

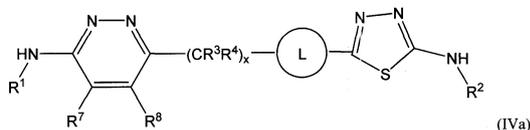
(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033919**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.12.10**(21) Номер заявки  
**201650003**(22) Дата подачи заявки  
**2015.04.17**(51) Int. Cl. **C07D 417/08** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)(54) **СОЕДИНЁННЫЕ ЦИКЛОАЛКИЛОМ ДИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ**(31) **61/986,876**(32) **2014.04.30**(33) **US**(43) **2017.03.31**(86) **PCT/IB2015/052833**(87) **WO 2015/166373 2015.11.05**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПФАЙЗЕР ИНК. (US)**(72) Изобретатель:  
**Бернс Аарон Крэйг, Коллинс Майкл  
Рэймонд, Грисли Саманта Элизабет,  
Хоффман Роберт Луис, Хуанг Цинхуа,  
Каниа Роберт Стивен, Кунг Пей-  
Пей, Линтон Мария Анджелика,  
Нарасимхан Лакшми Соуририджан,  
Ричардсон Пол Фрэнсис, Рихтер  
Дэниэл Тайлер, Смит Грэхэм (US)**(74) Представитель:  
**Вахнин А.М. (RU)**(56) **WO-A1-2014079011****KRUPA SHUKLA ET AL.:** "Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl Sulfide 3 (BPTES) Analogs as Glutaminase Inhibitors", **JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY**, vol. 55, no. 23, 14 November 2012 (2012-11-14), pages 10551-10563, XP055097241, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm301191p the whole document**WO-A1-2014078645****WO-A2-2015101957****WO-A1-2015048246**

(57) Изобретение касается соединений формулы (IVa)



или их фармацевтически приемлемых солей, в которых L, R<sup>1</sup>-R<sup>15</sup>, w, x и z являются определенными в данном документе. Новые соединения циклоалкилдигетероциклических производных полезны в лечении ненормального клеточного роста, такого как рак, у млекопитающих. Представленное изобретение также касается фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и способов применения соединений и композиций в лечении ненормального клеточного роста у млекопитающих.

**B1****033919****033919****B1**

### Область изобретения

Представленное изобретение касается новых соединений циклоалкилом дигетероциклических производных, являющихся полезными в лечении ненормального клеточного роста, такого как рак, у млекопитающих. Представленное изобретение также касается способов лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих.

### Предпосылки создания изобретения

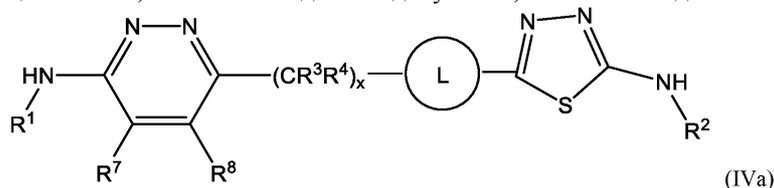
Опухолевые клетки требуют питательных веществ для генерирования АТФ и макромолекул для поддержки выживания и пролиферации (Ward P.S., et al., "Metabolic Reprogramming: a Cancer Hallmark even Warburg did not Anticipate", *Cancer Cell*. 21(3) (2012), pp. 297-308). Глюкоза и глутамин представляют собой два основных источника питательных веществ, от которых зависят опухолевые клетки. Опухолевые клетки предпочитают использовать гликолизионный путь, даже в аэробных условиях, чтобы метаболизировать глюкозу для выработки молочной кислоты и АТФ, так называемый эффект Варбурга. В дополнение к глюкозе много опухолевых клеток имеют склонность к глутамину (Gln) для выживания (DeBerardinis R.J., et al., "Q's Next: The Diverse Functions of Glutamine in Metabolism, Cell Biology and Cancer", *Oncogene*. 29(3) (2010), pp. 313-24; Shanware N.P., et al., "Glutamine: Pleiotropic Roles in Tumor Growth and Stress Resistance", *J. Mol. Med. (Berl)*, 89(3) (2011), pp. 229-36.). Данная аминокислота может быть метаболизированной для того, чтобы генерировать промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот для выработки АТФ, а также структурных единиц, таких как липиды и нуклеотиды, чтобы поддерживать клеточную пролиферацию. Метаболизм Gln в раковых клетках регулируется и перекрестно искажается несколькими онкогенными путями (Gao P., et al., "C-Myc Suppression of miR-23a/b Enhances Mitochondrial Glutaminase Expression and Glutamine Metabolism", *Nature*, 458(7239) (2009), pp. 762-5; Durán R.V., et al. "Glutaminolysis Activates Rag-mTORC1 Signaling", *Mol. Cell*. 47(3) (2012), pp. 349-58; Thangavelu K., et al., "Structural Basis for the Allosteric Inhibitory mechanism of Human Kidney-Type Glutaminase (KGA) and its Regulation by Raf-Mek-Erk Signaling in Cancer Cell Metabolism", *J. Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 109(20) (2012), pp. 7705-10; Son J., et al., "Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway", 496(7443), *Nature*, (2013), pp. 101-5). (GLS1) представляет собой один из важнейших ферментов, катализирующих первую стадию в метаболизме глутамата, приводя к генерированию глутамата и аммиака. Глутамат также является критическим субстратом для синтеза глутатиона, который играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах гомеостаза. GLS1 избыточно экспрессируется во многих типах опухолей, и мус, повышая, регулирует уровень протеина GLS1 через транскрипционные репрессии miR-23a и miR-23b. Супрессия GLS1 с селективными низкомолекулярными ингибиторами может представлять ценность для лечения различных типов рака (Wise D.R., et al., "Glutamine Addiction: a New Therapeutic Target in Cancer", *Trends Biochem Sci*. 35(8), 2010, pp. 427-33; Shukla K., et al., "Design, Synthesis, и Pharmacological Evaluation of Bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide 3 (BPTES) Analogs as Glutaminase Inhibitors», *J. Med. Chem*. 55(23) (2012), pp. 10551-63).

Таким образом, существует потребность в соединениях, ингибирующих GLS1.

### Краткое изложение сущности изобретения

Каждый из вариантов осуществления, описанных ниже, может комбинироваться с любым другим вариантом осуществления, описанным в данном документе, не являющимся несовместимым с вариантом осуществления, с которым его комбинируют. Выражение "или его фармацевтически приемлемая соль" подразумевается в описании для всех соединений, описанных в данном документе; однако в одном аспекте любых вариантов осуществления в данном документе соединение находится в форме свободного основания.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa)



в которой

L представляет собой -(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил)-, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, гидрокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10a</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя R<sup>15</sup> группами;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10b</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя R<sup>15</sup> группами;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый независимо, представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси или

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, каждый независимо, представляет собой водород, галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил, гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси или -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), где C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси, каждый независимо, необязательно является замещенным галогеном или гидроксидом;

R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup>, каждый независимо, представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>z</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>z</sub>-(4-6-членный гетероциклоалкил), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>z</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил) или -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>z</sub>-(5-10-членный гетероарил), где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил и 5-10-членный гетероарил в R<sup>10a</sup> и R<sup>10b</sup>, каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилами, гидроксидом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -C(O)OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>) группами;

каждый R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил, каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидом и метоксидом;

w равен 0, 1, 2 или 3;

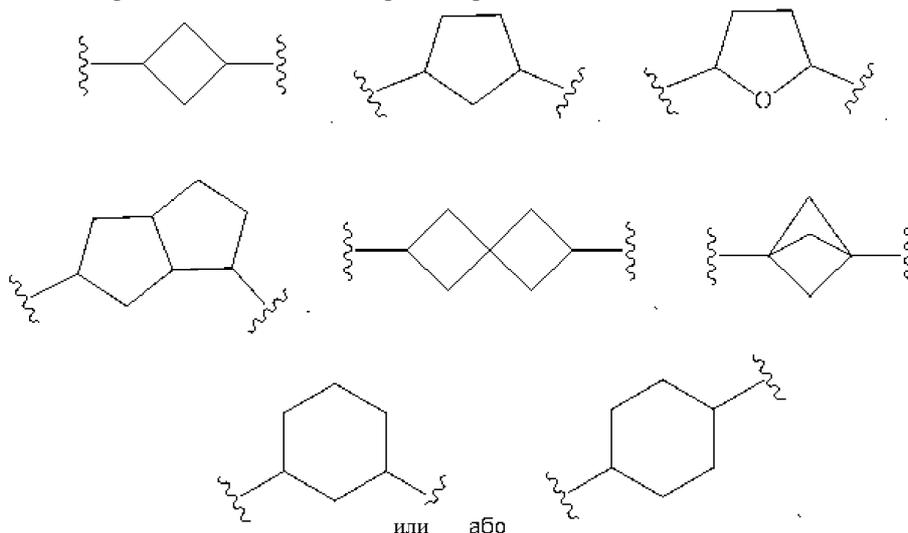
x равен 1;

z равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли.

