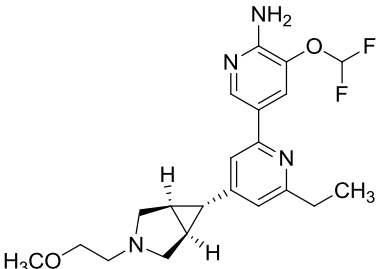
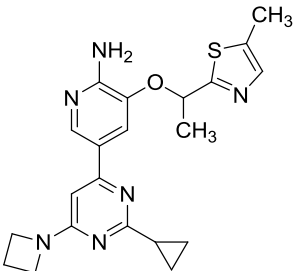
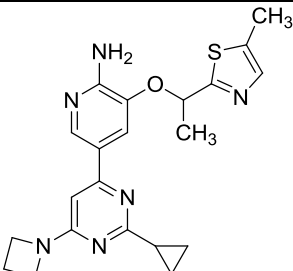
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(s, 3H), 1.19 – 1.18 (m, 3H), 1.05 – 1.02 (m, 2H).		
243	0,00396	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.66 (d, J=10.0 Гц, 2H), 2.46 – 2.44 (m, 2H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.11 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.18 – 1.15 (m, 3H), 1.03 – 1.00 (m, 2H).	460,2	О
244	0,0356	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксиетил)-2-метил-піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.55 (t, J=4.8 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.86 – 2.84 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.13 – 1.09 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	435,3	О

Таблиця 1

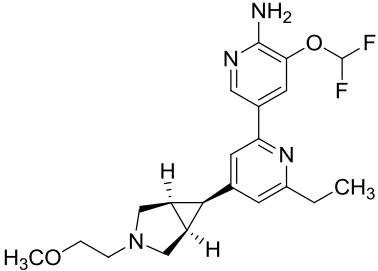
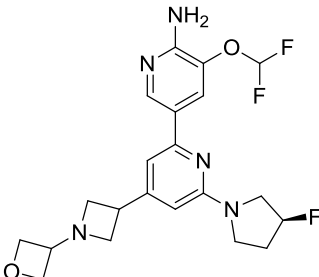
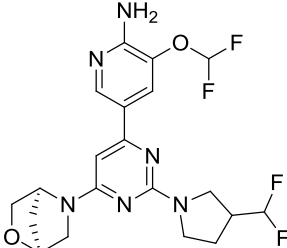
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
245	0,00117	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[2-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.69 – 4.67 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.49 – 3.48 (m, 1H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 2.10 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.13 – 1.11 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H).	433,2	О
246	0,00422	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксиетил)-2-метил-піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (d, J=12.8 Гц, 1H), 3.55 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H).	435,3	О
247	0,016	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[2-метил-4-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 4.24 – 4.21 (m,	433,2	О

Таблиця 1

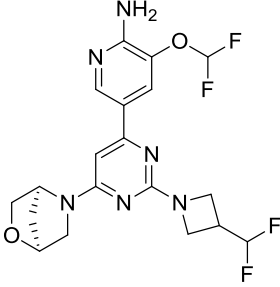
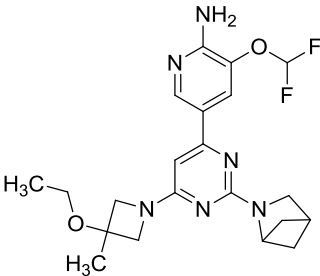
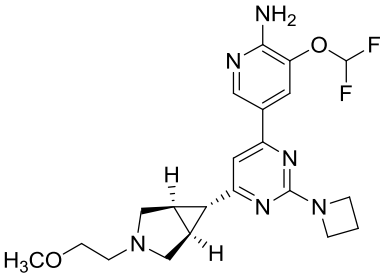
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2	1H), 3.49 – 3.46 (m, 1H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.11 – 1.09 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H).		
248	0,00452	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-етил-4-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (t, J=74.2 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.40 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 2.69 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.61 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.44 (d, J=9.0 Гц, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.90 – 1.86 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.6 Гц, 3H).	405,2	AB
249	0,216	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(5-метилтіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.76 – 5.72 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (t, J=7.2 Гц, 4H), 2.43 – 2.40 (m, 5H), 2.13 (s, 1H), 1.82 (d, J=6.0 Гц, 3H), 1.14 – 1.07 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	409,1	N
250	0,169	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.10 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.43 – 2.38 (m, 5H), 2.13 (s,	409,1	N



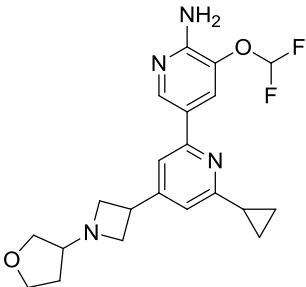
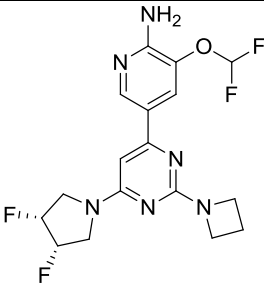
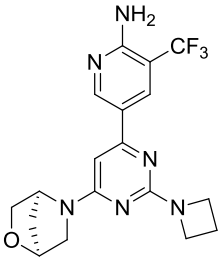
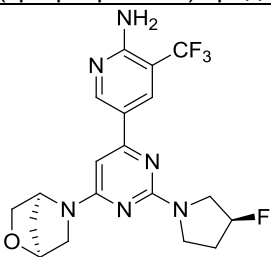
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		піримідин-4-іл]-3-[1-(5-метилтіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 2	<sup>1</sup> H), 1.82 (d, J=6.0 Гц, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).		
251	>0,32127	 3-(дифторметокси)-5-[6-етил-4-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.51 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 2.95 (d, J=9.2 Гц, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 5H), 2.72 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.6 Гц, 3H).	405,2	AB
252	0,0793	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.76 – 4.73 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 6H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H).	436,1	P
253	0,00392	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-(дифторметил)піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (t, J=74 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.30 – 6.01 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 4H), 3.36 – 3.31 (m,	455,3	B

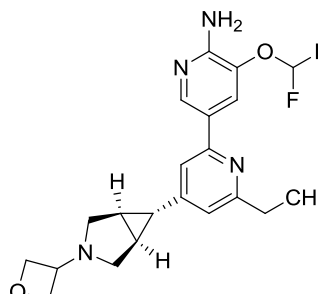
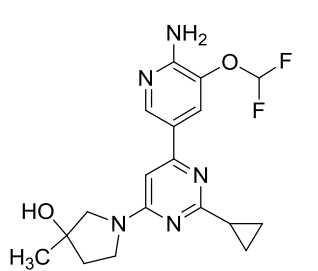
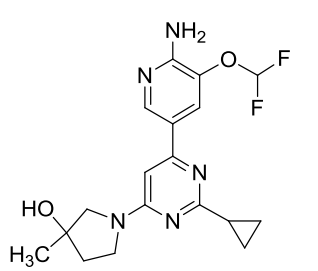
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		Суміш діастереомерів	2H), 2.80 – 2.40 (m, 1H), 2.08 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H).		
254	0,017	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-(дифформетил)азетидин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.50 – 6.20 (m, 4H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 3H), 3.93 – 3.91 (m, 2H), 3.78 – 3.44 (m, 3H), 3.15 – 3.13 (m, 1H), 1.86 (s, 2H).	441,3	В
255	0,00267	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-етокси-3-метил-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 3H), 4.05 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.87 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.2 Гц, 3H).	433,2	В
256	0,0294	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.17 (t, J=73.7 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.01 (t, J=7.4 Гц, 4H), 3.39 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (d, J=9.0 Гц, 2H), 2.60 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 2H).	433,2	С

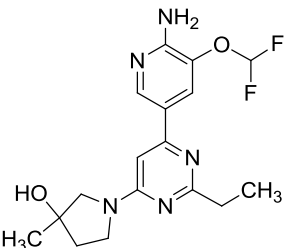
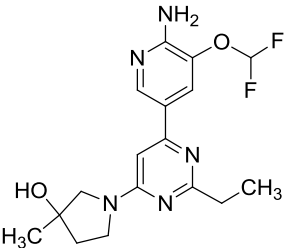
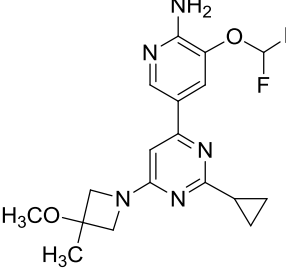
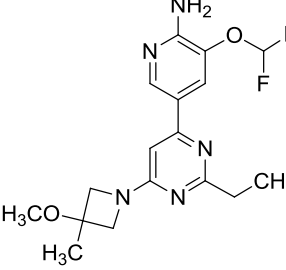
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
257	0,0682	 <p>(±)-5-[6-циклопропіл-4-(1-тетрагідрофуран-3-ілазетидин-3-іл)-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 3H), 3.68 – 3.67 (m, 3H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 3.10 – 3.07 (m, 1H), 2.05 – 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.88 (m, 1H), 1.10 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.98 (m, 2H).	430,1	Р
258	0,0317	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 4.03 – 3.64 (m, 7H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 2H).	399,2	В
259	0,164	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.13 (brs, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.14 (t, J=7.2 Гц, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H).	393,2	В
260	0,0366	 <p>5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 5.20 – 4.99 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.69 –	425,2	В

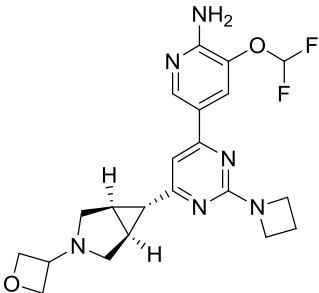
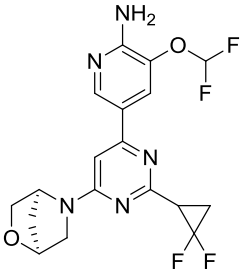
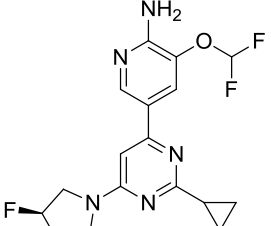
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін	3.65 (m, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).		
261	0,0319	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-етил-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.56 (t, J=6.6 Гц, 2H), 4.45 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.72 (p, J=6.3 Гц, 1H), 3.10 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.70 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.42 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.6 Гц, 3H).	403,2	AB
262	0,0129	 <p>1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-метил-піролідін-3-ол Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.58 (d, J=39.6 Гц, 4H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H).	3.46, 378.2	A
263	0,0279	 <p>1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-метил-піролідін-3-ол Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.92 –	3.48, 378.2	A

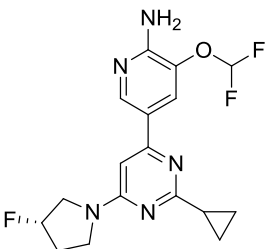
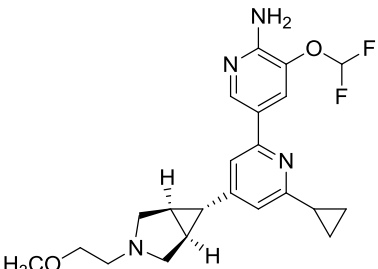
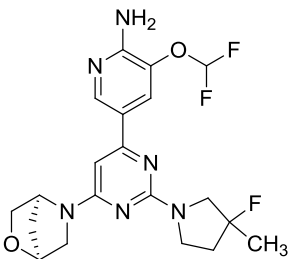
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			0.83 (m, 2H).		
264	0,0114	 <p>1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-етил-піримідин-4-іл]-3-метил-піролідин-3-ол Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.64 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.65 (q, J=7.5 Гц, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.6 Гц, 3H).	3.32, 366ю2	A
265	0,0994	 <p>1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-етил-піримідин-4-іл]-3-метил-піролідин-3-ол Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.64 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.47 (d, J=2.1 Гц, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.70 – 3.44 (m, 4H), 2.65 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.6 Гц, 3H).	3.30, 366.2	A
266	0,0121	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.96 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.84 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 2H).	378,2	A
267	0,0235	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-амінопіридин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J=73.7 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.98 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.87 (d, J=9.3 Гц, 2H).	366,2	A

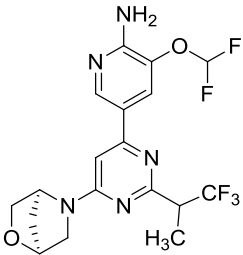
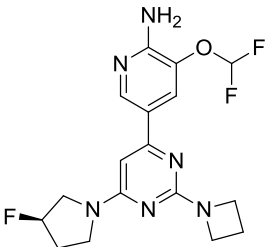
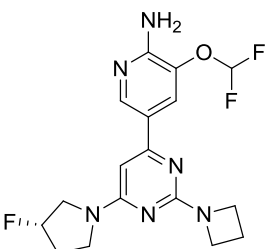
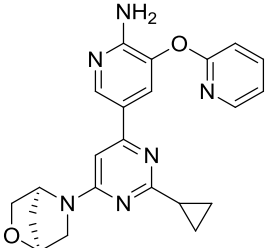
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		метокси-3-метил-азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	2H), 3.21 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.6 Гц, 3H).		
268	0,14	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1R, 5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.16 (t, J=73.6 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 4.55 (t, J=6.5 Гц, 2H), 4.44 (t, J=6.0 Гц, 2H), 4.02 (t, J=7.5 Гц, 4H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.06 (d, J=8.9 Гц, 2H), 2.41 (d, J=8.7 Гц, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 3H), 2.02 (t, J=2.3 Гц, 2H).	431,2	C
269	0,0119	 <p>5-[2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.94 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 2.93 – 2.92 (m, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.03 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.82 (m, 1H).	412,2	W
270	0,00838	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.37 (d, J=53.2 Гц, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 4H), 2.35 – 2.06 (m, 3H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	365,8	O

Таблиця 1

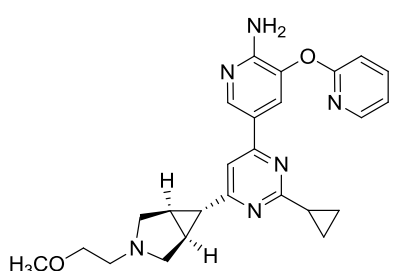
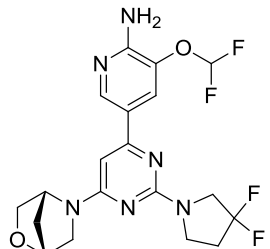
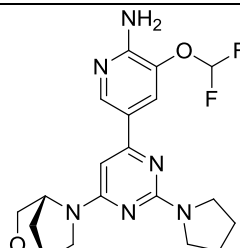
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
271	0,00721	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(3S)-3-фторпіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.90 (t, J=73.4 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.36 (d, J=52.8 Гц, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 4H), 2.34 – 2.04 (m, 3H), 1.12 – 1.09 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	365,8	О
272	0,00125	 <p>5-[6-циклопропіл-4-[(1R, 5S)-3-(2-метоксиетил)-3-азабікло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 3.40 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 2.61 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.44 (d, J=9.0 Гц, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 4H).	417,2	AB
273	0,00052	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.03 (brs, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).	437,1	В

Таблиця 1

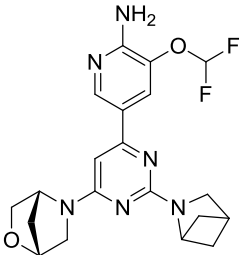
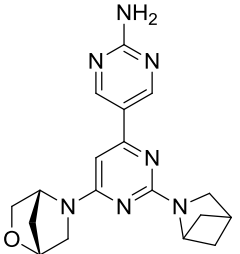
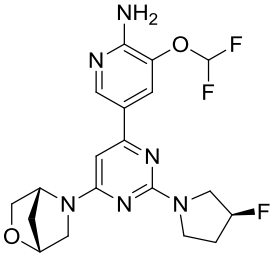
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
274	0,0169	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2,2,2-трифтор-1-метил-етил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.57 – 1.54 (m, 3H).	431,9	В
275	0,0602	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.18 (t, J=7.6 Гц, 4H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H).	381,1	В
276	0,0361	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.18 (t, J=7.6 Гц, 4H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H).	381,1	В
277	0,0332	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2-піридилокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.70 – 6.56 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 2.08	403,2	О



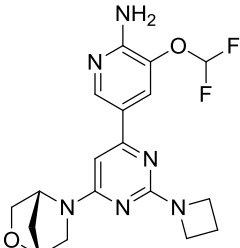
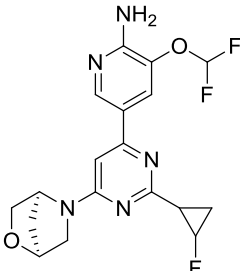
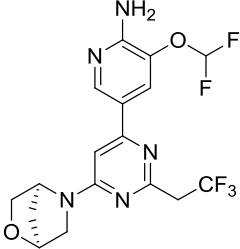
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			– 2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2 H), 0.99 – 0.97 (m, 2H).		
278	0,019	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 5R)-3-(2-метоксиетил)-3-азабікло[3.1.0]гексан-6-іл]піримідин-4-іл]-3-(2-піридилокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.49 – 3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (d, J=9.2 Гц, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.51 (d, J=8.8 Гц, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.14 – 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.10 – 1.08 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	445,0	С
279	0,00448	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 6H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H).	441,2	В
280	0,0229	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 6H).	405,2	В

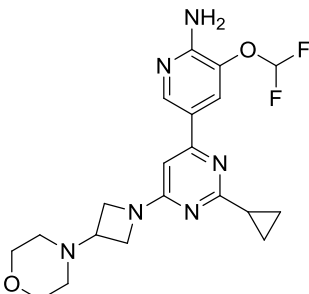
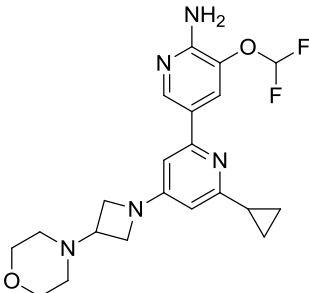
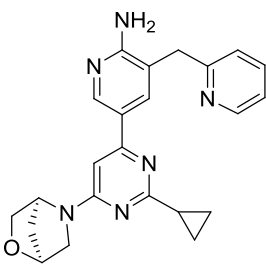
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
281	0,00865	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.30 – 6.25 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.75 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.32 – 1.26 (m, 2H).	417,0	В
282	0,15	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.65 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 4H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).	351,9	В
283	0,00355	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.4 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 4H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.34 – 2.07 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	422,9	В

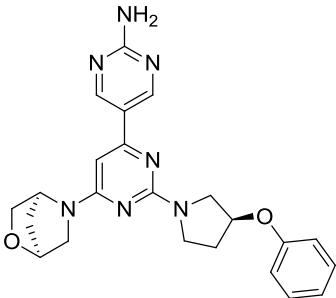
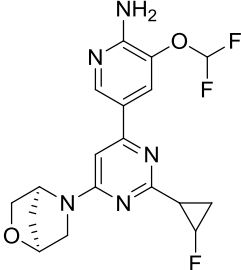
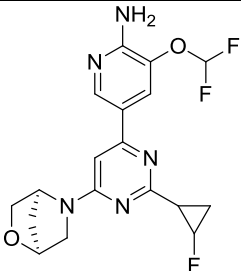
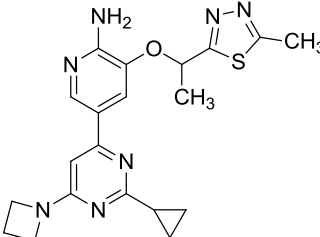
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
284	0,0544	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.12 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.96 (t, J=7.2 Гц, 4H), 3.74 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.61 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.83 (s, 2H).	390,9	B
285	0,0202	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(2-фторциклопропіл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.61 – 6.50 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.80 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.20 – 1.16 (m, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 1H).	394,0	W
286	0,0615	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, J <sub>HF</sub> =72.0 Гц, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.26 (br.s, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.52 – 3.63 (m, 4H), 2.02 (m, 2H).	417,9	Q

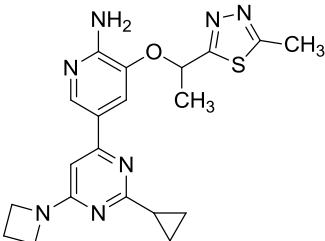
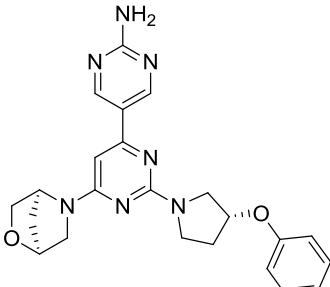
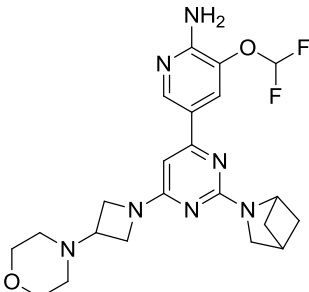
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
287	0,0612	 <p>5-[2-циклопропіл-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 4H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.02 – 0.84 (m, 4H).	419,2	B
288	0,321	 <p>5-[6-циклопропіл-4-(3-морфоліноазетидин-1-іл)-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26 (br s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.49 (m, 4H), 3.36 – 3.30 (m, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 4H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 0.97 – 0.79 (m, 4H).	418,2	D
289	0,156	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2-піридилметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (dd, J=7.4, 1.5 Гц, 1H), 3.63 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.46 (dd, J=10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 1.95 (tt, J=8.0, 4.8 Гц, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.01 – 0.82 (m, 4H).	401,2	Y

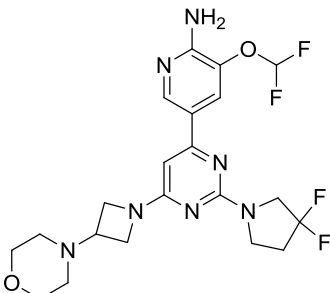
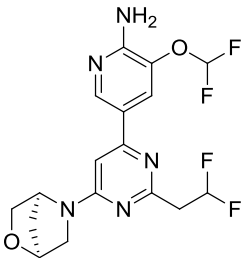
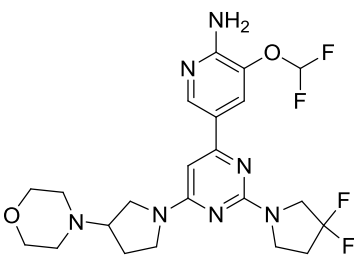
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
290	0,118	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[(3S)-3-феноксипіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 5H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.97 – 1.95 (m, 2H).	432,0	B
291	ND	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-[(1S, 2S)-2-фторциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>		394,2	W
292	0,0256	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-[(1R, 2R)-2-фторциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>		394,2	W
293	0,24	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 4.11 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.86 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.06 – 1.04 (m,	410,1	N

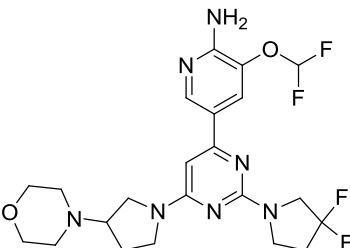
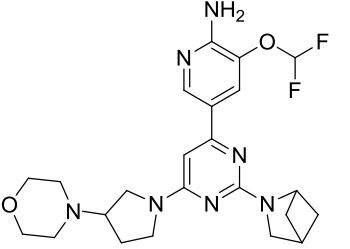
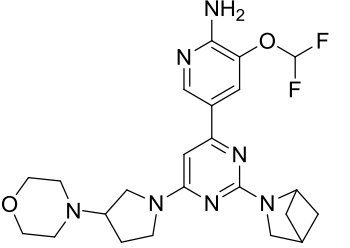
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2H), 0.92 – 0.89 (m, 2H).		
294	0,125	 <p>5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропіл-піримідин-4-іл]-3-[1-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етокси]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 4.11 (t, J=7.6 Гц, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.85 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.06 – 1.04 (m, 2H), 0.92 – 0.89 (m, 2H).	410,1	N
295	0,065	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[3-феноксипіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 6H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 1.98 – 1.95 (m, 2H).	432,1	B
296	0,0096	 <p>5-[2-(3-азабіцкло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.54 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.44 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.82 (d, J=6.6 Гц, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, J=8.9, 5.0 Гц, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 2H).	460,2	B

Таблиця 1

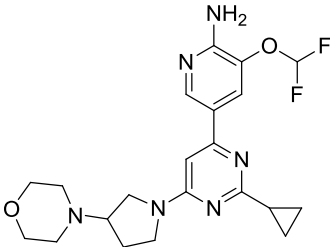
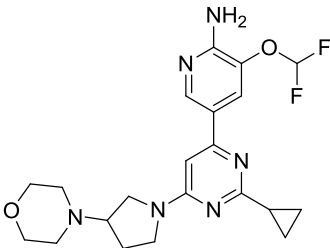
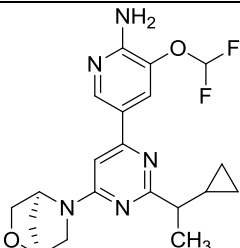
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
297	0,00626	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 4H).	484,2	В
298	0,00952	 <p>5-[2-(2,2-дифторетил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.33 – 6.62 (m, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.88 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 – 3.30 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).	400,2	Р
299	0,00968	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.98 – 3.52 (m, 10H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 6H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.59 (m, 1H).	498,22	В

Таблиця 1

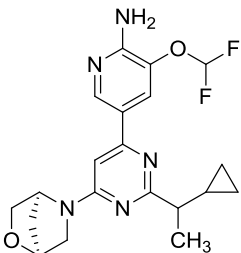
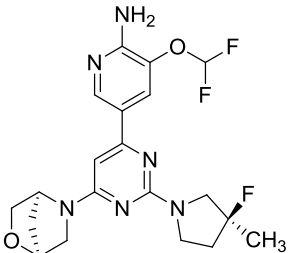
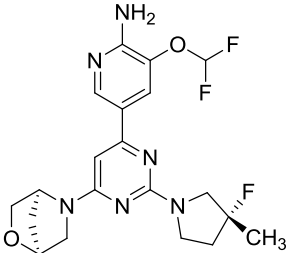
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
300	0,00475	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.98 – 3.52 (m, 10H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 6H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.59 (m, 1H).	498,22	В
301	0,00983	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.41 (br s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.33 (m, 9H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 1H), 1.31 (dd, J=4.3, 1.6 Гц, 2H).	474,2	В
302	0,00539	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.41 (br s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.33 (m, 9H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 1H), 1.31 (dd, J=4.3, 1.6 Гц, 2H).	474,2	В



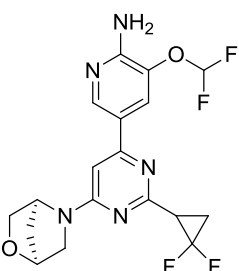
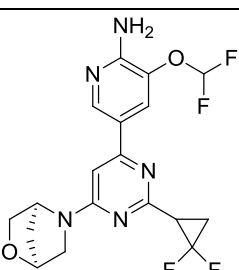
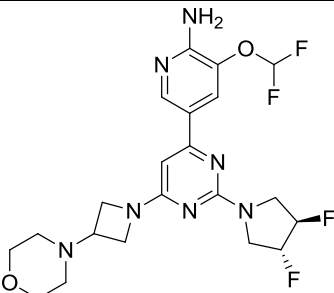
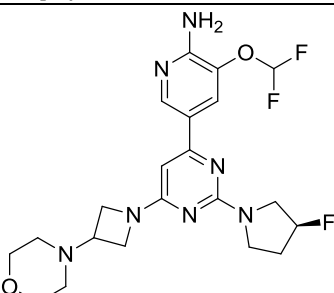
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
303	0,0128	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.00 – 3.48 (m, 6H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.57 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H).	433,2	В
304	0,00758	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[3-морфолінопіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.00 – 3.48 (m, 6H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.57 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H).	433,2	В
305	0,0274	 <p>5-[2-[1-циклопропілетил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 2H), 5.22 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 2.84 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.54 – 2.49	404,1	А

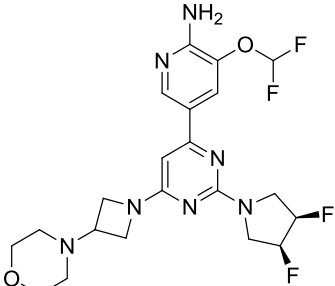
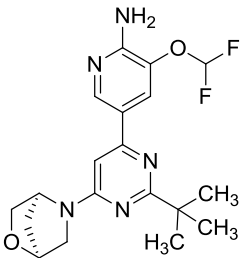
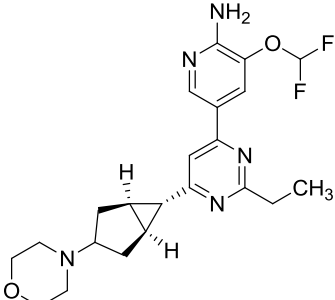
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (d, J=4.8 Гц, 3H).		
306	0,013	 <p>5-[2-[1-циклопропілетил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.63 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 2H), 5.24 (brs, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.64 (d, J=5.6 Гц, 3H).	404,3	A
307	0,00147	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.60 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.33 (br s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.76–3.88 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.44–3.58 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 1.98–2.22 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J=20.9 Гц, 3H).	437,3	B
308	0,00753	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.63 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 4H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.59 (s, 3H).	437,2	B

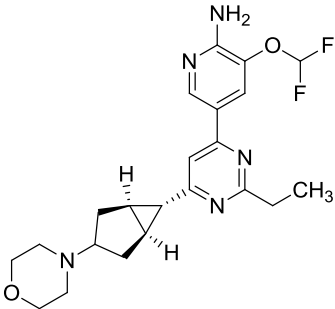
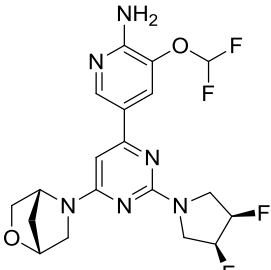
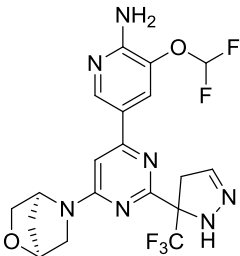
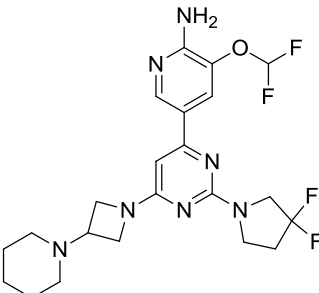
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
309	0,00703	 <p>5-[2-[2,2-дифторциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 – 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).	412,2	W
310	0,0456	 <p>5-[2-[2,2-дифторциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.83 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 – 3.79 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).	412,2	W
311	0,0422	 <p>(±)-3-(диформетокси)-5-[2-транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.52 – 5.32 (m, 2H), 4.11 – 3.57 (m, 12H), 3.26 (d, J=5.1 Гц, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 4H).	484,2	B
312	0,0188	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-[(3S)-3-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.50 – 5.29 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.88 –	466,2	B

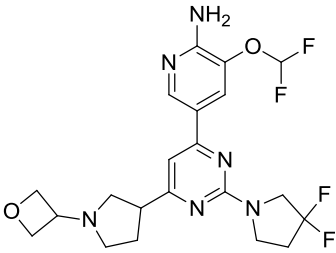
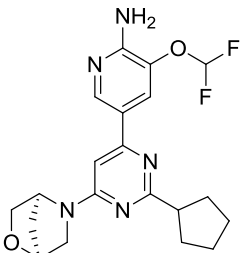
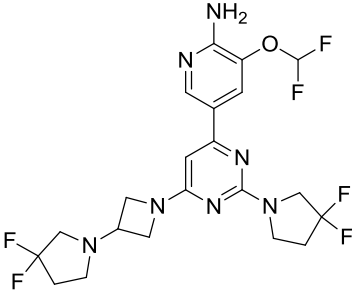
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		фторпіролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін	3.50 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.14 (m, 2H).		
313	0,0179	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.50 – 5.25 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.77 (m, 4H), 3.74 – 3.54 (m, 6H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 4H).	484,21	В
314	0,0298	 <p>5-[2-трет-бутил-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).	392,2	В
315	0,0198	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[(1S, 5R)-3-морфоліно-6-біцкло[3.1.0]гексаніл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.0 Гц, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.88 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.30 – 2.44 (m, 5H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.87 (m, 3H), 1.34 (t, J=7.6 Гц, 3H)	432,1	АС

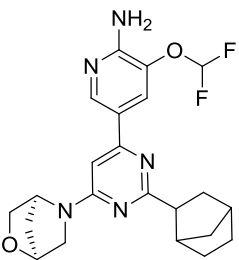
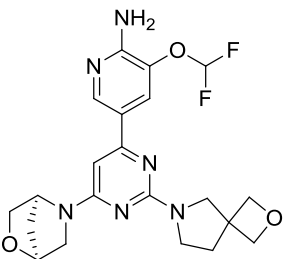
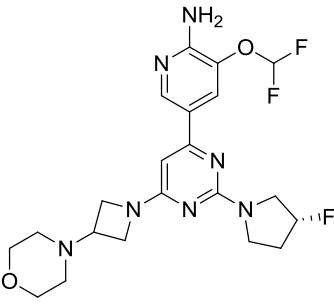
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
316	0,028	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-етил-6-[(1S, 5R)-3-морфоліно-6-біцкло[3.1.0]гексаніл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.86 – 2.96 (m, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.64 – 1.69 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.6 Гц, 3H).	432,1	АС
317	0,00649	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.27 – 5.23 (m, 1H), 5.14 – 5.11 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H).	441,2	В
318	0,302	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[5-(трифторметил)-1,4-дигідропіразол-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27 (brs, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 3H), 3.54 (br, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 2H).	472,1	В
319	0,321	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 4.01 – 3.98 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.71	482,3	В

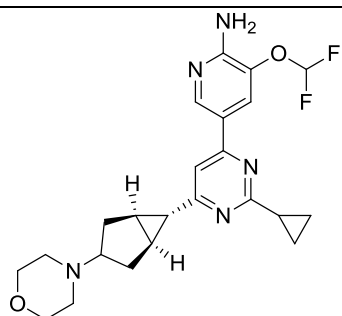
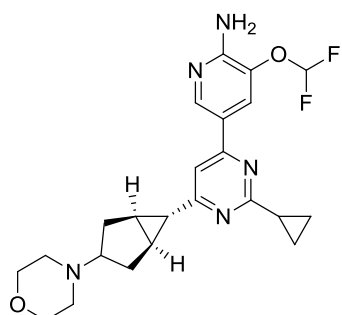
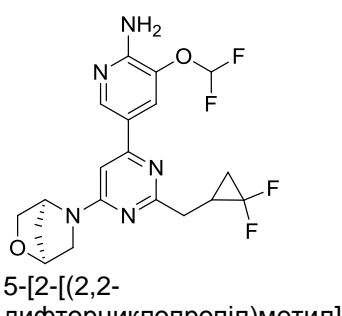
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(1-піперидил)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	(m, 2H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.63 – 1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 2H).		
320	0,0162	 <p>(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 4H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.10 – 3.08 (m, 1H), 2.72 – 2.70 (m, 1H), 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.14 (m, 1H).	469,3	P
321	0,0012	 <p>5-[2-циклопентил-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.20 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 6H), 1.83 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 2H).	404,2	A
322	0,00816	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)азетидин-1-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.14 – 4.12 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 4H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.82 – 2.80 (m,	504,2	B

Таблиця 1

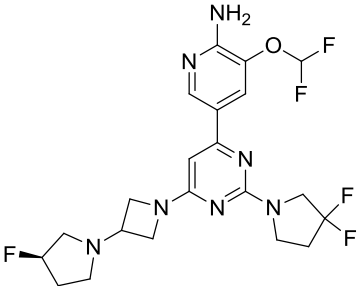
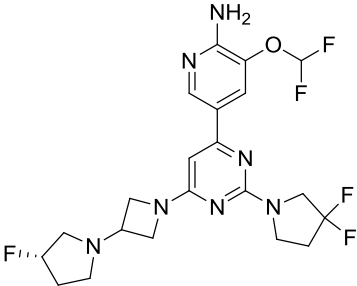
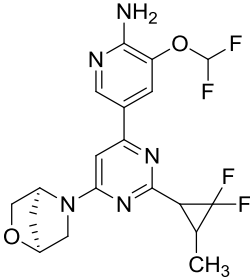
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.29 (m, 2H).		
323	0,00639	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-2-іл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.31 – 5.17 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 2H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.45 – 1.42 (m, 1H), 1.30 – 1.29 (m, 1H), 1.20 – 1.14 (m, 1H).	430,3	A
324	0,0143	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (br, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (d, J=6.4 Гц, 3H), 4.65 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.26 (t, J=6.8 Гц, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	447,2	B
325	0,0734	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.50 – 5.29 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.50 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 2.35	466,2	B

Таблиця 1

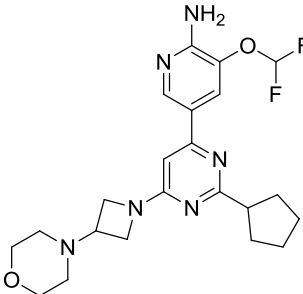
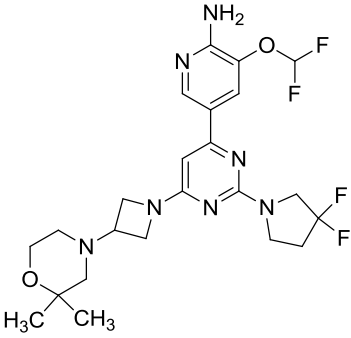
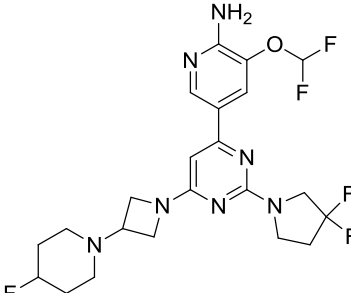
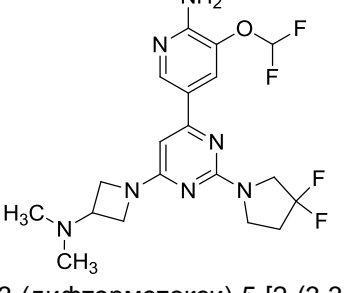
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		4-іл]піридин-2-амін	(m, 4H), 2.14 (m, 2H).		
326	0,00527	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 5R)-3-морфоліно-6-біцикло[3.1.0]гексаніл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.72 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.25 – 2.20 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.08 – 0.98 (m, 4H).	444,1	АС
327	0,00418	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 5R)-3-морфоліно-6-біцикло[3.1.0]гексаніл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 4H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 1.07 – 1.05 (m, 2H), 1.01 – 0.98 (m, 2H).	444,1	АС
328	0,017	 <p>5-[2-[(2,2-дифторциклопропіл)метил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.90 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.87 (d, J=7.2 Гц, 2H), 1.99 – 2.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.16 (m, 1H).	426,1	V