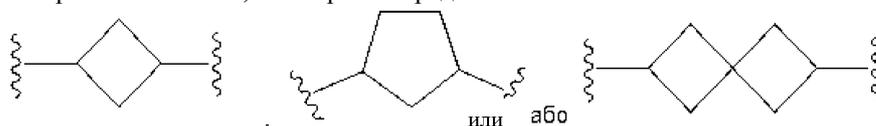
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором x равен 1.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором L представляет собой



необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, гидроксидом и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором L представляет собой



необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, гидроксидом и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

R<sup>1</sup> представляет собой -C(O)R<sup>10a</sup> и R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10b</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя R<sup>15</sup> группами; или

R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)R<sup>10b</sup> и R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10b</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя R<sup>15</sup> группами; или

R<sup>1</sup> представляет собой -C(O)R<sup>10a</sup> и R<sup>2</sup> представляет собой -C(O)R<sup>10b</sup>.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или

его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $R^{10b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -арил), или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил), или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил), где  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -арил), и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -арил), где  $C_6$ -арил и 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним или двумя галогенами или  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил.

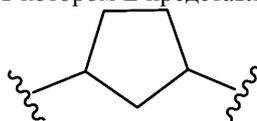
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой водород.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя  $R^{15}$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя  $R^{15}$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором L представляет собой



Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$  и  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -арил), или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил), где  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w$ -



дый  $z$  равен 1.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2-(5-6\text{-членный гетероарил})$ , необязательно замещенный одним или двумя галогенами или  $C_1-C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2$ -пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя  $C_1-C_4$ -алкильными группами, и  $R^2$  представляет собой циклопропил.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором L представляет собой



Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3-C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$  и  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3-C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

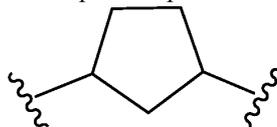
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_4-C_{10}\text{-циклоалкил})$ ,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ ,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6-C_{10}\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-10\text{-членный гетероарил})$  и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_4-C_{10}\text{-циклоалкил})$ ,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ ,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6-C_{10}\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-10\text{-членный гетероарил})$ , где  $C_4-C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6-C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1-C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-6\text{-членный гетероарил})$ , и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-6\text{-членный гетероарил})$ , где  $C_6$ -арил и 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним или двумя галогенами или  $C_1-C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-6\text{-членный гетероарил})$ , необязательно замещенный одной или двумя  $C_1-C_4$ -алкильными группами, и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5-6\text{-членный гетероарил})$ , необязательно замещенный одной или двумя  $C_1-C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2$ -пирозолил, необязательно замещенный одной или двумя  $C_1-C_4$ -алкильными группами, и  $R^{10b}$  представляет собой  $-CH_2$ -пирозолил, необязательно замещенный одной или двумя  $C_1-C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором L представляет собой



Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3-C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$  и  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,

$-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил), где  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами.

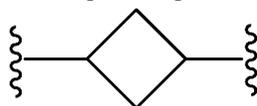
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил), где  $C_6$ -арил и 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним или двумя галогенами или  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одной или двумя  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой водород и каждый  $z$  равен 1.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2$ -пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами, и  $R^{10b}$  представляет собой  $-CH_2$ -пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $L$  представляет собой



Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$  и  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил), где  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или

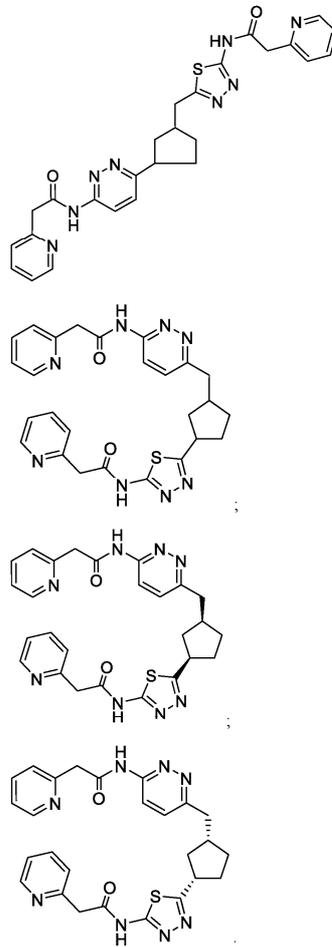
его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$  и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(C_6\text{-арил})$  или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$ , где  $C_6\text{-арил}$  и  $5\text{-}6\text{-членный гетероарил}$  в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним или двумя галогенами или  $C_1\text{-}C_4\text{-алкильными}$  группами.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$  и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$ , где  $5\text{-}6\text{-членный гетероарил}$  в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одной или двумя  $C_1\text{-}C_4\text{-алкильными}$  группами.

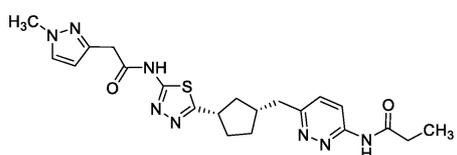
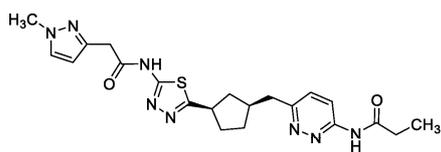
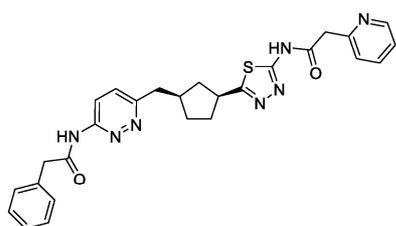
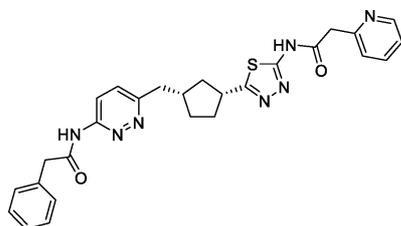
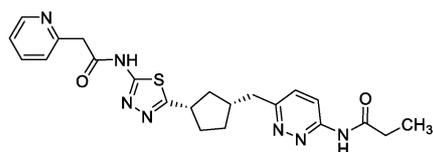
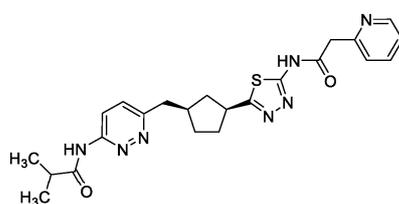
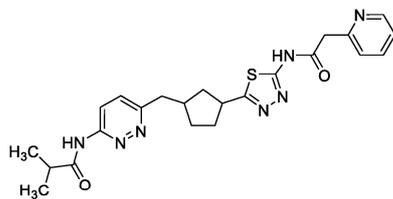
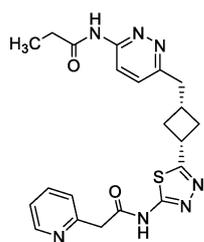
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой водород и каждый  $z$  равен 1.

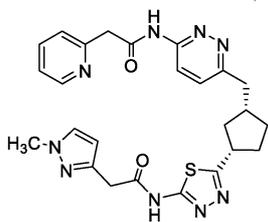
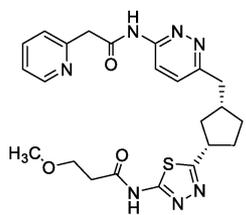
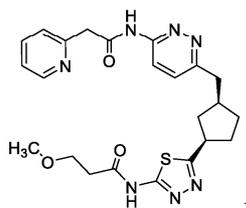
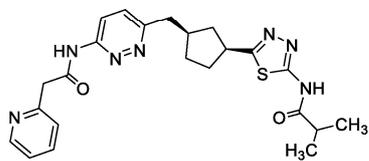
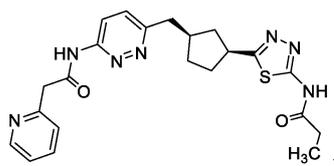
Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2\text{-пиридинил}$ , необязательно замещенный одной или двумя  $C_1\text{-}C_4\text{-алкильными}$  группами, и  $R^{10b}$  представляет собой  $-CH_2\text{-пиридинил}$ , необязательно замещенный одной или двумя  $C_1\text{-}C_4\text{-алкильными}$  группами.

В некоторых вариантах осуществления соединение является выбранным из

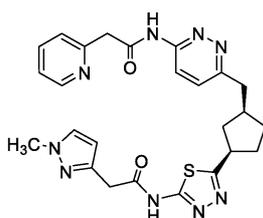


033919





и



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение является выбранным из



*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилдипиридазин-6,3-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];

2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(рац)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2,2-диметилпропанамида;

(+)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2,2-диметилпропанамида;

(-)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2,2-диметилпропанамида;

(рац)-2-(пиридин-3-ил)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-(5-{[2-(пиридин-3-ил)пропаноил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

(+)-2-(пиридин-3-ил)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-(5-{[2-(пиридин-3-ил)пропаноил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

(-)-2-(пиридин-3-ил)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-(5-{[2-(пиридин-3-ил)пропаноил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

(рац)-5-[[*(μс)*-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

5-[[*(1R,3S)*-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

5-[[*(1S,3R)*-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

(рац)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(рац)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамида;

(+)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамида;

(-)-*N*-{5-[[*(μс)*-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамида;

(рац)-*N*-[5-[[*(μс)*-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-2-ил)ацетамида;

(рац)-*N*-[5-[[*(μс)*-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиранзин-2-ил)ацетамида;

(рац)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}бензамида;

(рац)-*N*-[(*μс*)-5-({3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамида;

(+)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамида;

(-)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамида;

(рац)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида;

(+)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида;

(-)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида;

(рац)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(+)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(-)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(+)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиримидин-5-ил)ацетамида;

(-)-*N*-{5-[(*μс*)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиримидин-5-ил)ацетамида;

*N,N'*-{[-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-диил]ди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил}диацетамида;

*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];

*N*-[5-({*μс*-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

*N*-[5-({*транс*-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(+)-*N*-(5-({(*μс*)-3-[5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-фенилацетамида;

(-)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-фенилацетамида;

(рац)-*N*-[5-[(*μ*с)-3-[5-(етиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(рац)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(+)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-[[6-(ацетиламино)пиридазин-3-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(-)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-[[6-(ацетиламино)пиридазин-3-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(рац)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(+)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(-)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*μ*с)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

*N*-{6-[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]пиридазин-3-ил}пропанамида;

(+)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[6-[(*μ*с)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]пиридазин-3-ил]ацетамида;

(-)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[6-[(*μ*с)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]пиридазин-3-ил]ацетамида;

(рац)-2-метил-*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)пропанамида;

(+)-2-метил-*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)пропанамида;

(-)-2-метил-*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)пропанамида;

*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)пропанамида;

(+)-2-фенил-*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)ацетамида;

(-)-2-фенил-*N*-(6-[[*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}пиридазин-3-ил)ацетамида;

(рац)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(пиримидин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(пиримидин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-[5-({3-[5-(*транс*)(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида;

(рац)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-(пиранзин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(рац)-*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

*N*-[5-({(*μс*)-3-[5-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

3-метокси-*N*-[5-({(*μс*)-3-[6-(пропаноиламино)пиридазин-3-ил]метил}циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропанамида;

(+)-*N*-[6-({(*μс*)-3-[5-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]пиридазин-3-ил]пропанамида;

(-)-*N*-[6-({(*μс*)-3-[5-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]пиридазин-3-ил]пропанамида;

*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)диацетамида;

(рац)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис(2-метилпропанамида);

(*S*)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис(2-метилпропанамида);

(*рац*)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида];

(*R*)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида];

(*S*)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида];

*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];

*N*-[6-({*цис*-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамида;

*N*-[6-({(*цис*)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(+)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(1-(*цис*)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)этил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(-)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(1-(*цис*)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)этил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

2-метил-*N*-{5-[(*цис*-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

*N*-{5-[*цис*-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

*N*-{5-[*транс*-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

*N*-[5-(*цис*-3-{5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамида;

2-(5-метилпиридин-2-ил)-*N*-(5-{[*цис*-3-(5-{[(5-метилпиридин-2-ил)ацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(5-метилпиридин-2-ил)-*N*-(5-{[*транс*-3-(5-{[(5-метилпиридин-2-ил)ацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

*N*-[6-({(*цис*)-3-[5-(циклопропиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(5-метилпиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*цис*-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

2-(5-метилпиридин-2-ил)-*N*-{5-[*цис*-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

*N*-[6-({*транс*-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

*N*-[5-(*цис*-3-{6-(ацетиламино)пиридазин-3-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

*N*-[6-({*транс*-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

(+)-*N*-{5-[(*цис*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-карбоксамид;

(-)-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-карбоксамид;

2-фенил-*N*-{6-[(*μ**sc*-3-5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклобутил)метил]пиридазин-3-ил}ацетамида;

*N*-{5-[(1*S*,3*R*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

2-метил-*N*-{5-[(1*S*,3*R*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

(+)-3-метокси-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

(-)-3-метокси-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*т**р**а**н**с*-3-6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-{5-[(*μ**sc*-3-6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

2-метил-*N*-{6-[(*μ**sc*-3-5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} метил)циклобутил]пиридазин-3-ил}пропанамида;

(+)-2-(1-метил-1*H*-пирозол-3-ил)-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(-)-2-(1-метил-1*H*-пирозол-3-ил)-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

2-(1-метил-1*H*-имидозол-4-ил)-*N*-{5-[(*μ**sc*)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(*р**а**ц*)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-(6-{{(*μ**sc*)-3-5-{{(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илацетил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил}ацетамида;

(+)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-(6-{{(*μ**sc*)-3-5-{{(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илацетил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил}ацетамида;

(-)-2-(пиридин-2-ил)-*N*-(6-{{(*μ**sc*)-3-5-{{(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илацетил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил}ацетамида;

*N*-[6-({*μ**sc*-3-5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил} метил]пиридазин-3-ил}-2-фенилацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-[5-({(*μ**sc*)-3-5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил} метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида;

(*S*)-*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)дипропанамид;  
 2-метил-*N*-[5-(6-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропанамид;  
 2-метил-*N*-{5-[6-(5-{[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид;  
 (рац)-1-метил-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;  
*N,N'*-(циклопентан-1,3-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];  
*N,N'*-(циклогексан-1,3-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];  
*N,N'*-(циклогексан-1,4-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида];  
*N,N'*-(спиро[3.3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)диацетамида;  
 (рац)-2-(1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;  
 (рац)-3-(1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид;  
 (рац)-2-фтор-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1,3-тиазол-4-ил)ацетамида;  
 (рац)-2-фтор-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1,3-тиазол-4-ил)ацетамида;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фторбензамид;  
 (рац)-*N*-[5-({(*μ*с)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)ацетамида; и  
 (рац)-1-метил-*N*-(5-{[(*μ*с)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-4-карбоксамид,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

Варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включающий введение млекопитающему такого количества соединения по любому из вариантов осуществления соединений формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста.

Варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста, где ненормальный клеточный рост представляет собой рак.

Варианты осуществления касаются способа лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из базально-клеточного рака, медуллобластомного рака, рака печени, рабдомиосаркомы, рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточ-

ника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы, первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга и аденомы гипофиза или комбинации одного или нескольких из перечисленных выше видов рака.

Варианты осуществления касаются способа лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака головы или шеи, рака толстой кишки, рака молочной железы и рака яичников или комбинации одного или нескольких из указанных выше раковых заболеваний.

#### Детальное описание изобретения

Следующие сокращения могут использовать в данном документе: Ac (ацетил); AcOH (уксусная кислота); Ac<sub>2</sub>O (уксусный ангидрид); водн. (водный); прим. (около или примерно); ДХМ (дихлорметан); ДЭА (диэтиламин); ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин); DMA (диметилацетамид); ДМФ (диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); Et (этил); Et<sub>3</sub>N (триэтиламин); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); Et<sub>2</sub>O (диэтиловый эфир); Hal (галоген); HATU (2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония гексафторфосфат); HBTU (о-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония гексафторфосфат); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ч (час или часы в зависимости от обстоятельств); ИПС (изопропиловый спирт); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); L-Selectride (лития три-втор-бутилборгидрид); Me (метил); MeOH (метанол); MeCN (ацетонитрил); мин (минута или минуты в зависимости от обстоятельств); N (нормальный); Н/О (не определяли); ЯМР (ядерно-магнитный резонанс); Pd/C (палладий на угле); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (три-(дибензелиденацетон)дипалладия(0)); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)); Ph (фенил); Rt (время удержания); с (секунда или секунды в зависимости от обстоятельств); SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография); Si-Thiol (оксид кремния 1-пропантриол); ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид); ТБМЭ (трет-бутилметилэтиловый эфир); t-BuOH (2-метил-2-пропанол, трет-бутанол или трет-бутиловый спирт); ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); ТМССl (триметилсилил хлорид); Tgis (три(гидроксиэтил)аминометан или 2-амино-2-гидрокси-метилпропан-1,3-диол); Ед. (единицы); об./об. (объем/объем).

Термин "галоген", как используется в данном документе, касается атома фтора, хлора, брома или йода или фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термин "галоген" касается F, Cl, Br или I. Термин атом фтора, фтор и F, например, как понимается, являются эквивалентными в данном документе.