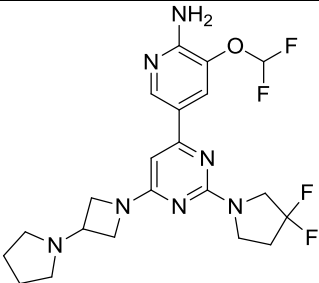
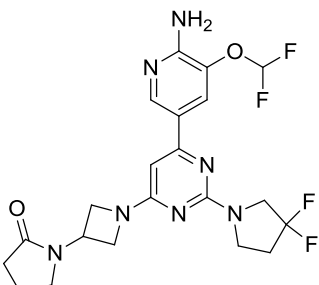
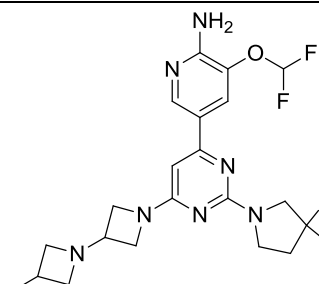
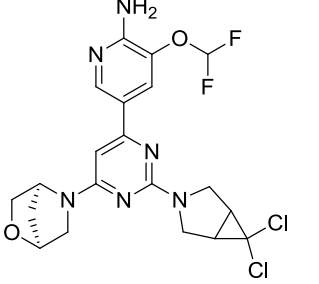
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
329	0,00668	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.31 – 5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 4H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 3H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H).	486,2	В
330	0,00739	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 3H), 2.45 – 2.43 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H).	486,2	В
331	0,00377	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(2,2-дифтор-3-метил-циклопропіл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.76 – 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.0 Гц, 3H).	426,1	В

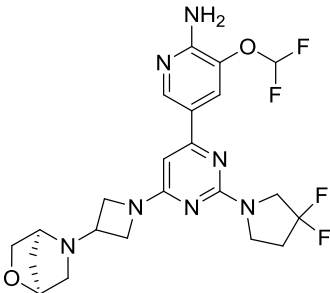
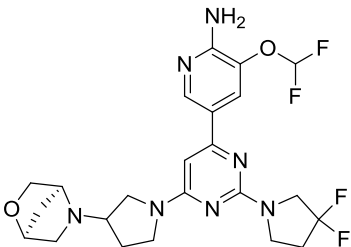
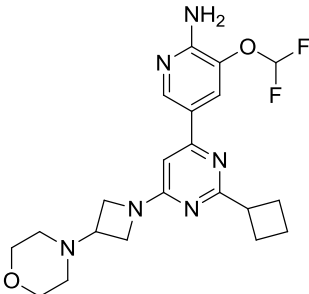
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
332	0,1161	 <p>5-[2-циклопентил-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	ЯМР нет	447,2	В
333	0,0032	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(2,2-диметилморфолін-4-іл)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.90 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.85 (m, 4H), 3.78 – 3.76 (m, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).	512,1	В
334	0,00621	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(4-фтор-1-піперидил)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 – 4.54 (m, 3H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 6H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 6H), 1.96 – 1.90 (m, 4H).	500,1	В
335	0,00855	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(N,N-диметилазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 4H), 3.85 – 3.82 (m, 2H), 3.25 – 3.23 (m, 1H), 2.45	442,2	В

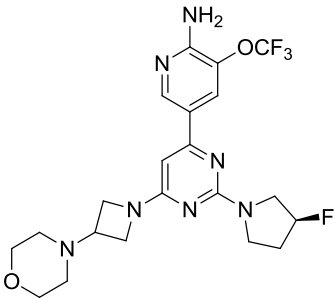
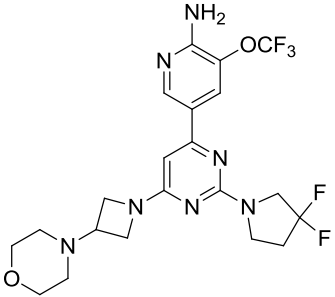
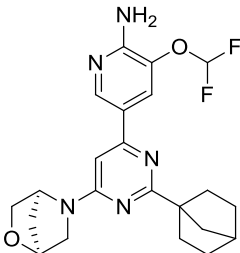
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		(диметиламіно)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	– 2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).		
336	0,0103	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-піролідін-1-ілазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 – 3.83 (m, 8H), 3.48 (s, 1H), 2.57 (s, 4H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 1.85 (s, 4H).	468,1	B
337	0,00572	 <p>1-[1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл]азетидин-3-іл]піролідін-2-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.21 – 5.18 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.83 (m, 2H), 3.60 (t, J=6.8 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 2.17 – 2.09 (m, 2H).	482,2	B
338	0,00807	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-(3-фторазетидин-1-іл)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.27 – 5.10 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 6H), 3.75 – 3.60 (m, 3H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H).	472,1	B
339	0,0098		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 6H), 3.49	485,0	B

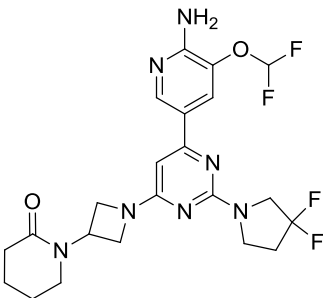
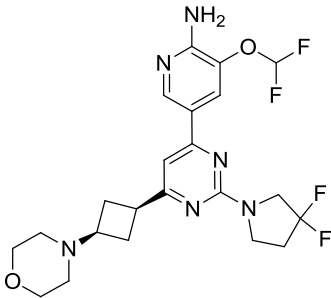
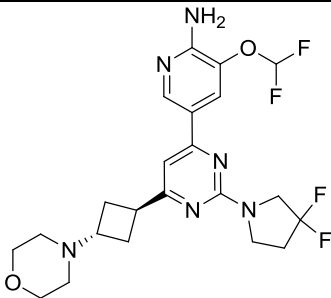
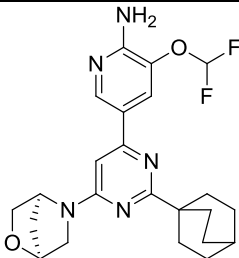
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		5-[2-(6,6-дихлор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	– 3.40 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).		
340	0,00634	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.88 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 5H), 3.81 – 3.77 (m, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 1H).	496,2	В
341	0,00447	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.89 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 3H), 3.02 – 3.00 (m, 1H), 2.64 (t, J=6.4 Гц, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.93 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H).	510,2	В
342	0,056	 <p>5-[2-циклобутил-6-(3-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.63 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.10 (dd, J=8.9, 7.2 Гц, 2H), 3.89 (dd, J=9.2, 5.0 Гц,	433,21	М

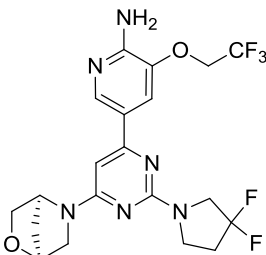
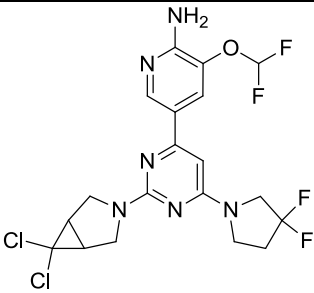
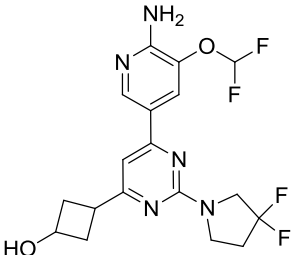
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 6H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 2H).		
343	0,0818	 <p>5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.39 (d, J=53.5 Гц, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.90 – 3.43 (m, 11H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 4H), 2.26 – 2.01 (m, 2H).	484,2	B
344	0,0586	 <p>5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 4H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 4H).	502,2	B
345	0,0243	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-іл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.58 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.46 – 3.54 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.97 – 2.10 (m, 4H), 1.69 – 1.78 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.43 (m, 2H).	430,1	S

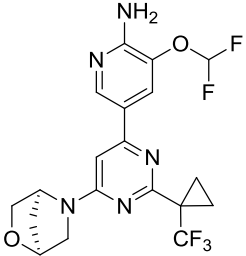
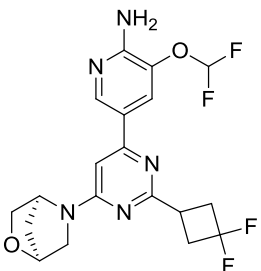
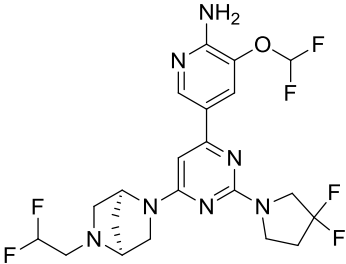
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
346	0,00324	 <p>1-[1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл]азетидин-3-іл]піперидин-2-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.51 – 5.47 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.29 (t, J=4.8 Гц, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.95 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.83 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 4H).	496,2	В
347	0,0104	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-цис-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.03 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.91 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.74 – 3.77 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.52 (m, 8H), 2.22 (m, 2H).	483,1	Т
348	0,0148	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.05 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.94 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.76 – 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 – 2.54 (m, 10H).	483,1	Т
349	0,0281	 <p>5-[2-(4-біцикло[2.2.2]октаніл)-6-[(1S,2S)-2-(дифторметокси)-4-аміно-3-піридил]піримідин-4-іл]піперидин-2-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.94 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.87 (d, J=7.2 Гц, 1H),	444,1	С

Таблиця 1

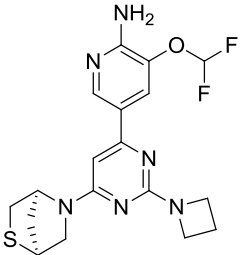
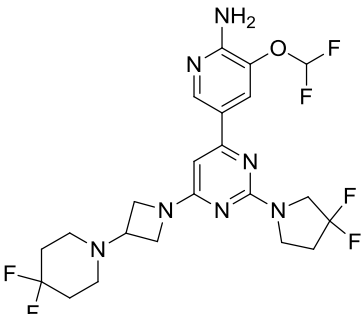
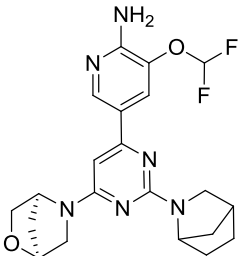
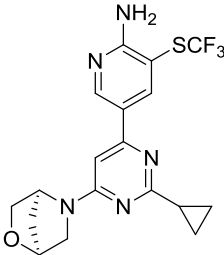
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	3.78 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.53 (d, J=10.0 Гц, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 8H), 1.69 – 1.64 (m, 7H).		
350	0,0424	 <p>5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	473,0	A
351	0,0304	 <p>5-[2-(6,6-дихлор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 3H), 3.87 – 3.84 (m, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 4H).	493,0	B
352	0,0117	 <p>3-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]циклобутанол Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.33 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.16 – 3.13 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 2H), 2.23 – 2.19 (m, 2H).	413,9	T

Таблиця 1

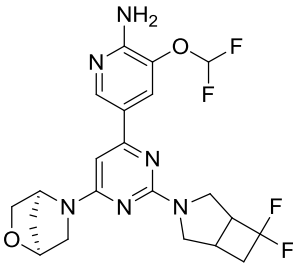
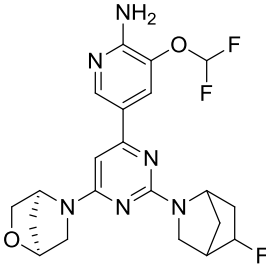
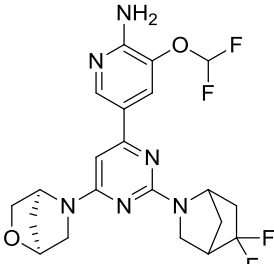
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
353	0,0196	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[1-(трифторметил)циклопропіл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.57 – 1.54 (m, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 2H).	444,0	В
354	0,013	 <p>5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.90 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.89 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 4H), 1.95 – 2.00 (m, 2H).	426,1	U
355	0,000574	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1 H), 5.97 – 5.64 (m, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 3.95 (t, J=13.2 Гц, 2 H), 3.84 (t, J=7.2 Гц, 2 H), 3.67 (s, 1 H), 3.50 – 3.39 (m, 2 H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 2 H), 2.75 – 2.72 (m, 1 H), 2.46 – 2.41 (m, 2 H), 1.98 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 1 H).	504,1	В



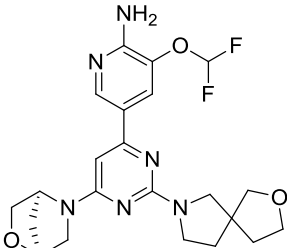
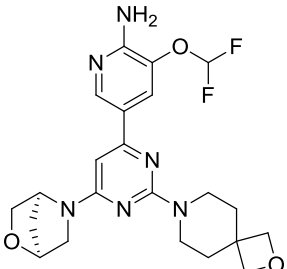
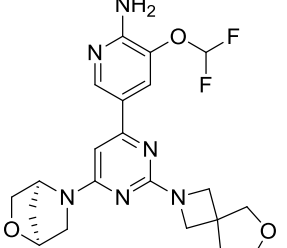
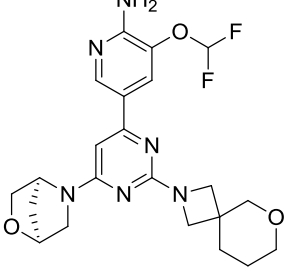
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
356	0,00926	 <p>5-[2-(азетидин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.14 (brs, 1H), 4.11 (t, J=7.6 Гц, 4H), 3.78 – 3.50 (m, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 3H), 1.99 – 1.96 (m, 1H).	406,9	В
357	0,0113	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[3-(4,4-дифтор-1-піперидил)азетидин-1-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (t, J=8.0 Гц, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 4H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 4H).	518,1	В
358	0,0102	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.61 – 2.60 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.47 – 1.44 (m, 2H).	430,9	А
359	0,0276	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 6.41 – 6.20 (m, 3H), 5.15 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.92 – 3.86 (m, 2 H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 2.18 –	410,0	А

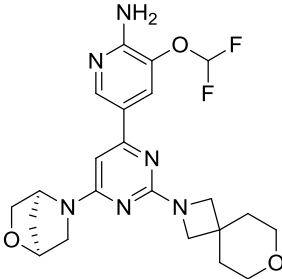
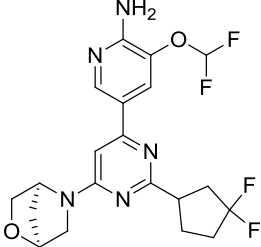
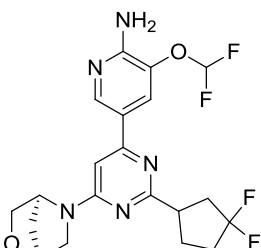
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметилсульфаніл) піридин-2-амін, сіль мурашиної кислоти	1.95 (m, 3H), 1.15 – 0.98 (m, 4H).		
360	0,00885	 <p>5-[2-(6,6-дифтор-3-азабікло[3.2.0]гептан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (d, J=10.8 Гц, 1H), 4.05 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 5H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H).	467,1	В
361	0,00996	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(5-фтор-2-азабікло[2.2.1]гептан-2-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 3H), 4.75 – 4.71 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 3H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.59 – 1.56 (m, 1H).	449,1	В
362	0,0138	 <p>5-[2-(5,5-дифтор-2-азабікло[2.2.1]гептан-2-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 4.94 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 4H).	467,1	В

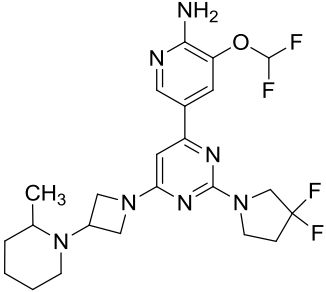
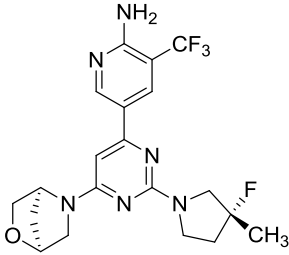
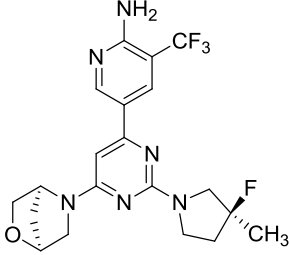
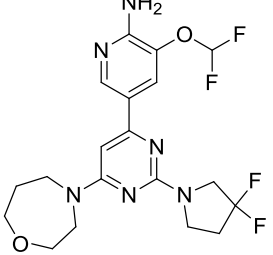
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
363	0,0168	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=74.0 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 6H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 6H).	461,1	В
364	0,0281	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.56 (t, J=74.0 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.79 – 3.76 (m, 4H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 6H).	461,1	В
365	0,0475	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(6-окса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H).	447,1	В
366	0,0392	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(6-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.60 – 3.88 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.48	461,1	В

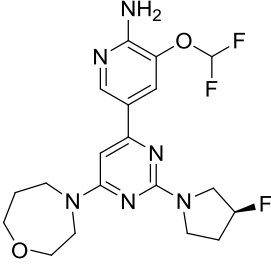
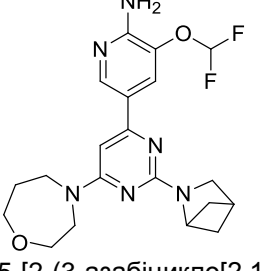
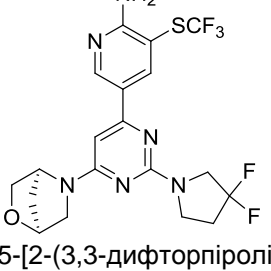
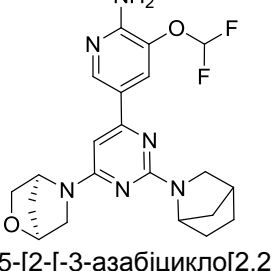
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.59 – 1.62 (m, 2H).		
367	0,0539	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.70 – 3.67 (m, 4H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.83 (m, 4H).	461,2	В
368	0,0154	 <p>5-[2-[3,3-дифторциклопентил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.25 – 5.22 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 3H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 4H), 2.17 – 2.14 (m, 2H).	440,2	U
369	0,00619	 <p>5-[2-[3,3-дифторциклопентил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.25 – 5.23 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 3H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 4H), 2.14 – 2.02 (m, 2H).	440,2	U

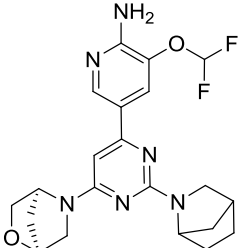
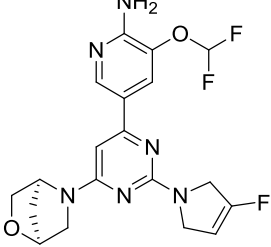
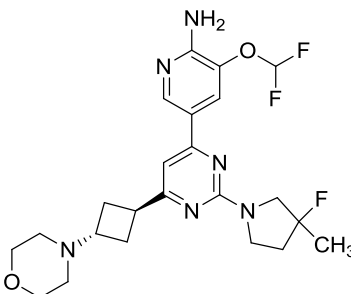
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
370	0,0325	 <p>(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-(2-метил-1-піперидил)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 4H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 3H), 2.14 – 2.12 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 4H), 1.43 – 1.41 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.4 Гц, 3H).	496,2	В
371	0,034	 <p>5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.13 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 4H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.59 (d, J=6.8 Гц, 3H).	439,0	В
372	0,0071	 <p>5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.13 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 0.99 (s, 3H).	439,1	В
373	0,0386	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.01 – 3.71 (m, 12H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.07 – 2.00	443,2	В

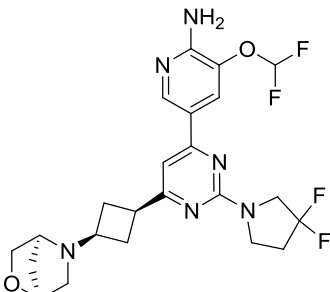
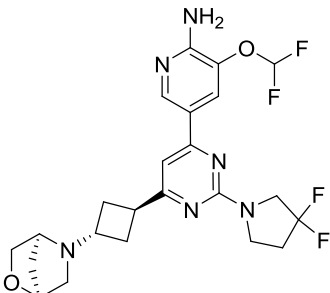
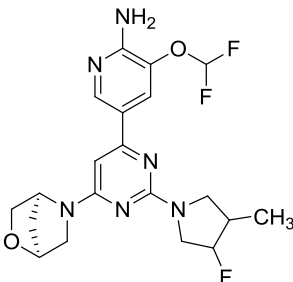
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		дифторпіролідин-1-іл)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін	(m, 2H).		
374	0,043	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.35 (d, J=12.8 Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.03 – 3.69 (m, 12H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 3H).	424,9	B
375	0,0409	 <p>5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.87 – 3.72 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 4H), 1.51 – 1.44 (m, 2H).	419,2	B
376	0,0986	 <p>5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметилсульфаніл)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.17 – 5.10 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 6H), 3.55 – 4.95 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 1.98 – 1.95 (m, 2H).	474,9	A
377	0,0452	 <p>5-[2-[-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=72.4 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 2.61	431,2	A

Таблиця 1

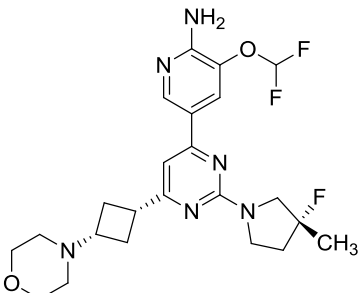
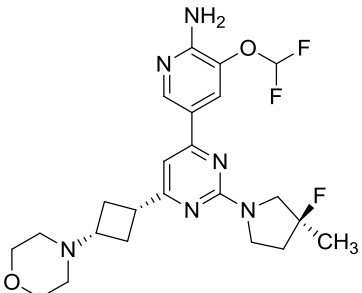
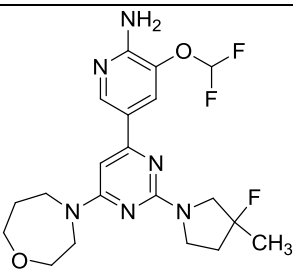
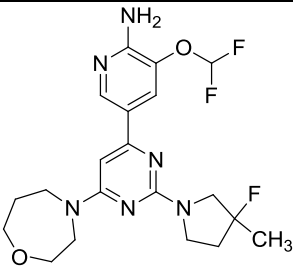
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1	– 2.60 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).		
378	0,107	 5-[2-[3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 4H), 1.47 – 1.44 (m, 2H).	431,2	A
379	0,0051	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-2,5-дигідропірол-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H).	420,9	B
380	0,00796	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.96 – 4.94 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 5H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 9H), 2.16 (s, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).	479,2	T

Таблиця 1

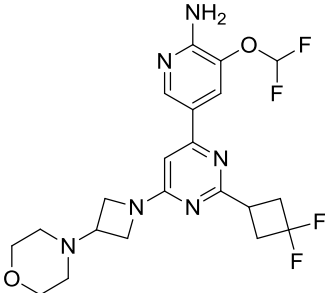
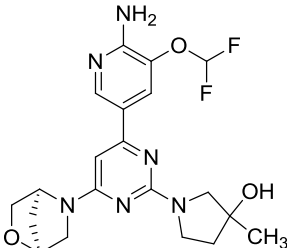
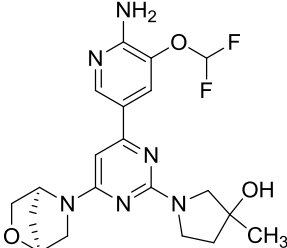
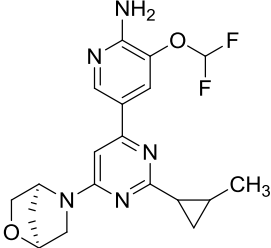
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
381	0,00956	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-цис-циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 5H), 3.67 – 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.88 (d, J=6.8 Гц, 1H), 2.74 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.74 – 1.70 (m, 1H).	495,0	Т
382	0,0109	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-транс-циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 5H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 2.83 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.63 (d, J=10.4 Гц, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 6H), 1.85 (d, J=9.6 Гц, 1H), 1.74 (d, J=9.6 Гц, 1H).	495,0	Т
383	0,00090	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3-фтор-4-метил-піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 2H), 3.31 (t, J=12.0 Гц, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 3H).	437,2	А



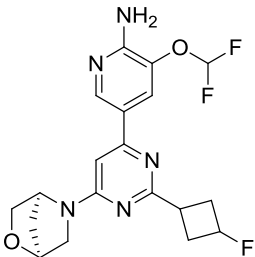
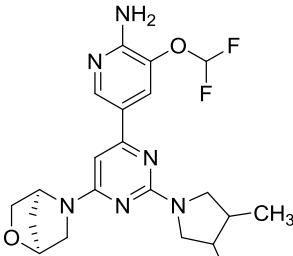
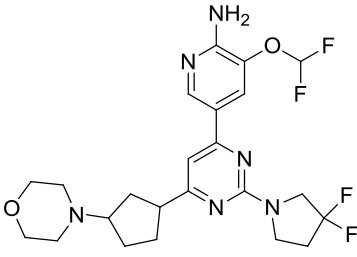
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
384	0,0173	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноциклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (t, J=73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 5H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 6H), 2.19 – 1.82 (m, 4H), 1.57 (d, J=20.4 Гц, 3H).	479,2	T
385	0,00259	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-(3-морфоліноциклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 5H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.39 – 2.35 (m, 6H), 2.16 – 1.90 (m, 4H), 1.57 (d, J=20.4 Гц, 3H).	479,2	T
386	0,00641	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.98 – 3.52 (m, 12H), 2.31 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 3H), 1.60 (s, 3H).	439,0	B
387	0,0492		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.97 – 3.52 (m, 12H),	439,0	B

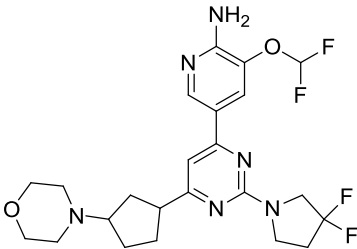
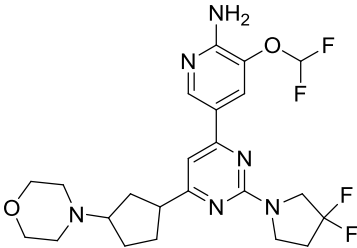
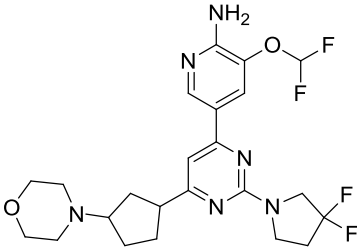
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2	2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.60 (s, 3H).		
388	0,143	 5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.97 (m, 2H), 3.76 – 3.74 (m, 4H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.44 (s, 4H).	469,2	В
389	0,0348	 1-[4-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-2-іл]-3-метил-піролідин-3-ол Діастереомер 1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.79 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.76 – 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.42 – 3.30 (m, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.34 (s, 3H).	435,1	А
390	0,154	 1-[4-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-2-іл]-3-метил-піролідин-3-ол Діастереомер 2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.87 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.84 – 3.82 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).	435,1	А
391	0,0202		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J=72.8 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.74	390,1	С

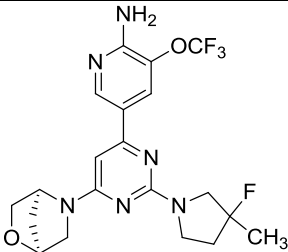
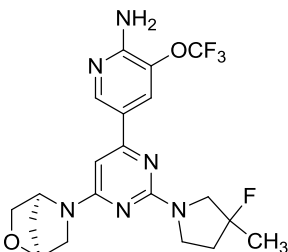
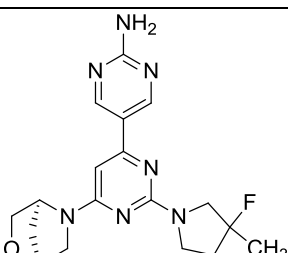
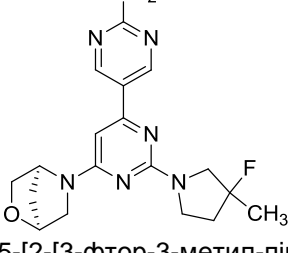
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилциклопропіл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів	(s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 4H), 0.85 – 0.78 (m, 1H).		
392	0,0366	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторциклобутил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.67 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.57 – 3.30 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 0.69 – 0.51 (m, 4H).	408,0	T
393	0,00447	 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3-фтор-4-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 5H), 3.52 – 2.40 (m, 2H), 3.31 (t, J=12.0 Гц, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 3H).	437,2	A
394	0,00357	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Стереοізомер 1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.73 (t, J=4.8 Гц, 4H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 6H), 2.30	497,2	S

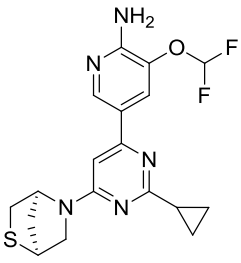
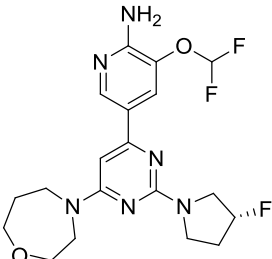
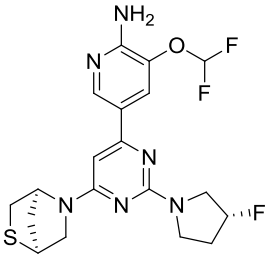
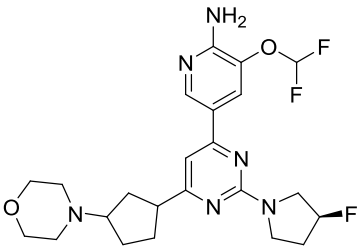
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			–2.25 (m, 1H), 2.05 –2.02 (m, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 2H).		
395	0,013	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Стереοізомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.86 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.72 (t, J=4.8 Гц, 4H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.80 –2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 6H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.05 –2.03 (m, 3H), 1.87 –1.78 (m, 2H).	497,2	S
396	0,0113	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Стереοізомер 3</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J=7.6 Гц, 2H), 3.73 (t, J=4.4 Гц, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 6H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.2 Гц, 1H).	497,2	S
397	0,00527	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Стереοізомер 4</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J=7.6 Гц, 2H), 3.72 (t, J=4.8 Гц, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 6H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.60 (m,	497,2	S

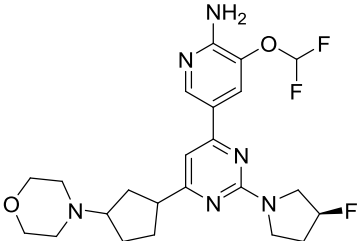
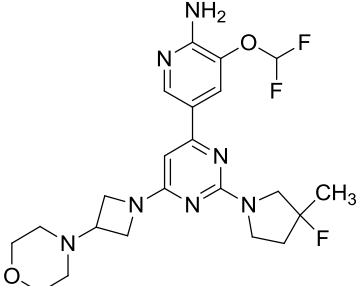
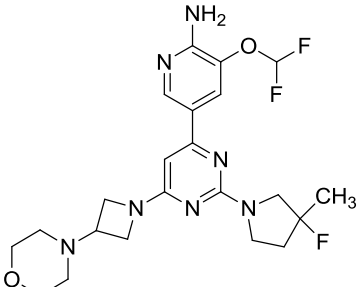
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			1H), 1.18 (t, J=7.2 Гц, 1H).		
398	0,0278	 <p>5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 3H), 1.65 (s, 3H).	455,0	В
399	0,00829	 <p>5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.59 (d, J=4.8 Гц, 3H).	455,0	В
400	0,112	 <p>5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.36 – 5.11 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.64 (d, J=6.8 Гц, 3H).	371,9	В
401	0,0225	 <p>5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 4H), 3.71 – 3.69 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.05 –	371,9	В

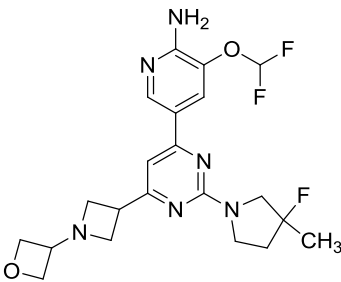
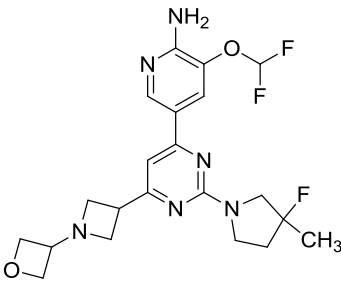
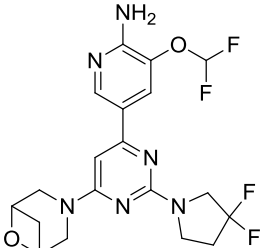
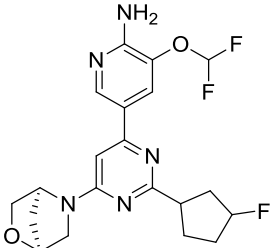
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 2	1.93 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).		
402	0,0031	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.61 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.79 – 3.50 (m, 4H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 4H).	392,1	O
403	0,0604	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.06 – 3.71 (m, 12H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 3H).	424,9	B
404	0,0064	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін, сіль мурашиної кислоти</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.63 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.90 – 5.76 (m, 3H), 5.42-5.29 (m, 2H), 4.20 – 3.68 (m, 7H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.40 – 2.00 (m, 4H).	438,9	B
405	0,0218	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[цис-3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 6H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 4H), 2.32 –	479,2	S

Таблиця 1

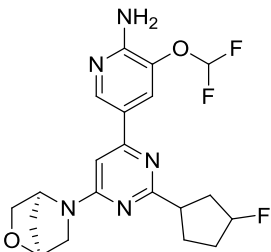
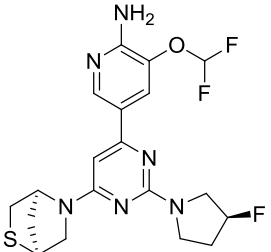
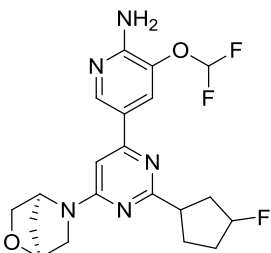
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2.29 (m, 2H), 2.04 – 1.78 (m, 6H).		
406	0,0159	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідін-1-іл]-6-[транс-3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.45 – 5.31 (m, 1H), 3.95 – 3.93 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 6H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 5H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.62 – 1.60 (m, 1H).	479,2	S
407	0,00637	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.03 (t, J=8.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 5H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.21 – 2.20 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J=20.4 Гц, 3H).	480,2	B
408	0,0242	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.03 (t, J=8.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 5H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.21 – 2.19 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J=20.4 Гц, 3H).	480,2	B

Таблиця 1

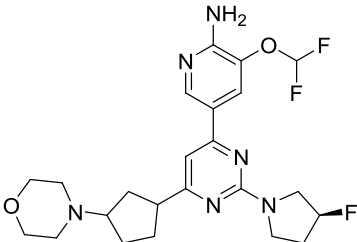
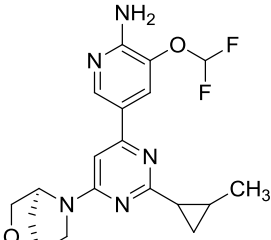
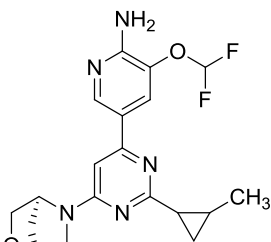
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
409	0,0452	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 4H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 7H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.66 (d, J=20.8 Гц, 3H).	451,1	P
410	0,0108	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.99 – 4.71 (m, 4H), 3.98 – 3.76 (m, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 7H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.23 – 2.01 (m, 1H), 1.65 (d, J=20.8 Гц, 3H).	451,1	P
411	0,00334	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.77 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.04 – 3.79 (m, 8H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 1.96 (d, J=8.8 Гц, 1H).	441,1	A
412	0,00685	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 2.48 – 2.35	422,2	U



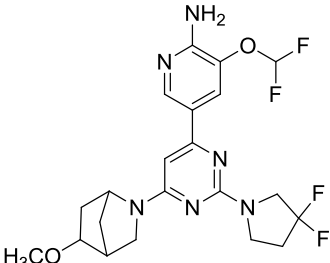
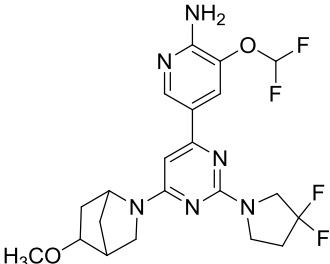
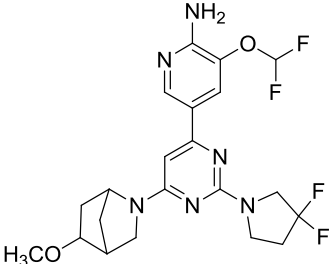
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 3H).		
413	0,0089	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.31 – 5.16 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 3H), 1.98 – 1.75 (m, 3H).	422,2	U
414	0,00227	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.92 (m, 1H), 5.42 – 5.29 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 5H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.12 – 3.10 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H).	439,4	B
415	0,0102	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.52 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.50 – 3.37 (m, 3H), 2.31 – 2.16 (m, 4H), 1.94 – 1.89 (m, 4H).	422,1	U