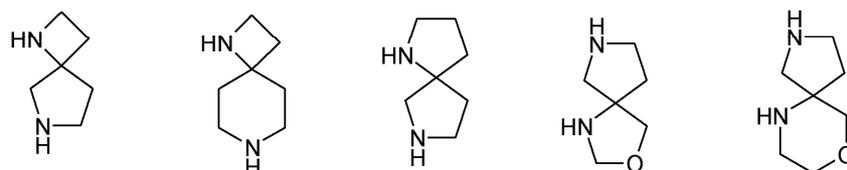
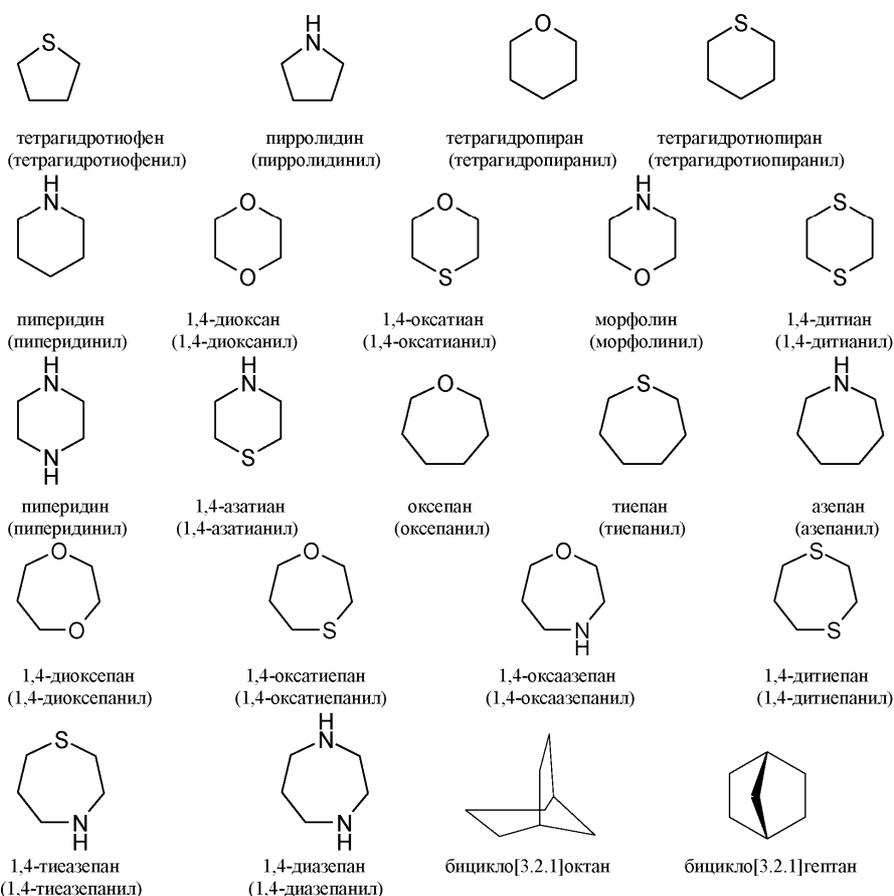
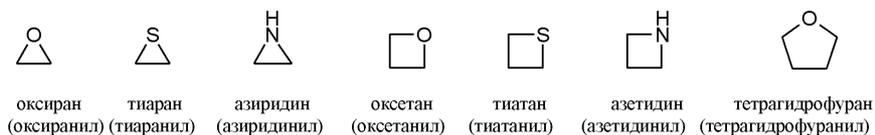
Термин "алкил", как используется в данном документе, касается насыщенных моновалентных углеводородных радикалов, содержащих в конкретных вариантах от одного до шести, от одного до четырех или от одного до трех атомов углерода, которые имеют линейные или разветвленные фрагменты. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" касается алкильного радикала, содержащего от одного до шести атомов углерода, которые имеют линейные или разветвленные фрагменты. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" включает в пределы своего определения термины "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил" и "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил". Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, (R)-2-метилбутил, (S)-2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилпропил, 2,3-диметилбутил, гексил и т.п.

Термин "алкокси", как используется в данном документе, касается алкильного радикала, являющегося простой связью присоединенной к атому кислорода. Точка присоединения алкокси-радикала к молекуле через атом кислорода. Алкокси-радикал может быть изображен как алкил-О-. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" касается алкокси-радикала, содержащего от одного до шести атомов углерода, которые имеют линейные или разветвленные фрагменты. Термины "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси" и "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси", касающиеся алкокси-радикала, содержащего от одного до двух атомов углерода и от одного до четырех атомов углерода соответственно, которые имеют линейные или разветвленные фрагменты. Алкокси-группы, включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, гексилокси и т.п.

Термин "циклоалкил", как используется в данном документе, касается моноциклической, аннелированной или мостиковой бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой группы, содержащей в конкретных вариантах от трех до десяти атомов углерода. Как используется в данном документе, кольца циклоалкильной группы необязательно могут содержать одну или две двойные связи. Термин "циклоалкил" также включает спироциклические циклоалкильные группы, включая многокольцевые системы, соединенные одним атомом. Термины "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил", "C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил" и "C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил" содержат от трех до десяти, от трех до семи, от трех до четырех, от трех до шести, от четырех до десяти и от пяти до семи атомов углерода соответственно. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[5.2.0]нонанил, адамантанил, спиро[3.3]гептанил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил", как используется в данном документе, касается неароматической, моноциклической, аннелированной или мостиковой бициклической или трициклической или спироциклической кольцевой группы, которая содержит в конкретных вариантах осуществления всего от трех до десяти кольцевых атомов, в котором от одного до четырех кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из азота, кислорода и серы, и где атом серы необязательно может быть окисленным одним или двумя атомами кислорода, где последние кольцевые атомы являются углеродом,

при условии, что такие кольцевые системы не могут содержать два смежных атома кислорода или два смежных атома серы. Гетероциклоалкильное кольцо, кроме того, может быть замещенным оксо (=O) группой на любом приемлемом атоме углерода. Кольца также могут иметь одну или несколько двойных связей. Кроме того, такие группы могут быть соединенными с остатком соединений по вариантам осуществления, раскрытым в данном документе, через или атом углерода, или гетероатом, если это возможно. Термины "3-10-членный гетероциклоалкил", "4-10-членный гетероциклоалкил", "3-7-членный гетероциклоалкил", "3-6-членный гетероциклоалкил" и "4-6-членный гетероциклоалкил" содержат от трех до десяти, от четырех до десяти, от трех до семи, от трех до шести атомов углерода и от четырех до шести атомов углерода соответственно. Примеры насыщенных гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим



Примеры приемлемых частично насыщенных гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим



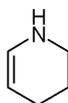
3,4-дигидро-2Н-пиран  
(3,4-дигидро-2Н-пиранил)



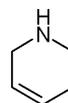
5,6-дигидро-2Н-пиран  
(5,6-дигидро-2Н-пиранил)



2Н-пиран  
(2Н-пиранил)



1,2,3,4-тетрагидропиридин  
(1,2,3,4-тетрагидропиридинил)



1,2,5,6-тетрагидропиридин  
(1,2,5,6-тетрагидропиридинил)

Термин "арил", как используется в данном документе, касается группы, производной ароматического углеводорода, содержащего в конкретных вариантах от шести до десяти атомов углерода. Термин "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил" содержит от пяти до десяти атомов углерода. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, фенил и нафтил. Термин "арил" также включает аннелированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых ароматическое кольцо является аннелированным с одним или несколькими кольцами. Примеры включают, но не ограничиваются этим, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Кроме того, включенной в границы объема термина "арил", как используется в данном документе, является группа, в которой ароматическое кольцо является аннелированным с одним или несколькими неароматическими кольцами, такими как в инданиле, фенантридиниле или тетрагидронафтиле, где радикал или точка присоединения находится на ароматическом кольце.

Термин "гетероарил", как используется в данном документе, касается ароматической моноциклической или бициклической гетероциклической группы, имеющей всего от 5 до 12 атомов в своем кольце, и которая содержит от 2 до 9 атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо является выбранным из азота, кислорода и серы, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два смежных атома кислорода или два смежных атома серы. Термины "5-членный гетероарил", "6-членный гетероарил", "5-10-членный гетероарил", "5-12-членный гетероарил", "5-6-членный гетероарил", "4-6-членный гетероарил" и "3-5-членный гетероарил" содержат пять, шесть, от пяти до десяти, от пяти до двенадцати, от пяти до шести, от четырех до шести кольцевых атомов и от трех до пяти кольцевых атомов соответственно. Гетероарильные группы включают бензоаннелированные кольцевые системы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фурил, тиенил, имидозолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, фуразанил, тиадиазолил, тиазолил, тетразолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, фуро[3,2-b]пиридинил, бензотиазолил, бензофуразанил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, цинолинил, фталазинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, птеридинил и т.д.

Кроме того, включенными в пределы объема термина "5-12-членный гетероарил", как используется в данном документе, является бензоаннелированные ненасыщенные азотные гетероциклы, касающиеся гетероциклической группы, в которой гетероатомное кольцо является аннелированным с одним или несколькими ароматическими кольцами. Примеры включают, но не ограничиваются этим, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т.д.

Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, означает обращение, облегчение, подавление развития или предупреждение расстройства или состояния, к которому этот термин применяется, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, касается действия лечения как "лечение", как определено непосредственно выше.

Как используется в данном документе, "эффективное" количество касается количества вещества, агента, соединения или композиции, представляющей собой достаточное количество, которое в результате приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждению ухудшения или инвалидности вследствие ухудшения состояния при заболевании - или в виде одноразовой дозы или соответственно многодозированного режима приема, самостоятельно или в комбинации с другими агентами или веществами. Квалифицированный специалист в данной области будет способен определить такие количества на основе таких факторов, как размер субъекта, тяжесть симптомов у субъекта, а также конкретный состав композиции или выбранный путь введения. Субъектом может быть человек или млекопитающее-нечеловек (например, кролик, крыса, мышь, обезьяна или другой примат низшего порядка).

Варианты осуществления, раскрытые в данном документе, включают изотопно-меченные соединения, являющиеся идентичными тем, что являются представленными в формуле (IVa), но с тем фактом, что один или более атомов является замещенным на атом, имеющий атомную массу или массовый номер, отличающийся от атомной массы или массового номера, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по вариантам осуществления, раскрытым в

данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, содержащие указанные выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема представленных вариантов осуществления. Некоторые изотопно-меченные соединения по вариантам осуществления, раскрытым в данном документе, например, те, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , являются приемлемыми в анализе распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Тритий, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , являются особенно предпочтительными изотопами, благодаря легкости их получения и способности к детектированию. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может принести определенные терапевтические преимущества, результатом которых является более высокая метаболическая стабильность, например повышение *in vivo* периода полувывода или снижение необходимой дозы, и отсюда может быть преимущественной в некоторых ситуациях. Изотопно-меченные соединения по вариантам осуществления, раскрытым в данном документе, как правило, могут получать путем осуществления методик, раскрытых в схемах и/или в примерах и получениях ниже, путем замещения на легкодоступный изотопно-меченный реагент неизотопно-меченного реагента.

Некоторые варианты осуществления касаются фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, включают их кислотно-аддитивные и основно-аддитивные соли.

Некоторые варианты осуществления также касаются фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений, описанных в данном документе. Приемлемые кислотно-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Неограничивающие примеры приемлемых кислотно-аддитивных солей, т.е. солей, содержащих фармакологически приемлемые анионы, включают, но не ограничиваются этим, ацетатные, лимонно-кислые, адипатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бикарбонат/карбонатные, бисульфат/сульфатные, битартратные, боратные, камзилатные, цитратные, цикламатные, эдисилатные, эсилатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гексафторфосфатные, гибензатные, гидрохлорид/хлоридные, гидробромид/бромидные, гидройодид/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метансульфонатные, метилсульфатные, нафтилатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфат/фосфат/дигидрофосфатные, пироглутаматные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, танатные, тартратные, *p*-толуолсульфонатные, тозилатные, трифторацетатные и ксинофоатные соли.

Дополнительные варианты осуществления касаются основно-аддитивных солей соединений, описанных в данном документе. Приемлемые основно-аддитивные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Неограничивающие примеры соответствующих основных солей включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка.

Соединения, описанные в данном документе, являющиеся основными по своей природе, способны образовывать большое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, описанных в данном документе, являются те, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, например соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метиленис-(2-гидрокси-3-нафтоат)]. Описанные в данном документе соединения, включающие основной фрагмент, такой как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, дополнительно к кислотам, указанным выше.

Химические основы, которые могут использоваться в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей данных соединений из соединений, описанных в данном документе, которые имеют кислую природу, являются такими, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, но не ограничиваются этим, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, таких как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммония или растворимые в воде аминные аддитивные соли, такие как *N*-метилглюкамин- (меглумин), низший алканоламоний и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Соединения по вариантам осуществления, описанные в данном документе, включают все стереоизомеры (например, *cis*- и *trans*-изомеры) и все оптические изомеры соединений, описанных в данном документе (например, *R*- и *S*-энантиомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров. В то время как все стереоизомеры включены в объем представленной нами формулы изобретения, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что отдельные стереоизо-

меры могут быть предпочтительными.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, и кето и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы являются включенными в пределы объема представленных вариантов осуществления. В растворе таутомеры существуют в виде смесей таутомерного набора. В твердой форме, как правило, один таутомер превалирует. Даже если один таутомер может быть описаным, представленные варианты осуществления включают все таутомеры представленных соединений.

Представленные варианты осуществления также включают атропоизомеры соединений, описанных в данном документе. Атропоизомеры касаются соединений, которые могут быть разделены на ротационно ограниченные изомеры.

Кроме того, могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфат и полусоли кальция.

Для осмотра относительно приемлемых солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I известны квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники.

Термин "сольват" используется в данном документе для того, чтобы описать молекулярный комплекс, содержащий соединение, описанное в данном документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например этанола.

Соединения, описанные в данном документе, также могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Соответственно, некоторые варианты осуществления касаются гидратов и сольватов соединений, описанных в данном документе.

Соединения, описанные в данном документе, содержащие один или более асимметричных атомов углерода, могут существовать в двух и более стереоизомеров. В случае, когда соединение, описанное в данном документе, содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможными являются геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Там, где структурные изомеры являются взаимопреобразованными из-за низкого энергетического барьера, может происходить таутомерная изомерия ("таутомерия"). Это может принимать форму протонной таутомерии у соединений, описанных в данном документе, содержащих, например, имино, кето или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, содержащих ароматический фрагмент. Одно соединение может демонстрировать более чем один тип изомерии.

Включенными в пределы объема представленных вариантов осуществления являются все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений, описанные в данном документе, включая соединения, демонстрирующие более чем один тип изомерии, и смеси одного или более из них. Кроме того, включенными являются кислотные аддитивные или основные аддитивные соли, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемические, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

цис/транс-Изомеры могут быть разделены обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, применяя хроматографию и фракционную кристаллизацию.

Традиционные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из соответствующего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производной) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) или SFC.

В качестве альтернативы рацемат (или рацемический предшественник) могут подвергаться взаимодействию с соответствующим оптически активным соединением, например спиртом или в том случае, когда соединение, описанное в данном документе, содержит кислотный или основной фрагмент, основание или кислоты, такое как 1-фенилетиламин или винная кислота. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомера преобразуются в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) с методами, хорошо известными квалифицированному специалисту в данной области.

"Аномальный рост клеток", как используется в данном документе, если не указано иное, относится к клеточному росту, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют путем экспрессии мутантной тирозинкиназы или сверхэкспрессией рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых происходит активация aberrантной тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют с помощью рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые пролиферируют с помощью активации aberrантной серин/треонин киназы; (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых происходит активация aberrантной серин/треонинкиназы; (6) любых опухолей, которые пролиферируют с помощью aberrантной сигнализации, метаболических, эпигенетических и транскрипционных механизмов; и (7) доброкачественных и

злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых работает механизм аберрантной сигнализации, метаболический, эпигенетический и транскрипционный механизм.

Кроме того, варианты осуществления касаются способов лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих. Дополнительные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включающие введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста.

В других вариантах осуществления ненормальный клеточный рост представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, мезотелиомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, карциномы печени, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, рака карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, гематологического злокачественного новообразования, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазм центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, глиобластомы, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза или комбинации одного или нескольких из перечисленных выше видов рака.

Дополнительные варианты осуществления касаются способов лечения раковых солидных опухолей у млекопитающих. Некоторые варианты осуществления касаются лечения раковых солидных опухолей у млекопитающих, которое включает введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении указанной раковой солидной опухоли.

В других вариантах осуществления раковая солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, легкого, толстой кишки, мозга, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, яичников, кожи (меланомы), эндокринной системы, матки, яичка или мочевого пузыря.

Следующие варианты осуществления касаются способов лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включающие введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в сочетании с противоопухолевым агентом, выбранным из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, радиационной терапии, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Другие варианты осуществления касаются фармацевтических композиций для лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, содержащих такое количество соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и фармацевтически приемлемый носитель.

Дополнительные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включая человека, который включает введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста. В одном варианте осуществления данного способа, ненормальный клеточный рост представляет собой рак, включая, но не ограничиваясь этим, выбранный из рака легкого, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, рака карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазм центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза или комбинации из одного или нескольких видов рака, указанного выше.

В одном варианте осуществления способ включает введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении указанной раковой солидной опухоли. В одном предпочтительном варианте солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, легкого, толстой кишки, мозга, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, яичников, кожи (меланому), эндокринной системы, матки, яичка и мочевого пузыря.

В другом варианте осуществления указанного способа, указанный ненормальный клеточный рост является началом пролиферативного заболевания, включая, но не ограничиваясь этим, псориаз, доброкачественную гипертрофию или ретеноз.