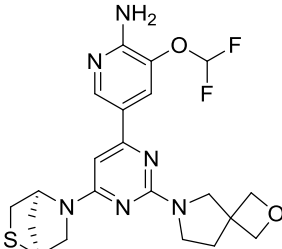
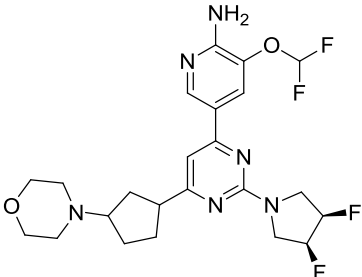
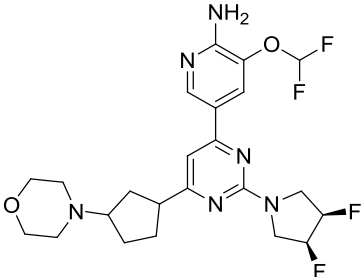
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
416	0,00684	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[цис-3-морфоліноциклопентил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 6H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 4H), 2.29 – 2.00 (m, 6H), 1.86 – 1.75 (m, 2H).	479,2	S
417	0,0115	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[2-метилциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.65 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 3H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 1H), 1.22 (d, J=5.6 Гц, 3H), 0.80 – 0.75 (m, 1H).	390,1	S
418	0,0436	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[2-метилциклопропіл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 4H), 0.78 – 0.77 (m, 1H).	390,1	S

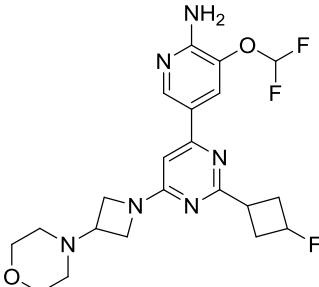
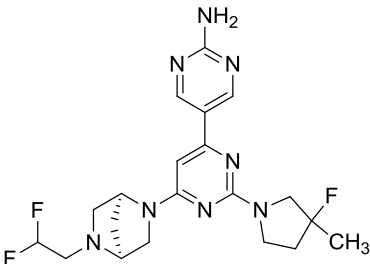
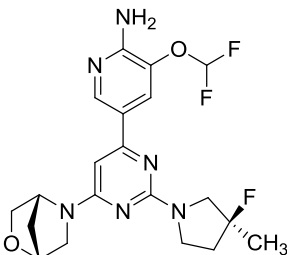
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
419	0,00509	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[5-метокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.05 – 5.98 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 4H).	469,1	В
420	0,00308	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[5-метокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.92 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 4H).	469,1	В
421	0,00631	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[5-метокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 3</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.94 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.51 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.83 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 4H).	469,2	В

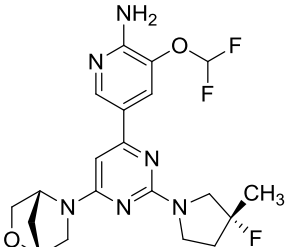
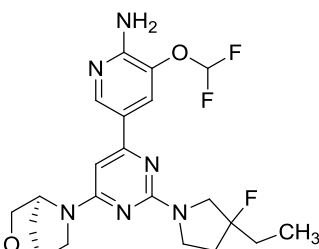
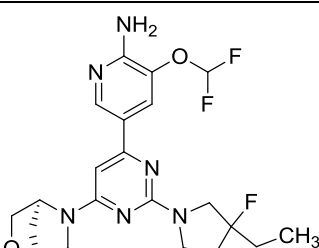
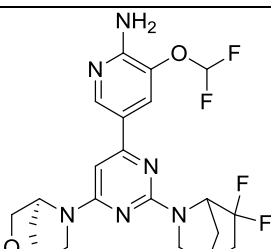
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
422	0,00501	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)-6-[(1S, 4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.00 – 5.91 (m, 1H), 5.45 – 5.20 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 4H), 3.87 – 3.63 (m, 7H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 3H), 2.02 – 1.99 (m, 1H).	463,0	B
423	0,00696	 <p>(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[(цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(цис-3-морфоліноциклопентил] піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.37 – 5.20 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 6H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.04 – 2.00 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H).	497,2	S
424	0,00809	 <p>(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[(цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл)-6-[(транс-3-морфоліноциклопентил] піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.92 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 – 5.22 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 6H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 4H), 2.21 – 2.11 (m, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 1H).	497,2	S

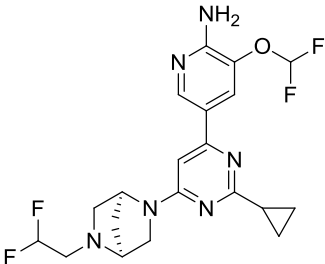
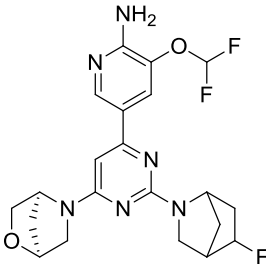
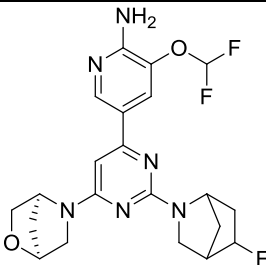
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
425	0,11	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторциклобутил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.91 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.57 – 4.54 (m, 2H), 4.25 – 4.21 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 2.48 (s, 4H), 0.70 – 0.51 (m, 4H).	451,2	В
426	0,0109	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-(3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл)піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 2H), 5.94 – 5.65 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.80 – 1.87 (m, 1H), 1.62 (d, J=20.4 Гц, 3H).	435,1	В
427	0,0023	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.62 (d, J=20.4 Гц, 3H).	436,9	В

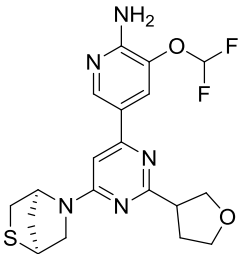
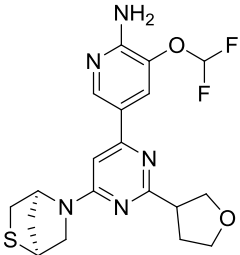
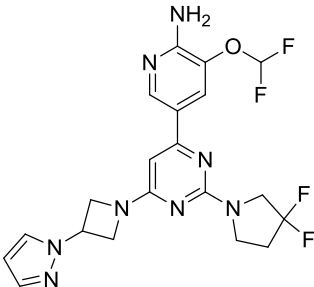
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
428	0,00967	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.62 (d, J=20.8 Гц, 3H).	436,9	В
429	0,00745	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-етил-3-фтор-піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 5H), 1.10 (t, J=7.6 Гц, 3H).	451,1	А
430	0,00109	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-етил-3-фтор-піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.63 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.42 (m, 5H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 5H), 1.10 (t, J=7.6 Гц, 3H).	450,9	А
431	0,00552	 <p>5-[2-(5,5-дифтор-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.59 – 3.36 (m, 4H), 2.83 – 2.73 (m, 2H),	467,2	В

Таблиця 1

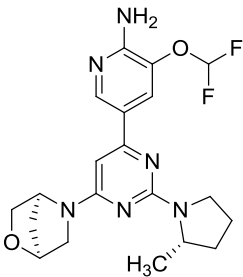
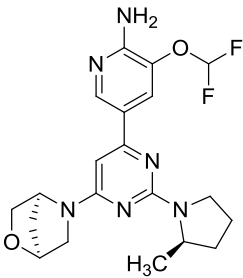
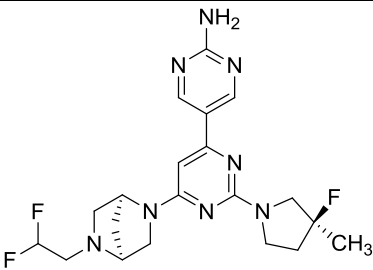
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Суміш діастереомерів	2.30 – 2.17 (м, 2H), 2.01 – 1.81 (м, 4H).		
432	0,00831	 <p>5-[2-циклопропіл-6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J=74.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.92 – 5.63 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.70 (d, J=9.2 Гц, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.12 – 1.10 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 2H).	439,0	О
433	0,00668	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.75 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.32 – 4.73 (m, 6H), 3.91 – 3.51 (m, 6H), 2.94 (s, 1H), 2.15 – 1.79 (m, 5H), 1.62 – 1.59 (m, 1H).	449,0	В
434	0,018	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(1R, 4R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.33 – 4.71 (m, 6H), 3.92 – 3.87 (m, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.12 – 1.73 (m, 5H), 1.60 – 1.56 (m, 1H).	449,0	В

Таблиця 1

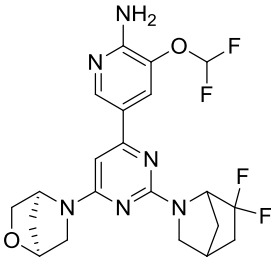
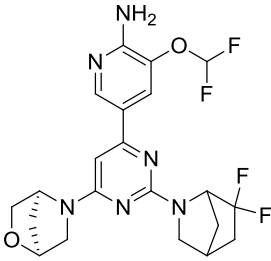
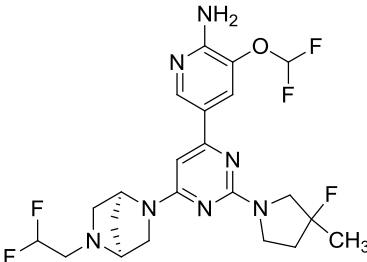
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
435	0,00574	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2- [тетрагідрофуран-3-іл]-6-[(1S, 4S)- 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5- іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.23 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.50 – 2.28 (m, 3H), 2.06 – 2.03 (m, 1H).	421,9	S
436	0,00792	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2- [тетрагідрофуран-3-іл]-6-[(1S, 4S)- 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5- іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 3H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.43 – 2.41 (m, 1H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 2.02 (m, 1H).	421,9	S
437	0,0101	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3- дифторпіролідин-1-іл)-6-(3-піразол- 1-ілазетидин-1-іл)піримідин-4- іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.60 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.98 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.49 (br s, 2H), 6.36 – 6.26 (m, 2H), 5.49 – 5.35 (m, 1H), 4.50 (dd, J=8.6, 8.6 Гц, 2H), 4.30 (dd, J=9.3, 5.4 Гц, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.80 – 3.68	465,18	B



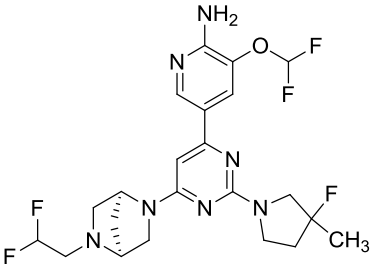
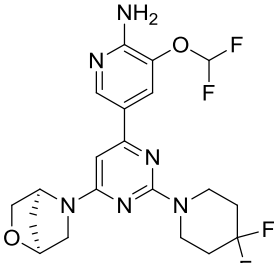
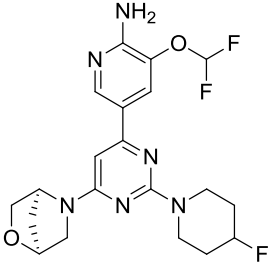
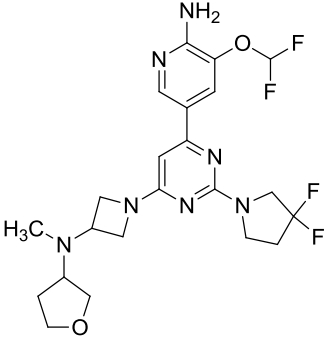
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			(m, 2H).		
438	0,012	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.14 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.40 (br s, 2H), 6.34 – 6.13 (m, 1H), 5.04 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.78 (d, J=6.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.2 Гц, 3H).	419,2	A
439	0,00262	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.14 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.40 (br s, 2H), 6.34 – 6.13 (m, 1H), 5.04 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.78 (d, J=6.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.2 Гц, 3H).	419,2	A
440	0,00535		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 7.94 – 5.66 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.10 – 4.91 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.61 –	435,1	B

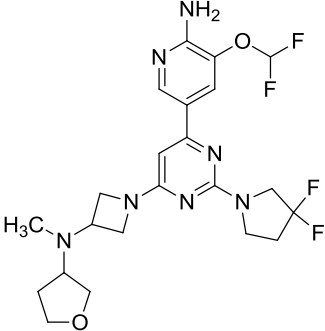
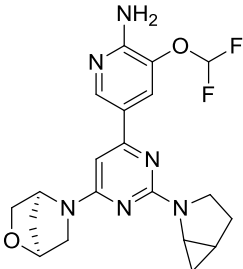
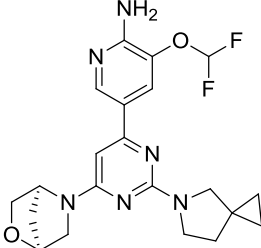
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		5-[6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін	3.52 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).		
441	0,00199	 <p>5-[2-[5,5-дифтор-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 – 3.38 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 6H).	467,1	В
442	0,0111	 <p>5-[2-[5,5-дифтор-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.60 – 3.36 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 6H).	467,1	В
443	0,00235	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.87 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 6.01 – 5.71 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 6H), 3.30 – 2.73 (m, 4H), 2.24 – 1.84 (m, 4H), 1.58 (t, J=20.8 Гц, 3H).	500,2	В

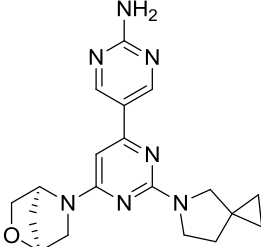
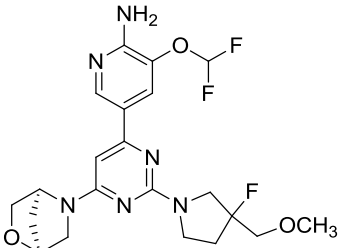
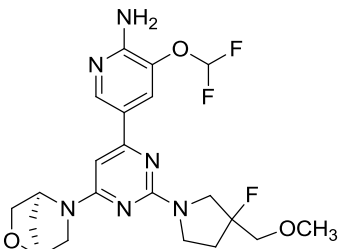
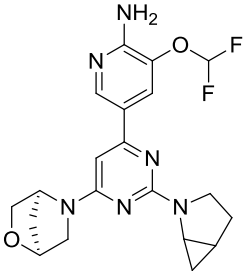
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
444	0,00091	 <p>5-[6-[(1S, 4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабікло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-[3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 6.01 – 5.71 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 6H), 3.30 – 2.73 (m, 4H), 2.24 – 1.84 (m, 4H), 1.58 (t, J=20.8 Гц, 3H).	500,2	В
445	0,0207	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-(4,4-дифтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.54 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 4.91 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 4H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.04 – 1.61 (m, 6H).	455,2	В
446	0,0181	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-(4-фтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.54 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 3H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 6H).	437,2	В
447	0,0101	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-[метил-тетрагідрофуран-3-]]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.47 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 5H), 3.77 – 3.48 (m, 6H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m,	498,22	В

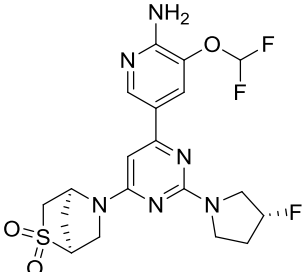
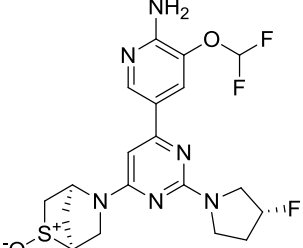
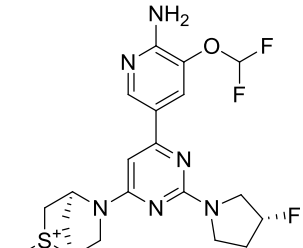
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		іл]аміно]азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 1	2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.71 (m, 2H).		
448	0,0144	 <p>3-(диформетокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-[метил-[тетрагідрофуран-3-іл]аміно]азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J=73.9 Гц, 1H), 6.47 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 5H), 3.77 – 3.48 (m, 6H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.71 (m, 2H).	498,22	В
449	0,00092	 <p>5-[2-[цис-2-азабіцкло[3.1.0]гексан-2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.16 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.42 (br s, 2H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H), 3.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.46 (d, J=9.7 Гц, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.02 (dd, J=20.3, 8.9 Гц, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.56 – 0.48 (m, 1H).	417,18	А
450	0,00555	 <p>5-[2-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.50 (s, 4H), 1.95 –	431,2	В

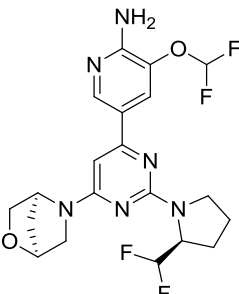
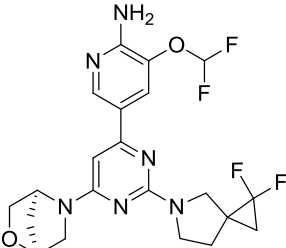
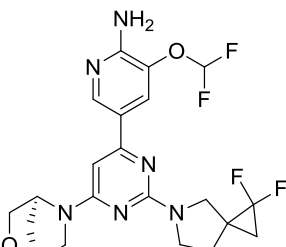
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін	1.73 (m, 4H), 0.65 – 0.59 (m, 4H).		
451	0,0255	 <p>6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 4H), 2.15 – 1.85 (m, 4H), 0.65 – 0.58 (m, 4H).	366,2	B
452	0,00292	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 4H), 3.52 – 3.49 (m, 5H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	467,1	A
453	0,00789	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 5H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	467,1	A
454	0,00667	 <p>5-[2-[цис-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.59 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.16 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.42 (br s, 2H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H),	417,2	A

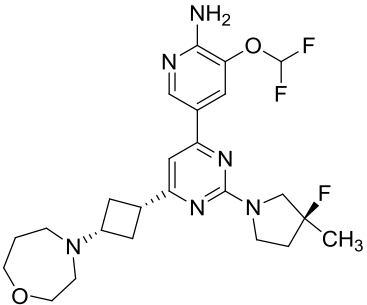
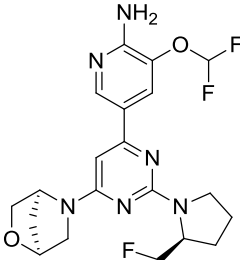
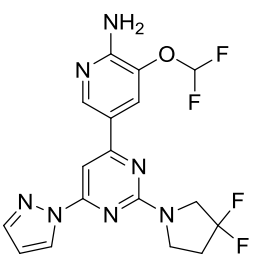
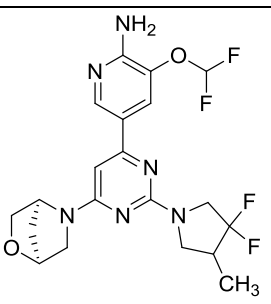
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		2-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2	3.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.46 (d, J=9.7 Гц, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.02 (dd, J=20.3, 8.9 Гц, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.56 – 0.48 (m, 1H).		
455	0,0082	 (1S, 4S)-5-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану діоксид 2,2-	ЯМР немає	471,2	В
456	0,00405	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 2S, 4S)-2-оксидо-2-тіоній-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1	ЯМР немає	455,2	В
457	0,0104	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 2R, 4S)-2-оксидо-2-тіоній-5-	ЯМР немає	455,2	В

Таблиця 1

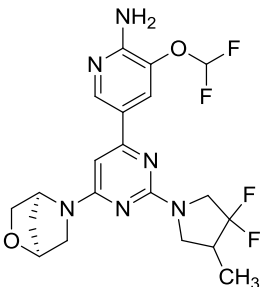
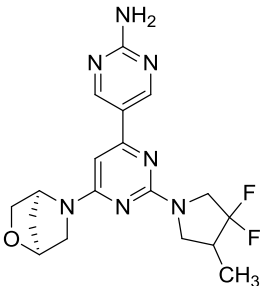
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2			
458	0,00498	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-(дифторметил)піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.62 – 6.25 (m, 4H), 5.05 – 4.89 (m, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.48 (d, J=9.3 Гц, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.16 – 1.86 (m, 6H).	455,2	A
459	0,00432	 <p>5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 4.93 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 4H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 2H).	467,2	B
460	0,0112	 <p>5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 3.82 – 3.80 (m, 4H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.44 – 3.42 (m, 2H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 2H).	467,2	B

Таблиця 1

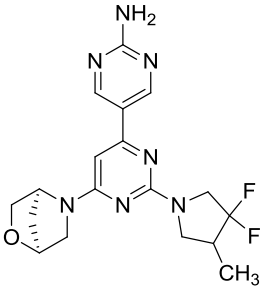
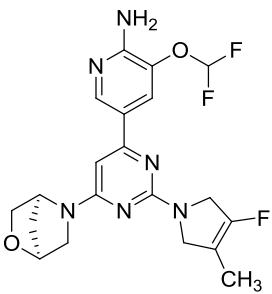
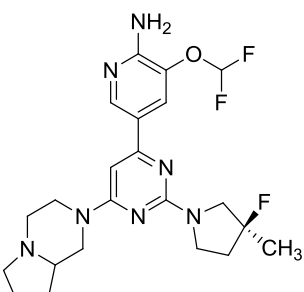
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
461	0,00114	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідін-1-іл]-6-[3-(1,4-оксазепан-4-іл)-цис-циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 5H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 2H), 2.40 – 1.88 (m, 6H), 1.61 (d, J=15.2 Гц, 3H).	493,0	Т
462	0,00574	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-(фторметил)піролідін-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	ЯМР нет	437,2	А
463	0,185	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-піразол-1-іл-піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.76 – 8.67 (m, 2H), 8.07 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.90 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.68 – 6.55 (m, 1H), 4.08 (t, J=13.2 Гц, 2H), 3.88 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H).	410,2	В
464	0,00296	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[3,3-дифтор-2-метил-піролідін-1-іл]-6-[3-(1,4-оксазепан-4-іл)-цис-циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.61 – 6.13 (m, 3H), 5.12 – 4.94 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.82 –	455,2	А



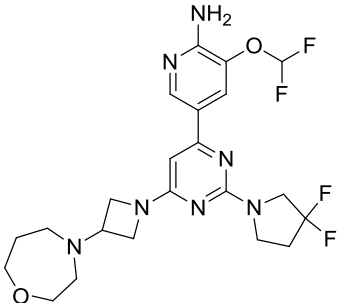
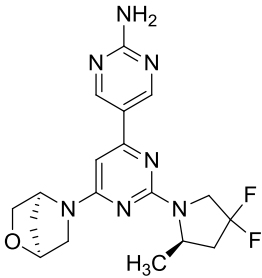
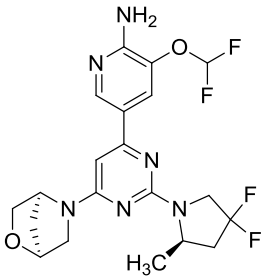
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		дифтор-4-метил-піролідин-1-іл]-6- [(1S, 4S)-2-окса-5- азабіцикло[2.2.1]гептан-5- іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1	3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J=9.6 Гц, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.9 Гц, 3H).		
465	0,00202	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3,3- дифтор-4-метил-піролідин-1-іл]-6- [(1S, 4S)-2-окса-5- азабіцикло[2.2.1]гептан-5- іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.61 – 6.13 (m, 3H), 5.12 – 4.94 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J=9.6 Гц, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.9 Гц, 3H).	455,2	A
466	0,0135	 5-[2-[3,3-дифтор-4-метил- піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5- азабіцикло[2.2.1]гептан-5- іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.72 – 6.08 (m, 1H), 5.17 – 4.80 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 3H), 3.78 (dd, J=7.3, 1.0 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.9 Гц, 3H).	390,2	A

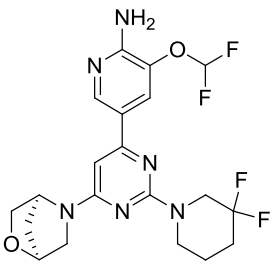
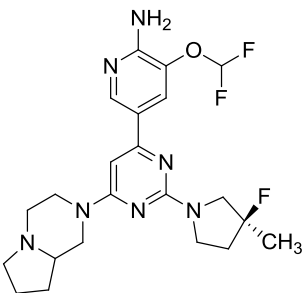
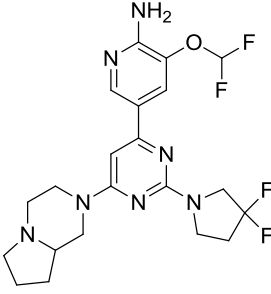
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
467	0,0237	 <p>5-[2-[3,3-дифтор-4-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.72 – 6.08 (m, 1H), 5.17 – 4.80 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 3H), 3.78 (dd, J=7.3, 1.0 Гц, 1H), 3.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.9 Гц, 3H).	390,2	А
468	0,00284	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-4-метил-2,5-дигідропірол-1-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.56 – 6.08 (m, 3H), 5.13 – 4.88 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.42 – 4.06 (m, 4H), 3.78 (d, J=6.2 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).	435,2	А
469	0,00374	 <p>5-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.73 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.16 – 3.13 (m, 3H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 4H), 1.92 – 1.91 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).	464,1	В

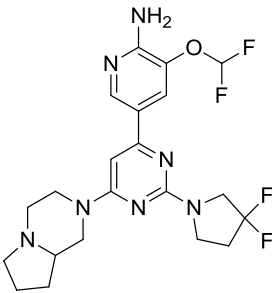
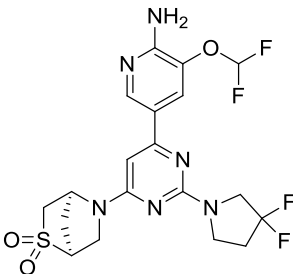
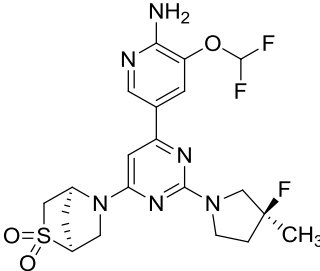
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
470	0,00768	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-[3-(1,4-оксазепан-4-іл)азетидин-1-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13 – 4.11 (m, 2H), 3.97 – 3.74 (m, 10H), 3.57 – 3.56 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.95 – 1.91 (m, 1H).	498,2	В
471	МРН	 <p>5-[2-[(2R)-4,4-дифтор-2-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.92 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.78 – 5.99 (m, 1H), 5.17 – 4.83 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 1H), 4.07 (dd, J=28.0, 13.4 Гц, 1H), 3.87 (dd, J=24.5, 12.5 Гц, 1H), 3.78 (dd, J=7.2, 1.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J=10.5 Гц, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.36 (d, J=6.3 Гц, 3H).	390,19	А
472	МРН	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(2R)-4,4-дифтор-2-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.60 – 6.02 (m, 3H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 1H), 4.07 (dd, J=27.8, 13.2 Гц, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78 (dd, J=7.4, 1.2 Гц, 1H), 3.67 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 2.82 –	455,18	А

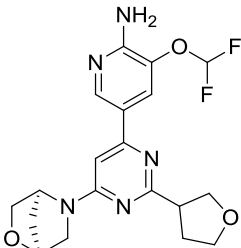
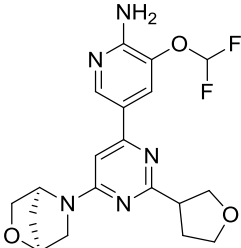
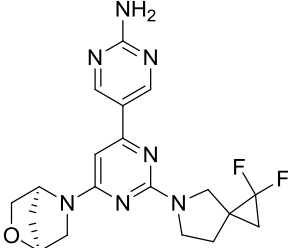
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2.64 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.3 Гц, 3H).		
473	0,00206	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.49 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.02 (t, J=12.0 Гц, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.76 (m, 2H).	455,2	В
474	0,00192	 <p>5-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-а]піразин-2-іл]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 3H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 4H), 1.92 – 1.91 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).	464,1	В
475	0,00626	 <p>5-[6-[(8a)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-а]піразин-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m,	468,2	В

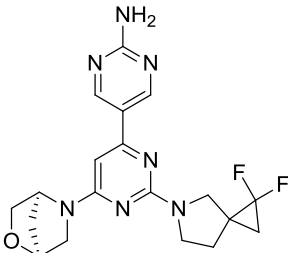
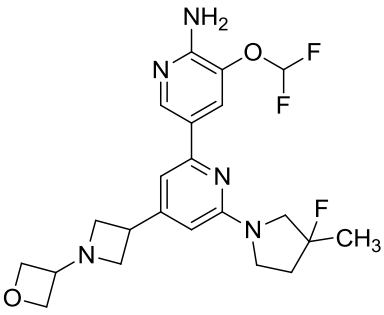
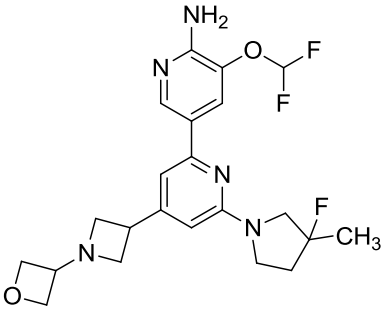
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			2H), 2.02 – 1.91 (m, 3H), 1.79 – 1.77 (m, 1H), 1.55 – 1.53 (m, 1H).		
476	0,0159	 <p>5-[6-[(8a)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(диформетокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.93 – 1.91 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 1H).	468,2	В
477	0,00924	 <p>(1S, 4S)-5-(6-(6-аміно-5-(диформетокси)піридин-3-іл)-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан 2,2-діоксид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.39 (d, J=6.8 Гц, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 2.73 (d, J=11.6 Гц, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 3H).	489,1	В
478	0,00334	 <p>(1S, 4S)-5-(6-(6-аміно-5-(диформетокси)піридин-3-іл)-2-((S)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан 2,2-діоксид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.16 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.67 (m, 1H), 3.41 –	485,1	В

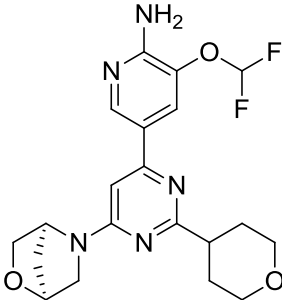
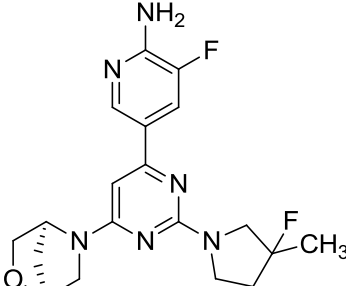
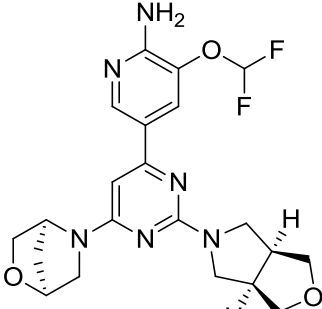
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			3.38 (m, 1H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 2.70 (d, J=12.0 Гц, 1H), 2.46 (d, J=11.6 Гц, 1H), 2.29 – 2.27 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.60 (d, J=20.8 Гц, 3H).		
479	0,020	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[тетрагідрофуран-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.51(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.63 (t, J=73.0 Гц, 1H), 6.35 (brs, 1H), 5.35 – 5.05 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.21 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 2H).	405,9	S
480	0,0182	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[тетрагідрофуран-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.36 (brs, 1H), 5.45 – 4.98 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.21 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 3H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H).	405,9	S
481	0,0107	 <p>5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.88 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.06 – 5.00 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.47 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 3H), 1.42	402,2	B

Таблиця 1

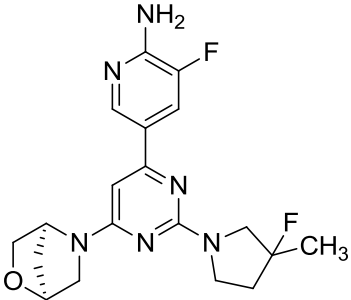
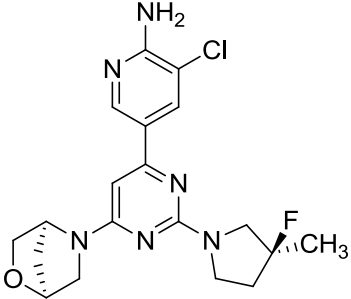
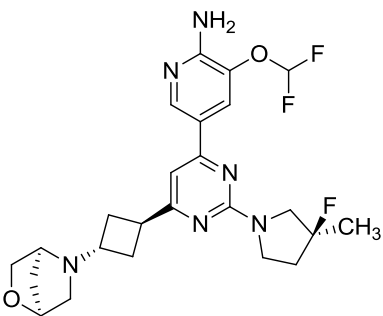
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
			– 1.37 (m, 2H).		
482	0,0101	 <p>5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабікло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 4H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 2H).	402,2	В
483	0,00737	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, J <sub>HF</sub> =73.2 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, J <sub>HF</sub> =20.4 Гц, 3H)	449,9	Р
484	0,0425	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, J <sub>HF</sub> =73.6 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, J <sub>HF</sub> =20.4 Гц, 3H).	449,9	Р

Таблиця 1

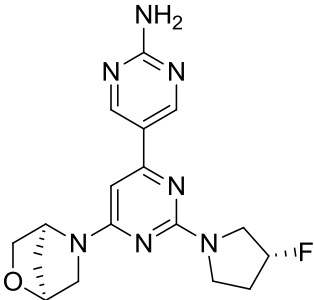
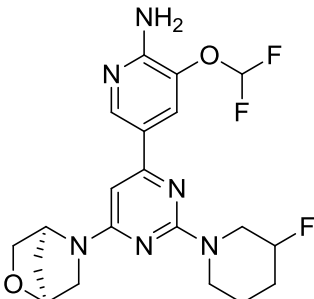
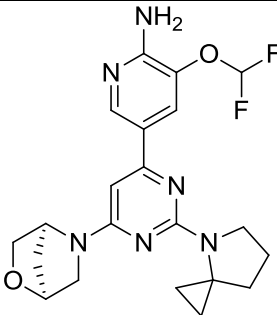
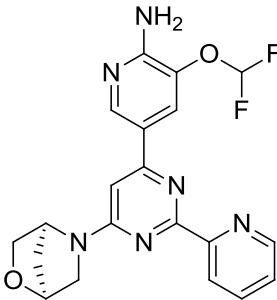
№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
485	0,013	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-тетрагідропіран-4-іл]-піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 4H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 6H).	420,1	S
486	0,0472	 <p>3-фтор-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.30 – 5.07 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.72 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 2.95 (m, 3H), 1.68 (d, J=20.4Hz, 3H).	389,2	B
487	0,0165	 <p>5-[2-[(3aS, 6aR)-1,3,3a, 4,6,6a-гексагідрофуоро[3,4-с]пірол-5-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 4H), 3.57 – 3.40 (m, 2H), 3.03 – 3.02 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	447,1	B



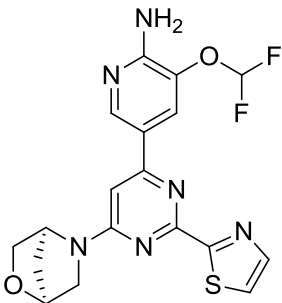
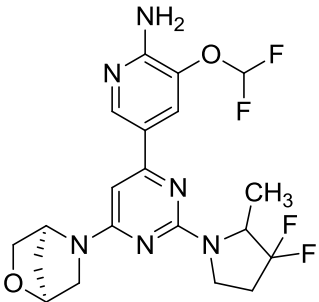
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
488	0,0112	 <p>3-фтор-5-[2-[3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J=12.0 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 4H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.60 (d, J=20.4 Гц, 3H).	389,2	В
489	0,013	 <p>3-хлор-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.66 – 3.48 (m, 5H), 2.24 – 1.96 (m, 5H), 1.58 (d, J=20.4 Гц, 3H).	405,1	А
490	0,00235	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-піролідин-1-іл]-6-[3-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 5H), 3.80 – 3.54 (m, 5H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 3H), 2.37 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.66 (d, J=20.4 Гц, 3H).	491,2	Т

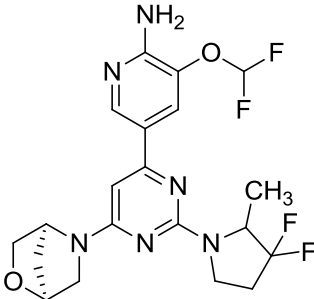
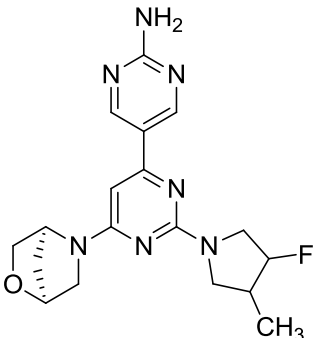
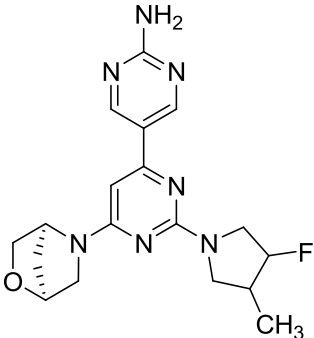
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
491	0,0745	 <p>5-[2-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піримідин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.91 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.42 – 5.20 (m, 4H), 4.73 (s, 1H), 4.04 – 3.81 (m, 4H), 3.71 – 3.50 (m, 4H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 3H).	357,9	A
492	0,00583	 <p>3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-1-піперидил)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін Суміш діастереомерів</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.49 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 2H), 2.10 – 1.80 (m, 6H).	437,2	A
493	0,0062	 <p>5-[2-(4-азаспіро[2.4]гептан-4-іл)-6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	ЯМР нет	431,2	B
494	0,00796	 <p>3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піримідин-4-іл]піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.38 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J=7.5, 4.7, 1.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J=73.7 Гц,	413,2	Z

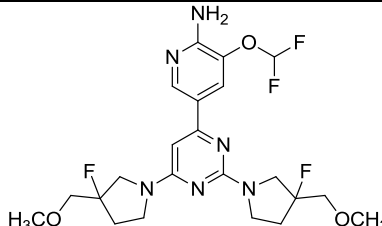
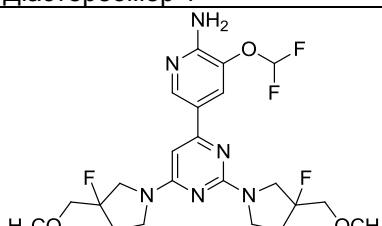
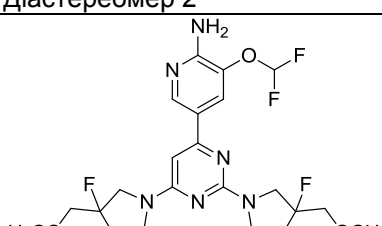
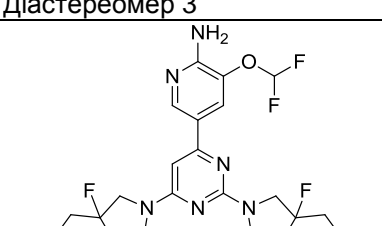
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
		окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-піридил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін	2H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 5.45 – 4.98 (m, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H).		
495	0,00463	 <p>5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(тіазол-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.20 (t, J=73.1 Гц, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.32 – 5.03 (m, 1H), 4.86 – 4.58 (m, 1H), 3.85 (d, J=6.9 Гц, 1H), 3.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H).	419,11	АА
496	0,0125	 <p>5-(6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифтор-2-метилпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.47 (m, 3H), 5.12 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 1H), 3.84 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (d, J=10.0 Гц, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.30 (dd, J=6.5, 2.8 Гц, 3H).	455,2	В