Некоторые варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в комбинации с противоопухолевым агентом выбранными из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Дополнительные варианты осуществления касаются фармацевтической композиции для лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включая человека, содержащей такое количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления указанной композиции указанный ненормальный клеточный рост представляет собой рак, включая, но не ограничиваясь этим, выбранный из рака легкого, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, рака карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазм центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза или комбинации из одного или нескольких видов рака, указанных выше. В другом варианте осуществления указанной фармацевтической композиции указанный ненормальный клеточный рост представляет собой начало пролиферативного заболевания, включая, но не ограничиваясь этим, псориаз, доброкачественную гипертрофию или ретеноз.

Следующие варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в комбинации с другим противоопухолевым агентом, выбранным из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов. Некоторые варианты осуществления рассматривают фармацевтическую композицию для лечения ненормального клеточного роста, где композиция содержит соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и другой противоопухолевый агент, выбранный из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Однако более предпочтительные варианты изобретения касаются способа лечения расстройства, связанного с ангиогенезом у млекопитающих, включая человека, включающий введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении указанного расстройства в сочетании с одним или более противоопухолевых агентов, перечисленных выше. Такие расстройства включают раковые опухоли, такие как меланома; глазные расстройства, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, синдром предполагаемого глазного гистоплазмоза и неоваскуляризация сетчатки с пролиферативной диабетической ретинопатией; ревматоидный артрит, расстройство потери костной ткани, такой как остеопороз, болезнь Педжета, гуморальная гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, гиперкальциемия от опухолей, которые метастазируют в кости, и остеопороз, индуцированный лечением глюкокортикоидами; коронарный ретеноз; и некоторые микробные инфекции, включая те, которые связаны с микробными патогенами, выбранными из аденовируса, хантавирусов, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia SPP.*, коклюшной палочки и стрептококков группы А.

Некоторые варианты осуществления касаются способа (и фармацевтической композиции для) лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает такое количество соедине-

ния, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в комбинации с определенным количеством одного или более веществ, выбранных из антиангиогенезных агентов, ингибитора ингибиторов сигнальной трансдукции (например, ингибирование средств, с помощью которых регуляторные молекулы, регулирующие основные процессы клеточного роста, дифференцирования и выживания, передаются внутри клетки) и антипролиферативных агентов, количество которых вместе является эффективным в лечении указанного ненормального клеточного роста.

Агенты против ангиогенеза, такие как ингибиторы MMP-2 (матричная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матричная металлопротеиназа 9) и ингибиторы СОХ-II (циклооксигеназы II), могут быть использованы в сочетании с соединением, описанным в данном документе, в способах и фармацевтических композициях, описанных в данном документе. Примеры полезных ингибиторов СОХ-II включают CELEBREX™ (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб), паракоксиб, Vioxx (рофекоксиб) и Arcoxia (эторикоксиб). Примеры полезных ингибиторов матричной металлопротеиназы являются описанными в следующих документах: WO 96/33172 (опубликован 24 октября 1996), WO 96/27583 (опубликован 7 марта 1996), заявка на европейский патент № 97304971.1 (подана 8 июля 1997), заявка на европейский патент № 99308617.2 (подана 29 октября 1999), WO 98/07697 (опубликован 26 февраля 1998), WO 98/03516 (опубликован 29 января 1998), WO 98/34918 (опубликован 13 августа 1998), WO 98/34915 (опубликован 13 августа 1998), WO 98/33768 (опубликован 6 августа 1998), WO 98/30566 (опубликован 16 июля 1998), публикация европейского патента 606046 (опубликован 13 июля 1994), публикация европейского патента 931788 (опубликован 28 июля 1999), WO 90/05719 (опубликован 31 мая 1990), WO 99/52910 (опубликован 21 октября 1999), WO 99/52889 (опубликован 21 октября 1999), WO 99/29667 (опубликован 17 июня 1999), PCT Международная заявка № PCT/IB 98/01113 (представлена 21 июля 1998), заявка на европейский патент № 99302232.1 (подана 25 марта 1999), заявка на патент Великобритании № 9912961.1 (подана 3 июня 1999), предварительная заявка на патент США № 60/148464 (подана 12 августа 1999), патент США 5863949 (издан 26 января 1999), патент США 5861510 (издан 19 января 1999) и публикация европейского патента 780386 (опубликован 25 июня 1997), все из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Предпочтительными MMP-2 и MMP-9 ингибиторами являются те, которые имеют незначительную или не имеют никакой активности ингибирования MMP-1. Более предпочтительными являются те, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по отношению к другим матричным металлопротеиназам (т.е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13).

Некоторые конкретные примеры ингибиторов MMP полезные в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, представляют собой AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 и следующие соединения:

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоил-циклопентил)-амино];

3-экто-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфониламино]-8-окса-бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты гидроксиамид;

(2R, 3R) 1-[4-(2-хлор-4-фтор-бензилокси)-бензолсульфонил]-3-гидрокси-3-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты гидроксиамид;

4-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфониламино]-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты гидроксиамид;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоил-циклобутил)-амино]-пропионовую кислоту;

4-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфониламино]-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты гидроксиамид;

3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфониламино]-тетрагидропиран-3-карбоновой кислоты гидроксиамид;

(2R, 3R) 1-[4-(4-фтор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфонил]-3-гидрокси-3-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты гидроксиамид;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоил-1-метил-этил)-амино]-пропионовую кислоту;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфонил]-(4-гидроксикарбамоил-тетрагидропиран-4-ил)-амино]-пропионовую кислоту;

3-экто-3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфониламино]-8-окса-бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты гидроксиамид;

3-эндо-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфониламино]-8-окса-бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты гидроксиамид; и

3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфониламино]-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты гидроксиамид;

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений.

VEGF ингибиторы, например сутент и акситиниб, также могут быть скомбинированы с соединением, описанным в данном документе. VEGF ингибиторы являются описанными, например, в следующих документах: WO 99/24440 (опубликован 20 мая 1999), РСТ международная заявка РСТ/IB 99/00797 (подана 3 мая 1999), WO 95/21613 (опубликован 17 августа 1995), WO 99/61422 (опубликован 2 декабря 1999), патент США 5834504 (выдан 10 ноября 1998), WO 98/50356 (опубликован 12 ноября 1998), патент США 5883113 (выдан 16 марта 1999), патент США 5886020 (выдан 23 марта 1999), патент США 5792783 (выдан 11 августа 1998), патент США № US 6653308 (выдан 25 ноября 2003), WO 99/10349 (опубликован 4 марта 1999), WO 97/32856 (опубликован 12 сентября 1997), WO 97/22596 (опубликован 26 июня 1997), WO 98/54093 (опубликован 3 декабря 1998), WO 98/02438 (опубликован 22 января 1998), WO 99/16755 (опубликован 8 апреля 1999) и WO 98/02437 (опубликован 22 января 1998), все из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Другие примеры некоторых конкретных VEGF ингибиторов представляют собой IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); авастин, анти-VEGF моноклональные антитела от Genentech, Inc. of South San Francisco, California; и ангиозим, синтетический рибозим от Ribozyme (Boulder, Colorado) и хирон (Emeryville, California).

Ингибиторы рецептора erbB2, такие как GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) и моноклональные антитела AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) и 2B-1 (Chiron), могут быть введены в комбинации с соединением, описанным в данном документе. Такие ингибиторы erbB2 включают Нерсептин, 2С4 и пертузумаб. Такие ингибиторы erbB2 включают те, что описаны в документах WO 98/02434 (опубликован 22 января 1998), WO 99/35146 (опубликован 15 июля 1999), WO 99/35132 (опубликован 15 июля 1999), WO 98/02437 (опубликован 22 января 1998), WO 97/13760 (опубликован 17 апреля 1997), WO 95/19970 (опубликован 27 июля 1995), патент США 5587458 (издан 24 декабря 1996) и патент США 5877305 (издан 2 марта 1999), каждый из которых является включенным в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Ингибиторы рецептора erbB2, полезные в вариантах, описанных в данном документе, также являются описанными в предварительной заявке на патент США № 60/117341, поданной 27 января 1999 и в предварительной заявке на патент США № 60/117346, поданной 27 января