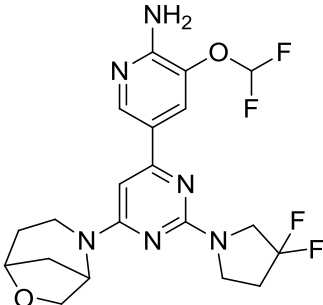
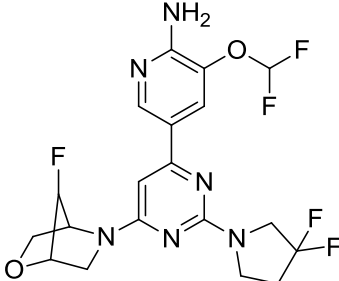
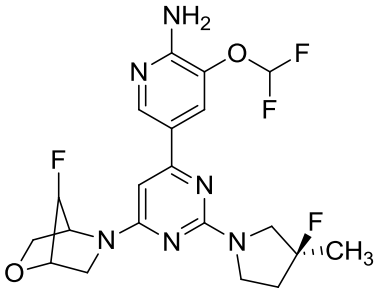
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
497	0,0004	 <p>5-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифтор-2-метилпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.8 Гц, 1H), 6.47 (m, 3H), 5.12 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 1H), 3.84 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (d, J=10.0 Гц, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.30 (dd, J=6.5, 2.8 Гц, 3H).	455,2	В
498	0,0654	 <p>6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(цис-3-фтор-4-метилпіролідин-1-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.00 – 3.71 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 3H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Гц, 3H).	371,9	А
499	0,0234	 <p>6-((1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(цис-3-фтор-4-метилпіролідин-1-іл)-[4,5'-біпіримідин]-2'-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.25 – 5.00 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.09 – 3.70 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Гц, 3H).	371,9	А

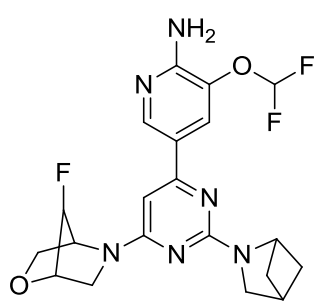
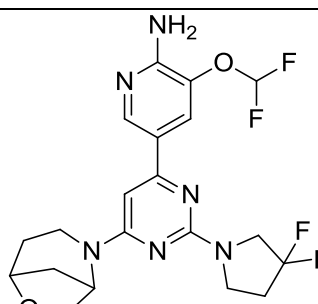
Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
500	0,00185	 <p>5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.49 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В
501	0,00787	 <p>5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В
502	0,00501	 <p>5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 3</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В
503	0,0184	 <p>5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Діастереомер 4</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В

Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
504	0,00165	 <p>5-(6-(6-окса-2-азабіцкло[3.2.1]октан-2-іл)-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 1</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.53 (t, J=73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 5H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.40 – 3.56 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H).	455,2	В
505	0,00809	 <p>3-(дифторметокси)-5-(2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-((1S, 4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (d, J=57.6 Гц, 1H), 5.09 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.23 – 4.21 (m, 1H), 4.06 – 3.83 (m, 5H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H).	458,9	В
506	0,00262	 <p>3-(дифторметокси)-5-(2-((S)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-6-((1S, 4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.16 (d, J=57.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.73 – 3.51 (m, 4H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.64 (d, J=7.2 Гц, 3H).	454,9	В

Таблиця 1

№	DLK K <sub>i</sub> (мкМ)	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР	МС [МН] <sup>+</sup>	Спосіб
507	0,00819	 <p>5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-((1S, 4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J=73.2 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.13 (d, J=57.6 Гц, 1H), 4.92 (s, 4H), 4.55 (s, 1H), 4.22 – 4.21 (m, 1H), 4.09 – 4.07 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 2H).	434,8	В
508	0,00408	 <p>5-(6-(6-окса-2-азабіцикло[3.2.1]октан-2-іл)-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін Енантіомер 2</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J=73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 7H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H).	455,1	В

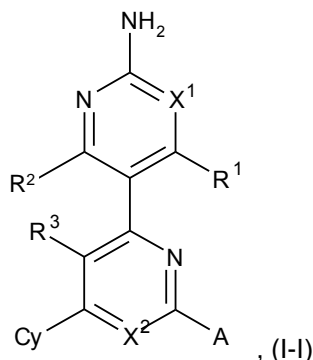
## Приклад 3

- Аналіз інгібування DLK за допомогою резонансного перенесення енергії флюоресценції з тимчасовим дозволом (TR-FRET; від англ. "time-resolved fluorescence resonance energy transfer"): реакційні суміші для DLK кінази (20 мкл), що містять 5 нМ DLK, міченої на N-кінці глутатіон-S-трансферазою (GST) (Carna Bioscience), 40 нМ субстрату МКК4 K131M, міченого на N-кінці HIS-міткою, і 30 мкМ АТФ в буфері для кіназної реакції (50 мМ 4-(2-гідроксиетил)-1-піперазин етансульфонова кислота (ГЕПЕС), рН 7,5, 0,01 % Тритон X-100, 0,01 % бичачі γ-глобуліни, 2 мМ дитіотрейтол (ДТТ), 10 мМ MgCl<sub>2</sub> і 1 мМ ЕГТА) і тестована сполука, серійно розведена 1:3, починаючи з 20 мкМ, інкубували при температурі доквілля протягом 60 хвилин в 384-лунковому планшеті OptiPlate (Perkin Elmer). Для гасіння кіназних реакцій і виявлення фосфорильованого субстрату МКК4 до реакційної суміші додавали 15 мкл суміші TR-FRET антитіла, що містить 2 нМ антитіло проти фосфорильованої МКК4, що мітиться криплатом європію (Cisbio), і 23 нМ антитіло проти HIS, мічене D2 (Cisbio) в ідентифікуючому буфері (25 мМ Трис рН 7,5, 100 мМ NaCl, 100 мМ ЕДТА, 0,01 % Твін- 20 і 200 мМ KF). Ідентифікуючу суміш інкубували протягом 3 годин при температурі доквілля, і TR-FRET ідентифікували за допомогою скануючого спектрофотометра для зчитування планшетів з множинними мітками EnVision (Perkin-Elmer), використовуючи мітку LANCE/DELFIА Dual Enh від Perkin-Elmer (фільтр збудження: UV2 (TRF) 320 і фільтри випускання: APC 665 і Europium 615). Сполуки формули I-I або I, представлені в таблиці 1 в прикладі 1, інгібували кіназу DLK з константами інгібування K<sub>i</sub> в мікромолярному діапазоні (мкМ).

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули (I-I)

5



або її солі, де

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> кожний незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>галогеналкіл;

10 X<sup>1</sup> являє собою C-R<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> вибраний з групи, що складається з метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, метилу, монофторметилу, дифторметилу, трифторметилу, циклопропілу, циклобутилу і циклопентилу;

X<sup>2</sup> являє собою N або CH;

15 A вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>діалкіламіно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарили, де A необов'язково заміщений замісниками R<sup>A</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, C<sub>1-8</sub>гетероалкілу, -

20 (L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>6</sub>арили, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-NR<sup>R1a</sup>R<sup>R1b</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OR<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-SR<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>R1c</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)C(=O)R<sup>R1b</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)OR<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)R<sup>R1a</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-P(=O)(OR<sup>R1a</sup>)(OR<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>R1c</sup>, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>), -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>) і -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>R1a</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>R1c</sup>), де L<sup>A</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-</sub>

25 4алкілену, C<sub>1-4</sub>гетероалкілену, C<sub>1-4</sub>алкоксилу, C<sub>1-4</sub>аміноалкілену, C<sub>1-4</sub>тіоалкілену, C<sub>2-4</sub>алкенілену і C<sub>2-4</sub>алкінілену; де R<sup>R1a</sup> і R<sup>R1b</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>R1c</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу; Y<sup>1</sup> являє собою O або S, і де R<sup>A</sup> необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками R<sup>RA</sup>, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, C<sub>1-4</sub>алкіламіно і C<sub>1-4</sub>діалкіламіно; і

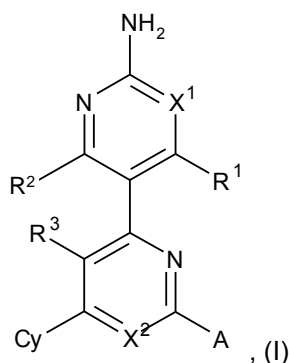
Су вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу і 5-6-членного гетероарили, де Су необов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками R<sup>Cy</sup>, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, C<sub>1-8</sub>гетероалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-фенілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-NR<sup>RCa</sup>R<sup>RCb</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-SR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=Y<sup>1</sup>)OR<sup>RCc</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)C(=O)R<sup>RCb</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-C(=O)OR<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-OC(=O)R<sup>RCa</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-P(=O)(OR<sup>RCa</sup>)(OR<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>RCc</sup>, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>), -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)SCO<sub>1-2</sub>N(R<sup>RCa</sup>)(R<sup>RCb</sup>) і -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>RCa</sup>)S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>RCc</sup>), де L<sup>Cy</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-4</sub>алкілену, C<sub>1-4</sub>гетероалкілену, C<sub>1-4</sub>алкоксилу, C<sub>1-4</sub>аміноалкілену, C<sub>1-4</sub>тіоалкілену, C<sub>2-4</sub>алкенілену і C<sub>2-4</sub>алкінілену; де R<sup>RCa</sup> і R<sup>RCb</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу; R<sup>RCc</sup> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, 3-8-

50



членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  являє собою O або S, і де  $R^{Cy}$  необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^{RCy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно і  $C_{1-4}$ діалкіламіно.

2. Сполука за п. 1, яка має формулу (I)



або її солі, де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожний незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ галогеналкіл;

$X^1$  являє собою  $C-R^4$ , де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, метилу, монофторметилу, дифторметилу, трифторметилу, циклопропілу, циклобутилу і циклопентилу;

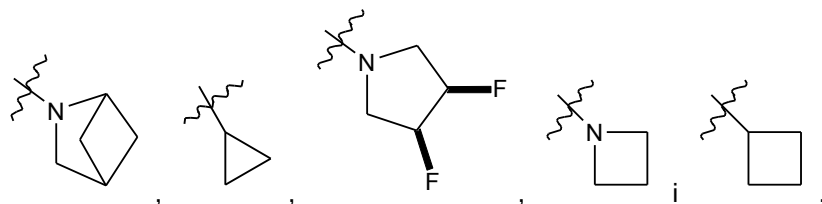
$X^2$  являє собою N або CH;

A вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{1-6}$ діалкіламіно, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де A необов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу,  $C_{1-8}$ гетероалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^A)_{0-1}$ - $C_6$ арилу,  $-(L^A)_{0-1}$ - $NR^{R1a}R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $SR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $C(=O)OR^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $OC(=O)R^{R1a}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{R1c}$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ ,  $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$  і  $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ , де  $L^A$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$ алкілену,  $C_{1-4}$ гетероалкілену,  $C_{1-4}$ алкоксилу,  $C_{1-4}$ аміноалкілену,  $C_{1-4}$ тіоалкілену,  $C_{2-4}$ алкенілену і  $C_{2-4}$ алкінілену; де  $R^{R1a}$  і  $R^{R1b}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{R1c}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  являє собою O або S, і де  $R^A$  необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^A$ , вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно і  $C_{1-4}$ діалкіламіно; і

Sy вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, 3-12-членного циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклоалкілу, де Sy необов'язково заміщений на атомі вуглецю або гетероатомах замісниками  $R^{Cy}$ , вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу,  $C_{1-8}$ гетероалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарилу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенілу,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $NR^{RCa}R^{RCb}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $SR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)OR^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)R^{RCa}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$  і  $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ , де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$ алкілену,  $C_{1-4}$ гетероалкілену,  $C_{1-4}$ алкоксилу,  $C_{1-4}$ аміноалкілену,  $C_{1-4}$ тіоалкілену,  $C_{2-4}$ алкенілену і  $C_{2-4}$ алкінілену; де  $R^{RCa}$  і  $R^{RCb}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{RCc}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарилу і 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  являє собою O або S, і де  $R^A$  необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^A$ , вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно і  $C_{1-4}$ діалкіламіно; і

- $1-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ ,  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$  і  $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ , де  $L^{Cy}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$ алкілену,  $C_{1-4}$ гетероалкілену,  $C_{1-4}$ алкоксилену,  $C_{1-4}$ аміноалкілену,  $C_{1-4}$ тіоалкілену,  $C_{2-4}$ алкенілену і  $C_{2-4}$ алкінілену; де  $R^{RCa}$  і  $R^{RCb}$  незалежно вибрані з групи, що складається з атома водню,  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-8-членного гетероциклоалкілу;  $R^{RCc}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-8}$ алкілу,  $C_{1-8}$ галогеналкілу, 3-8-членного циклоалкілу, фенілу, бензилу, 5-6-членного гетероарили і 3-7-членного гетероциклоалкілу;  $Y^1$  являє собою O або S, і де  $R^{Cy}$  необов'язково заміщений на атомах вуглецю і гетероатомах замісниками  $R^{RCy}$  в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)S(O)_{0-2}-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $S(O)_{0-2}N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $C(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ ,  $C_{1-4}$ (галоген)алкіл- $OC(=O)N(H)-$ , (галоген)алкіл- $N(H)-C(=O)O-$ , ((галоген)алкіл) $_2N-C(=O)O-$ ,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно і  $C_{1-4}$ діалкіламіно.
3. Сполука за п. 1 або 2, де або A, або Су являє собою поліциклічний карбоцикл або поліциклічний гетероцикл.
4. Сполука за пп. 1, 2 або 3, де  $X^2$  являє собою N.
5. Сполука за пп. 1, 2 або 3, де  $X^2$  являє собою C(H).
6. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4 або 5, де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$ , кожен незалежно, вибрані з групи, що складається з F, Cl, атома водню,  $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ галогеналкілу, конкретно, де кожен  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою атом водню.
7. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де A і Су незалежно вибрані з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, 7-азаспіро[3.5]нонану, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонану, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2H-фуоро[3,2-с]піролу, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, циклопропану, циклопентану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2H-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану і 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану, і необов'язково заміщені.
8. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, де A вибраний з групи, що складається з піролідину, піперидину, азетидину, азепану, піперазину, циклопропану, циклобутану, циклопентану, 7-азаспіро[3.5]нонану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,7-діазаспіро[3.5]нонану, октагідроциклопента[с]піролу, 2-азаспіро[3.3]гептану, 2,5-діазаспіро[3.4]октану, 6-азаспіро[2.5]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, морфоліну, гексагідро-2H-фуоро[3,2-с]піролу і 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, і необов'язково заміщений, конкретно, де A вибраний з групи, що складається з 2-азабіцикло[2.1.1]гексану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, азетидину, піролідину, циклопропану, циклобутану, циклопентану, і необов'язково заміщений, більш конкретно, де A вибраний з групи, що складається з (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R,5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R,5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, і необов'язково заміщений.
9. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де A вибраний з групи, що складається з метилу, етилу, ізопропілу,

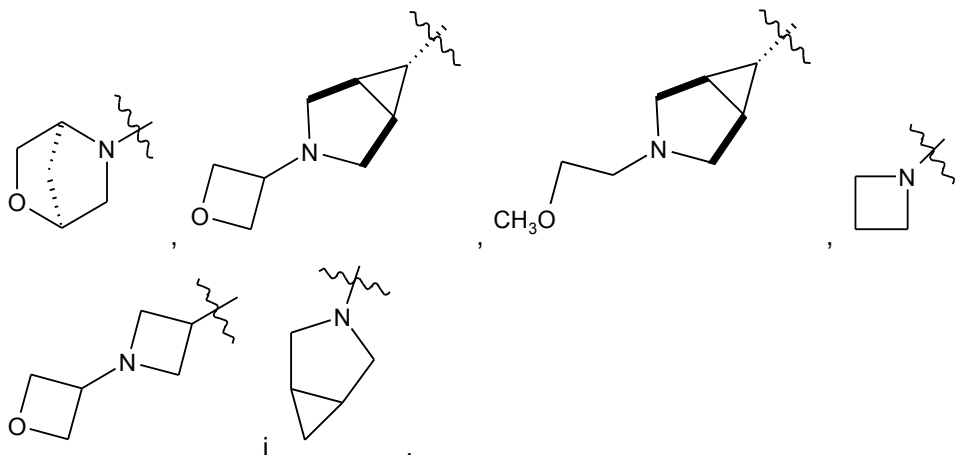
50



10. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9, де Су вибраний з групи, що складається з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, піперидину, піролідину, азетидину, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декану, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, 2-

азабіцикло[2.1.1]гексану, 9-азабіцикло[4.2.1]нонану, 9-азабіцикло[3.3.1]нонану, циклобутану, 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, 2,2-діоксиду, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, тетрагідро-2Н-пірану, 8-азабіцикло[3.2.1]октану, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану, і необов'язково заміщений, конкретно, де Су вибраний з групи, що складається з азетидину, (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану, (1R,5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1R,5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексану, (1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану і (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, і необов'язково заміщений.

11. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де Су вибраний з групи, що складається з



12. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11, де А необов'язково заміщений замісниками  $R^A$  в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, C<sub>1-8</sub>гетероалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>A</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>6</sub>арили, де L<sup>A</sup> вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub>алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub>арил являє собою феніл; і де R<sup>A</sup> необов'язково заміщений замісниками R<sup>RA</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, C<sub>1-4</sub>алкіламіно і C<sub>1-4</sub>діалкіламіно, конкретно, де А необов'язково заміщений замісниками R<sup>A</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>, циклопропілметилу, CF<sub>3</sub> і бутилу.

13. Сполука за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12, де Су необов'язково заміщений замісниками R<sup>Cy</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-8</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>галогеналкілу, C<sub>1-8</sub>гетероалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного циклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-3-8-членного гетероциклоалкілу, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-5-6-членного гетероарили, -(L<sup>Cy</sup>)<sub>0-1</sub>-C<sub>6</sub>арили, де L<sup>Cy</sup> вибраний з групи, що складається з -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -N(H)CH<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1-3</sub>алкіл)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>N(H)-, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкіл)-; де 3-8-членний циклоалкіл вибраний з групи, що складається з пропану, бутану, пентану і гексану; де 3-8-членний гетероциклоалкіл вибраний з групи, що складається з оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, оксепану, азетидину, піролідину, піперидину і азепану; де 5-6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, тіофену, тіазолу, оксазолу, триазолу, піридину, піримідину, піразину, піридазину; де C<sub>6</sub>арил являє собою феніл; і де R<sup>Cy</sup> необов'язково заміщений замісниками R<sup>RCy</sup> в кількості від 1 до 5, вибраними з F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)S(O)<sub>0-2</sub>-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-S(O)<sub>0-2</sub>N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-C(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-N(H)-C(=O)-,

((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, C<sub>1-4</sub>(галоген)алкіл-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкіл-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкіл)<sub>2</sub>N-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, C<sub>1-4</sub>алкіламіно і C<sub>1-4</sub>діалкіламіно.

14. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з наступних:

- 5 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
(±)-1-(3-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-циклопропілпіримідін-4-іл)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)етанон,  
(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл]піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
10 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-(2-метил-1-піперидил)азетидин-1-іл]піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
15 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[(цис-3,4-дифторпіролідін-1-іл)-6-[транс-3-морфоліноциклопентил]піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпіролідін-1-іл)-6-[цис-3-морфоліноциклопентил]піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
(±)-3-(дифторметокси)-5-[2-транс-3,4-дифторпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідін-4-іл]піридин-2-амін,  
20 (±)-5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-метоксипіролідін-1-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
25 (±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(2-метилморфолін-4-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[2-(азетидин-1-іл)-6-(3-метоксипіролідін-1-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
30 (±)-5-[2-циклопропіл-6-[6-(2-метоксіетил)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл]піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[2-циклопропіл-6-[6-(оксетан-3-іл)-цис-3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл]піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
35 (±)-5-[6-(цис-1,3,3а,4,6,6а-гексагідрофуоро[3,4-с]пірол-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[6-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(±)-5-[6-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-5-іл)-2-(азетидин-1-іл)піримідін-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
40 (±)-5-[6-циклопропіл-4-(1-тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл)-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
(1S,4S)-5-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)піримідін-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану 2,2-діоксид,  
45 (1S,4S)-5-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-((S)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)піримідін-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану 2,2-діоксид,  
(1S,4S)-5-(6-(6-аміно-5-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідін-4-іл)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептану 2,2-діоксид,  
[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-метилпропан-2-ол,  
50 [6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-2-метоксіетанон,  
1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон,  
55 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідін-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-1-он,  
1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідін-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-1-он,  
1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідін-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон,  
60

- 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метилпропан-2-ол,
- 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метилпропан-2-ол,
- 5 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон,
- 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метилпропан-2-ол,
- 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]етанон,
- 10 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-метокси-2-метилпропан-1-он,
- 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]етанон,
- 15 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]етанон,
- 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол енантіомер 1,
- 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол енантіомер 2,
- 20 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол енантіомер 1,
- 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]пропан-2-ол енантіомер 2,
- 25 1-[1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]азетидин-3-іл]піролідин-2-он,
- 1-[1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]азетидин-3-іл]піперидин-2-он,
- 1-[3-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]азетидин-1-іл]-2-метилпропан-2-ол,
- 30 1-[4-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-2-іл]-3-метилпіролідин-3-ол діастереомер 1,
- 1-[4-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-2-іл]-3-метилпіролідин-3-ол діастереомер 2,
- 35 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]циклобутанкарбонітрил,
- 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-метилпіролідин-3-ол енантіомер 1,
- 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-метилпіролідин-3-ол енантіомер 2,
- 40 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-етилпіримідин-4-іл]-3-метилпіролідин-3-ол енантіомер 1,
- 1-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-етилпіримідин-4-іл]-3-метилпіролідин-3-ол енантіомер 2,
- 45 2-[2-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-6-циклопропіл-4-піридил]-2-метилпропаннітрил, сіль мурашиної кислоти,
- 3-(дифторметокси)-5-(2-((S)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)-6-((1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-амін,
- 3-(дифторметокси)-5-(2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-((1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-амін,
- 50 3-(дифторметокси)-5-[2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропіл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,
- 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-фторциклопропіл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,
- 55 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилазетидин-1-іл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,
- 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилциклопропіл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,
- 3-(дифторметоксі)-5-[2-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)-6-[(1S,4S)-2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 60

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]



- [illegible]

- 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2,2,2-трифторетил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 5 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[5-(трифторметил)-1,4-дигідропіразол-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 10 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[1-(трифторметил)циклопропіл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін суміш діастереомерів,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 15 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(6-окса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(6-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 20 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[тетрагідрофуран-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін діастереомер 1,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-[тетрагідрофуран-3-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін діастереомер 2,
- 25 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-тетрагідропіран-4-іл-піримідин-4-іл]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-(2-піридил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,
- 30 3-(дифторметоксі)-5-[6-[(3S)-3-фторпіролідін-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[3-(4,4-дифтор-1-піперидил)азетидин-1-іл]-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-[3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін енантіомер 1,
- 35 3-(дифторметоксі)-5-[6-[3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]піридин-2-амін енантіомер 2,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-етил-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін,
- 40 3-(дифторметоксі)-5-[6-етил-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін,  
3-(дифторметоксі)-5-[6-етил-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]піридин-2-амін,  
3-[6-[6-аміно-5-(дифторметоксі)-3-піридил]-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл]циклобутан суміш діастереомерів,
- 45 5-(2-(2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл)-6-[(1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін,  
5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 1,  
5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 2,
- 50 5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 3,  
5-(2,6-біс(3-фтор-3-(метоксиметил)піролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 4,
- 55 5-(5-((1R,5S,6S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)-3-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин,  
5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифтор-2-метилпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 1,  
5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(3,3-дифтор-2-метилпіролідін-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметоксі)піридин-2-амін діастереомер 2,
- 60

- 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-2-(тіазол-2-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-(6-(6-окса-2-азабіцикло[3.2.1]октан-2-іл)-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 5 5-(6-(6-окса-2-азабіцикло[3.2.1]октан-2-іл)-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 5-[2-(2,2-дифторциклопропіл)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(2,2-дифторетил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 10 5-[2-(2,3,3а,4,6,6а-гексагідрофурано[2,3-с]пірол-5-іл)-6-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 15 5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 20 5-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 25 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-метилімідазол-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 30 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 35 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-метоксіязетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 40 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(2,2,2-трифторетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 45 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 50 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-амін,
- 55 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-6-((1R,5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)піримідин-4-іл]-3-(трифторметокси)піридин-2-амін,
- 60

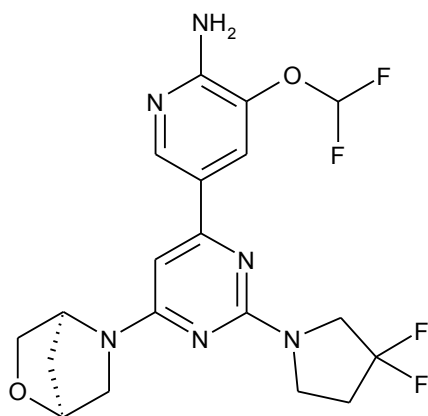
- [illegible]

- [illegible]

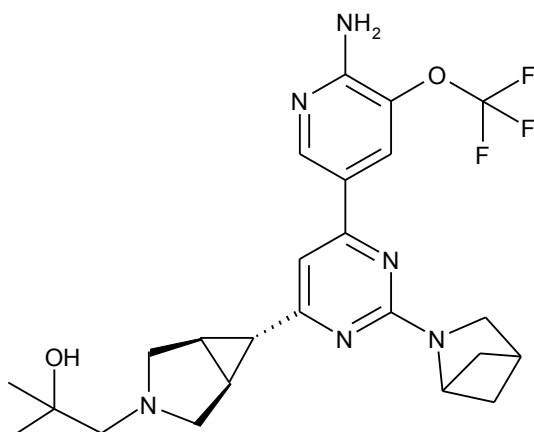
- [illegible]

- 5-[2-циклопропіл-6-[2-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 5-[2-циклопропіл-6-[2-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 5 5-[2-циклопропіл-6-[3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 2,
- 5-[2-циклопропіл-6-[3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 1,
- 5-[2-циклопропіл-6-[3-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 10 5-[2-циклопропіл-6-[3-метил-4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 5-[2-циклопропіл-6-[3-морфолінопіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 15 5-[2-циклопропіл-6-[3-морфолінопіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксіетил)-2-метилпіперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксіетил)-2-метилпіперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 20 5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксіетил)-3-метилпіперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 5-[2-циклопропіл-6-[4-(2-метоксіетил)-3-метилпіперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 25 5-[2-циклопропіл-6-[6-(оксетан-3-іл)-3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[2-трет-бутил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 30 5-[6-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(трифторметил)піридин-2-амін,
- 35 5-[6-(3-метоксіязетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(трифторметил)піридин-2-амін,
- 5-[6-(азетидин-1-іл)-2-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(азетидин-1-іл)-2-[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 40 5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклобутилпіримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(азетидин-1-іл)-2-циклопропілпіримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(азетидин-1-іл)-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 45 5-[6-(азетидин-1-іл)-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-(цис-1,3,3а,4,6,6а-гексагідрофуоро[3,4-с]пірол-5-іл)-2-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-[(1R,4S)-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 50 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,
- 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-[3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 1,
- 55 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-[3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 2,
- 5-[6-[(8а)-3,4,6,7,8,8а-гексагідро-1Н-піроло[1,2-а]піразин-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 1,
- 5-[6-[(8а)-3,4,6,7,8,8а-гексагідро-1Н-піроло[1,2-а]піразин-2-іл]-2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін енантіомер 2,
- 60

- 5-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-2-[(3S)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 1,  
5-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагідро-1H-піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-2-[(3S)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл]піримідин-4-іл]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін діастереомер 2,  
5 5-[6-циклопропіл-4-(3-морфоліноазетидин-1-іл)-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
5-[6-циклопропіл-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксіетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
5-[6-циклопропіл-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
10 5-[6-циклопропіл-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)-4-піперидил]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін,  
5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін  
енантіомер 1,  
15 5-[6-циклопропіл-4-[1-(оксетан-3-іл)піролідін-3-іл]-2-піридил]-3-(дифторметокси)піридин-2-амін  
енантіомер 2 або  
6-циклопропіл-5'-(дифторметоксі)-4-(1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)-[2,3'-біпіридин]-6'-амін.  
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-  
дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл]азетидин-1-  
20 іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін

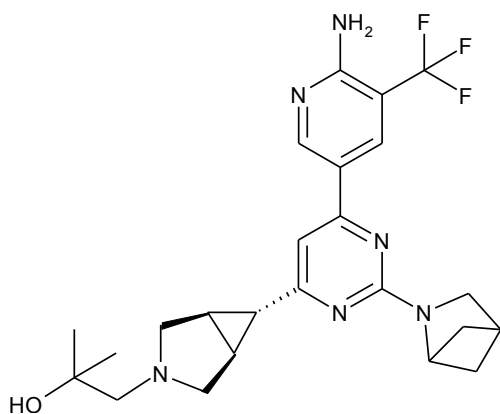


16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-  
25 азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метил-пропан-2-ол

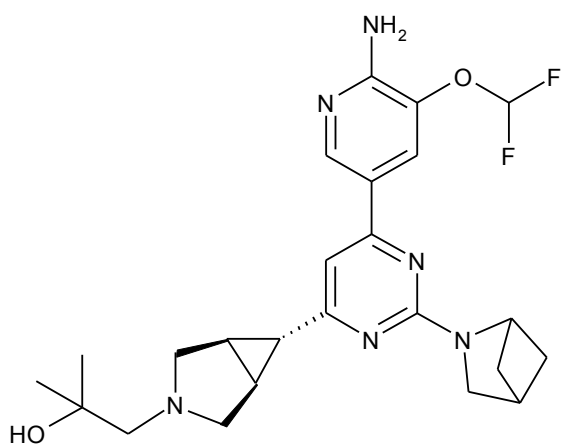


17. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-аміно-5-(трифторметил)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-  
30 метилпропан-2-ол

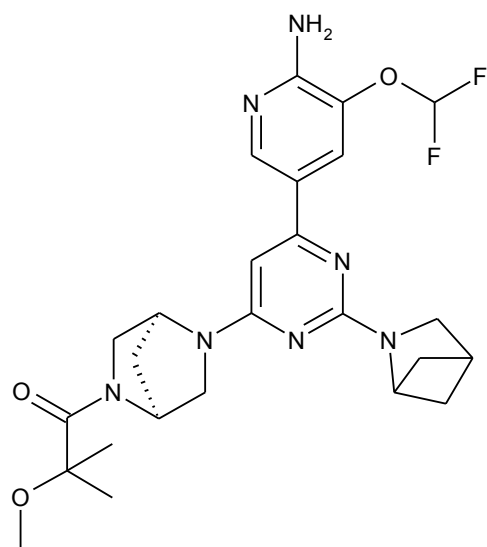




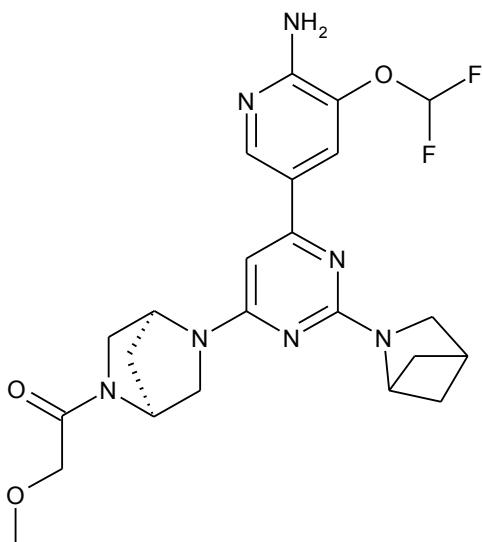
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою [6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-2-метилпропан-2-ол



19. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-метокси-2-метилпропан-1-он

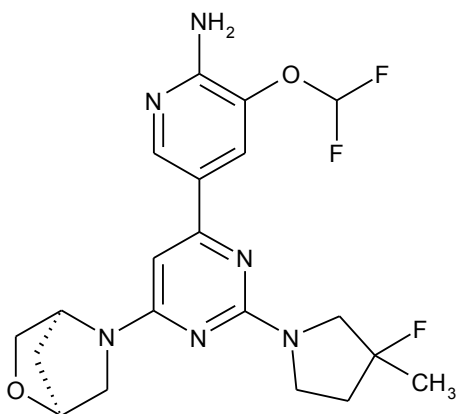


20. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою [6-аміно-5-(дифторметокси)-3-піридил]-2-(3-азабіцикло[2.1.1]гексан-3-іл)піримідин-4-іл]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-2-метоксіетанон



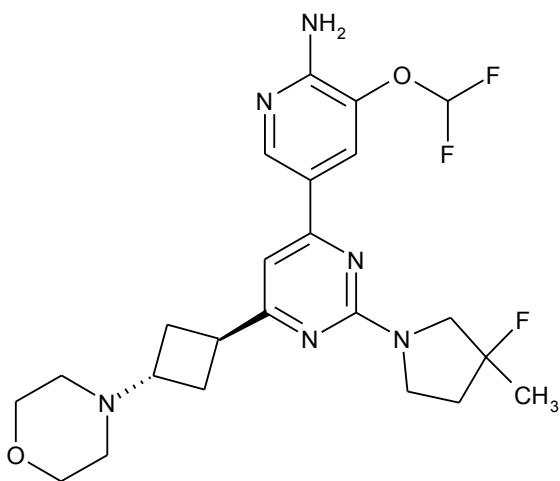
21. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін

5



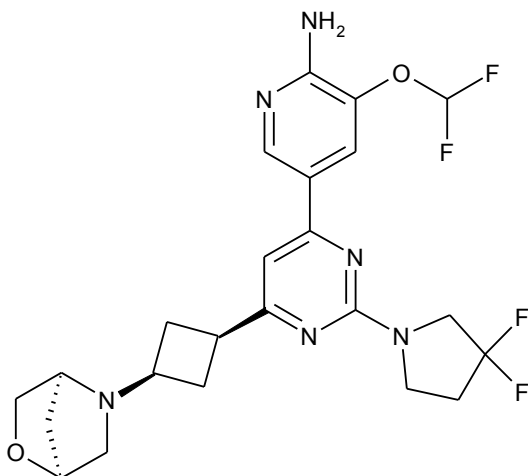
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)-6-(3-морфоліно-транс-циклобутил)піримідин-4-іл]піридин-2-амін

10

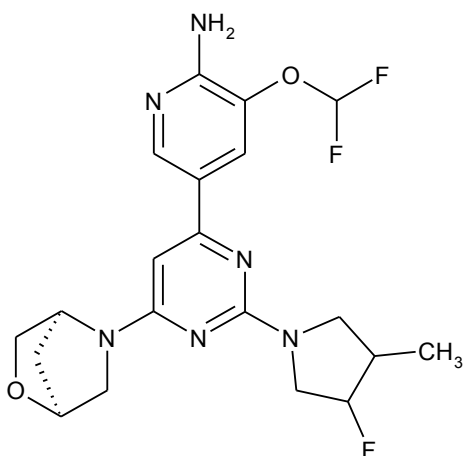


23. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]-цис-циклобутил]піримідин-4-іл]піридин-2-амін

15



24. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка являє собою 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3-фтор-4-метилпіролідин-1-іл]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл]піримідин-4-іл]піридин-2-амін



25. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів для застосування як лікарського засобу.
26. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або експіцієнт.
27. Сполука формули I-I або формули I за будь-яким з пп. 1-24 для застосування для інгібування або запобігання дегенерації нейрона центральної нервової системи (ЦНС) або його частини, конкретно, де зазначене введення сполуки формули I-I або формули I в нейрон ЦНС виконують *in vitro*, більш конкретно, де зазначене введення сполуки формули I-I або формули I в нейрон ЦНС включає пересадку або імплантацію нейрона ЦНС пацієнту-людині після введення агента.
28. Сполука формули I-I або формули I за будь-яким з пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для зменшення прогресу нейродегенеративного захворювання або стану у пацієнта, що страждає їм, де спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I-I або формули I або її фармацевтично прийнятної солі, конкретно, де зазначене нейродегенеративне захворювання або стан вибрано з групи, що складається з: хвороби Альцгеймера, хвороби Гентінгтона, хвороби Паркінсона, синдромів паркінсонізм-плюс, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), ішемії, удару, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, невралгії трійчастого нерва, невралгії язикоглоткового нерва, паралічу Белла, важкої міастенії, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, первинного латерального склерозу (ПЛС), псевдобульбарного синдрому, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, спадкової м'язової атрофії, синдромів міжхребетних дисків, шийного спондилозу, поразок нервових сплетень, компресійного

- синдрому верхньої апертури грудної клітки, периферичних нейропатій, порфірії, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної дегенерації, деменції з тільцями Леві, лобово-скроневої деменції, демієлінізуючих захворювань, синдрому Гійєна-Барре, розсіяного склерозу, хвороби Шарко-Марі-Тута, пріонної хвороби, хвороби Крейцфельда-Якоба, синдрому Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (ГШШ), фатального сімейного безсоння (ФСБ), губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби, хвороби Піка, епілепсії, комплексу СНІД-деменції, пошкодження нерва, викликаного дією токсичних сполук, вибраних з групи, що складається з важких металів, промислових розчинників, лікарських засобів і хіміотерапевтичних засобів; пошкодження нервової системи, викликаного фізичною, механічною або хімічною травмою, глаукоми, решітчастої дистрофії, пігментного ретиніту, вікової макулярної дегенерації (ВМД), дегенерації фоторецепторів, обумовленої вологою або сухою ВМД, іншої дегенерації сітківки, друз очного нерва, оптичної нейропатії і неврити очного нерва.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601