1999, обе из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Другие ингибиторы рецептора *erbB2* включают ТАК-165 (Takeda) и GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Различные другие соединения, такие как производные стиринина, как было показано, также имеют ингибиторные свойства относительно тирозинкиназы, и некоторые ингибиторы тирозинкиназы были обнаружены как ингибиторы рецептора *erbB2*. Совсем недавно пять публикаций европейского патента, а именно EP 0566226 A1 (опубликован 20 октября 1993), EP 0602851 A1 (опубликован 22 июня 1994), EP 0635507 A1 (опубликован 25 января 1995), EP 0635498 A1 (опубликован 25 января 1995) и EP 0520722 A1 (опубликован 30 декабря 1992), касающиеся определенных бициклических производных, в частности хиназолиновых производных как таковых, имеющих противораковые свойства, являющихся результатом их ингибиторных свойств относительно тирозинкиназы. Кроме того, международная заявка на патент WO 92/20642 (опубликована 26 ноября 1992) касается определенных бис-моно- и бициклически арильных и гетероарильных соединений в качестве ингибиторов тирозинкиназы, которые являются полезными в ингибировании ненормальной клеточной пролиферации. Международные заявки на патент WO 96/16960 (опубликован 6 июня 1996), WO 96/09294 (опубликован 6 марта 1996), WO 97/30034 (опубликован 21 августа 1997), WO 98/02434 (опубликован 22 января 1998), WO 98/02437 (опубликован 22 января 1998) и WO 98/02438 (опубликован 22 января 1998), также касаются замещенных бициклических гетероароматических производных в качестве ингибиторов тирозинкиназы, которые являются полезными для тех же целей. Другие патентные заявки, касающиеся противораковых соединений являются международными заявками на патент WO 00/44728 (опубликован 3 августа 2000), EP 1029853 A1 (опубликован 23 августа 2000) и WO 01/98277 (опубликован 12 декабря 2001), все из которых являются включенными в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) могут быть введены в комбинации с соединением по предъявленному изобретению. Такие ингибиторы EGFR включают gefитиниб, эрлотиниб, икотиниб, афатиниб и дакомитиниб. Ингибиторы моноклонального антитела EGFR, такой как цетуксимаб, также могут быть соединенными с соединением по представленному изобретению.

PI3K ингибиторы, такие как ингибиторы PI3K- $\beta$ , могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению.

Млекопитающим-мишеням рапамицина (mTOR) ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие ингибиторы mTOR включают аналоги рапамицина и конкурентные ингибиторы АТФ.

c-Met ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие c-Met ингибиторы включают кризотиниб и ARQ-197. Моноклональные антитела ингибиторы c-Met, такие как METMab, также могут быть комбинированными с соединением по представленному изобретению.

CDK ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие CDK ингибиторы включают палбоциклиб.

MEK ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие MEK ингибиторы включают PD-325901.

PARP ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению.

JAK ингибиторы могут быть введены в комбинации с соединением по представленному изобретению.

Антагонист запрограммированной гибели 1 протеина (PD-1) может быть введен в комбинации с соединением по представленному изобретению.

Другие антипролиферативные агенты, которые могут быть использованы совместно с соединениями, описанными в данном документе, включают ингибиторы фермента фарнезилпротеинтрансферазы и ингибиторы рецептора тирозинкиназы PDGFR, включая соединения, раскрытые и заявленные в следующих заявках на патент США: 09/221946 (подана 28 декабря 1998); 09/454058 (подана 2 декабря 1999); 09/501163 (подана 9 февраля 2000); 09/539930 (подана 31 марта 2000); 09/202796 (подана 22 мая 1997); 09/384339 (подана 26 августа 1999) и 09/383755 (подана 26 августа 1999); и соединения, раскрытые и заявленные в следующих предварительных заявках на патент США: 60/168207 (подана 30 ноября 1999); 60/170119 (подана 10 декабря 1999); 60/177718 (подана 21 января 2000); 60/168217 (подана 30 ноября 1999) и 60/200834 (подана 1 мая 2000). Каждая из указанных выше патентных заявок и предварительных заявок на патент является включенной в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Соединение, описанное в данном документе, также может использоваться с другими агентами, которые применяют для лечения ненормального клеточного роста или рака, включая, но не ограничиваясь этим, агенты, способные усиливать противоопухолевые иммунные ответы, такие как антитела CTLA4 (цитотоксического лимфоцитарного антигена 4), и другие агенты, способные блокировать CTLA4; и антипролиферативные агенты, такие как другие ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, например ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, описанные в ссылках, приведенных в разделе "Предпосылки создания изобретения" выше. Специфические CTLA4 антитела, которые могут быть использованы в представленном варианте осуществления, включают те, которые описаны в документах: предварительная

заявка на патент США 60/113647 (подана 23 декабря 1998), которая является включенной в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Соединение, описанное в данном документе, также может использоваться как единственный способ терапии или может включать одно или более других противоопухолевых веществ, например, выбранных из таких как ингибиторы митоза, например винбластин; алкилирующие агенты, например цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и циклофосфамид; антиметаболиты, например 5-фторурацил, капецитабин, цитозинарабинозид и гидроксимочивина, или, например, один из лучших антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент № 239362, такой как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота; ингибиторы факторов роста; ингибиторы клеточного цикла; интеркалирующие антибиотики, например адриамицин и блеомицин; ферменты, например интерферон; и антигормоны, например антиэстрогены, такие как Nolvadex (тамоксифен), или, например, антиандрогены, такие как Casodex (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилид).

Соединения, описанные в данном документе, также могут использоваться самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими из множества противораковых агентов или вспомогательных средств для ухода. Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы с цитотоксическими агентами, например одним или несколькими элементами, выбранными из группы, состоящей из камптотецина, иринотекана HCl (камптозар), эдотекарина, CY-11248, эпирубицина (Ellence), доцетаксела (Таксотер), паклитаксела, ритуксимаба (Ритуксан), бевацизумаба (Авастин), мезилата иматиниба (Gleevec), эрбитукса, гефитиниба (Iressa), а также их комбинации. Некоторые варианты осуществления также предполагают использование соединений, описанных в данном документе, вместе с гормональной терапией, например экземестаном (Аромазин), лупроном, анастрозолом (аримидекс), тамоксифена цитратом (Nolvadex), Trelstar и их комбинации. Кроме того, некоторые варианты осуществления обеспечивают соединения, описанные в данном документе, самостоятельно или в сочетании с одним или несколькими продуктами, предназначенными для ухода, например продуктом, выбранным из группы, состоящей из филграстима (Филграстим), ондансетрона (Зофран), фрагмина, прокрита, Aloxi, Emend или их комбинации. Такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов для лечения.

Соединения, описанные в данном документе, также могут использоваться с противоопухолевыми агентами, алкилирующими агентами, антиметаболитами, антибиотиками, противоопухолевыми средствами растительного происхождения, производными камптотецина, ингибиторами тирозинкиназы, анти-телами, интерферонами и/или модификаторами биологического ответа. В связи с этим следующий перечень представляет собой не ограничивающий перечень примеров вторичных агентов, которые могут быть использованы с соединениями, описанными в данном документе.

Алкилирующие агенты включают, но не ограничиваются этим, азота мустард N-оксид, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, бусульфан, митобронитол, карбоквон, тиотепа, ранимустин, нимустин, темозоломид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазихон, бросталицин, бендамустин, кармустин, эстрамустин, фотемустин, глүофосфамид, ифосфамид, KW-2170, мафосфамид и митолактол; алкилирующие платина-координационные соединения включают, но не ограничиваются этим, цисплатин, карбоплатин, этаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин или сатрплатин.

Антиметаболиты включают, но не ограничиваются этим, метотрексат, 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-ФУ) самостоятельно или в комбинации с лейковорином, тегафуром, UFT, доксифлуридином, кармофуром, цитарабином, окфосфатом цитарабина, эноцитабином, S-1, гемцитабином, флударабином, 5-азацитидином, капецитабином, кладрибином, клофарабином, децитабином, эфлорнитинном, этинилцитидином, цитозинарабинозидом, гидрокмочивиной, TS-1, мелфаланом, неларабином, нолатрекседом, окфосфатом, динатриевым преметрекседом, пентостатином, пелитрексоллом, ралтитрекседом, триапином, триметрексатом, видарабином, винкристином, винорелбином или, например, одним из предпочтительных антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент № 239362, таким как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота.

Антибиотики включают, но не ограничиваются этим, акларубицин, актиномицин D, амрубицин, анамицин, блеомицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, галарубицин, идарубицин, митомицин C, неморубицин, неокарциностаин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стимуламер, стрептозоцином, вальрубицин или зиностаин.

Агенты гормональной терапии, например экземестан (Аромасин), лупрон, анастрозол (аримидекс), доксеркальциферол, фазрозол, форместан, антиэстрогены, такие как тамоксифена цитрат (Nolvadex) и фулвестрант, Trelstar, торемифен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (фемара), или антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид, мифепристон, нилутамид, Casodex® (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилид) и их комбинации.

Противораковые вещества растительного происхождения включают, например, те что являются выбранными из митотических ингибиторов, например винбластин, доцетаксела (Taxotere) и паклитаксела.

Агенты-ингибиторы цитотоксической топоизомеразы включают один или несколько агентов, вы-

бранных из группы, состоящей из акларубицина, амонафида, белотекана, камптотецина, 10-гидроксикамптотецина, 9-аминокамптотецина, дифломотекана, иринотекана HCl (Камптозар), эдотекарина, эпирубицина (Eltence), этопозида, эксатекана, гиматекана, лутротекана, митоксантрона, пирарубицина, пиксантрона, рубитекана, собузоксана, SN-38, тафлупозида, и топотекана и их комбинации.

Иммунологические средства включают интерфероны и многие другие иммунные агенты. Интерфероны включают интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\alpha$ -2а, интерферон- $\alpha$ -2b, интерферон- $\beta$ ,  $\gamma$ -интерферона-1а или интерферон- $\gamma$ -n1. Другие агенты включают PF3512676, филграстим, лентинан, сизофиан, TheraCys, убенимекс, WF-10 алдеслейкин, алемтузумаб, БАМ-002, дакарбазин, даклизумаб, денилейкин, гемтузумаб озогамидин, ибритумомаб, имиквимод, ленограстим, лентинан, меланомную вакцину (Согіа), молграмостим, ОпсоVAX-CL, сарграмостим, тасонермин, теклейкин, тумалазин, тозитумомаб, вирулизин, Z-100, эпратузумаб, митумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Provenge.

Модификаторы биологического ответа представляют собой агенты, модифицирующие защитные механизмы живых организмов или биологические реакции, такие как выживание, рост или дифференцирование тканевых клеток, для направления их на то, чтобы иметь противоопухолевую активность. Такие агенты включают крестин, лентинан, сизофиан, пицибанил или убенимекс.

Другие противораковые агенты включают алитретинин, амплиген, атрасентана бексаротен, бортезомиб, бозентан, кальцитриол, эксисулинд, финастерид, фотемустин, ибандроновую кислоту, мильтефозин, митоксантрон, L-аспарагиназу, прокарбазин, дакарбазин, гидроксикарбамид, пегаспаргазу, пентостатин, тазаротен, ТЛК-286, велкад, тарцеву или третиноин.

Другие антиангиогенные соединения включают ацитретин, фенретинид, талидомид, золедроновую кислоту, ангиостатин, аплидин, циленгид, комбретагестин А-4, эндостатин, галофугинон, ребимагестин, ремоваб, ревлимид, скваламин, украин и витаксин.

Координационные соединения латини включают, но не ограничиваются этим, цисплатин, карбоплатин, недаплатин или оксалиплатин.

Производные камптотецина включают, но не ограничиваются этим, камптотecin, 10-гидроксикамптотecin, 9-аминокамптотecin, иринотекан, SN-38, эдотекарин и топотекан.

Ингибиторы тирозинкиназы включают, например, иреса и SU5416.

Антитела включают, например, герцептин, авастин, эрбитукс и ритуксимаб.

Интерфероны включают, например, интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\alpha$ -2а, интерферон- $\alpha$ -2b, интерферон- $\beta$ ,  $\gamma$ -интерферон-1а и интерферон  $\gamma$ -n1.

Модификаторы биологического ответа включают агенты, которые модифицируют защитные механизмы живых организмов или биологические реакции, такие как выживание, рост или дифференцирование тканевых клеток, для направления их на то, чтобы иметь противоопухолевую активность. Такие агенты включают крестин, лентинан, сизофиан, пицибанил или убенимекс.

Другие противоопухолевые агенты включают, например, митоксантрон, L-аспарагиназу, прокарбазин, дакарбазин, гидроксикарбамид, пентостатином и третиноин. Кроме того, ингибиторы Р13К и РАС-ориентированные способы лечения рака, могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе.

Для получения указанного выше терапевтического применения вводимая доза будет, конечно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, необходимого лечения и указанного расстройства. Суточная доза соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, может находиться в диапазоне от 1 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 250 мг, более предпочтительно от 10 до 100 мг.

Представленные варианты осуществления также охватывают композиции с пролонгированным высвобождением.

Введение соединений, описанных в данном документе (далее "активное соединение(я)"), может осуществляться любым способом, обеспечивающим доставку соединения к месту действия. Данные способы включают пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое введение или инфузию), местное и ректальное введение.

Активное соединение могут применять как самостоятельную терапию или могут включать в терапию с одним или более другими противоопухолевыми веществами, например, выбранными из таких как ингибиторы митоза, например винбластин; алкилирующие агенты, например цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и циклофосфамид; антиметаболиты, например 5-фторурацил, капецитабин, цитозинарабинозид и гидроксимочевина, или, например, один из предпочтительных антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент № 239362, такой как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота; ингибиторы факторов роста; ингибиторы клеточного цикла; интеркалирующие антибиотики, например адриамицин и блеомицин; ферменты, например интерферон; и антигормоны, например, антиэстрогены, такие как Nolvadex® (тамоксифен), или, например, антиандрогены, такие как Casodex® (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионамид). Такое комбинированное лечение может быть достигнуто пу-

тем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов лечения.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом буферными, если это желательно.

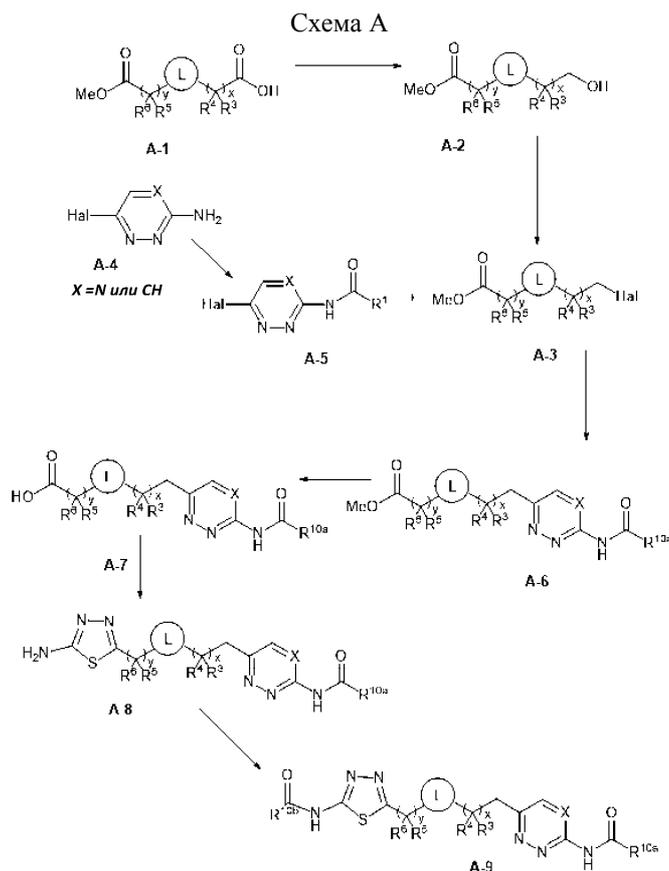
Соответствующие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, наполнители и тому подобное. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащей различные наполнители, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными рыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, смазочные агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто полезны для целей таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Предпочтительные для этого материалы включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Когда водные суспензии или эликсиры применяют для перорального введения активного соединения в них могут сочетать с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, красителями или пигментами и, если необходимо, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с растворителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Примеры и получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют изобретение и служат примерами соединений, описанных в данном документе, и способов получения таких соединений. В объеме вариантов осуществления, описанных в данном документе, не ограничивается каким-либо образом с помощью следующих примеров и получений. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Те молекулы, которые имеют два или более хиральных центров, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены по способам, известным специалистам в данной области техники.

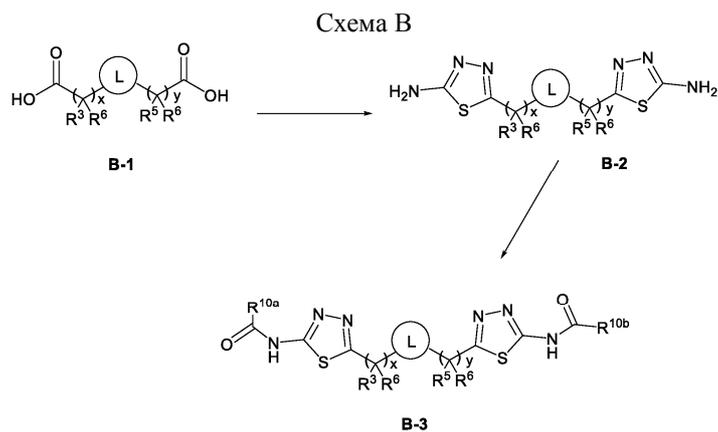
В показанных примерах солевые формы время от времени были выделены, как следствие подвижной фазы добавок при хроматографической очистке на основе ВЭЖХ. В этих случаях соли, такие как формиат, ацетат и трифторацетат, были выделены и исследовались без дальнейшей обработки. Следует принимать во внимание, что квалифицированный специалист в данной области сможет получить соединение в форме свободного основания с помощью стандартной методики (например, с использованием ионообменных колонок, или при выполнении простых базовых экстракций с использованием слабого водного основания).

В общем, соединения, описанные в данном документе, могут получать по способам, известным в химической отрасли, особенно в свете описания, представленного в данном документе. Некоторые способы производства соединений, описанных в данном документе, предусматриваются как дополнительные признаки вариантов осуществления и являются проиллюстрированными на схемах реакций, приведенных ниже и в экспериментальной части.

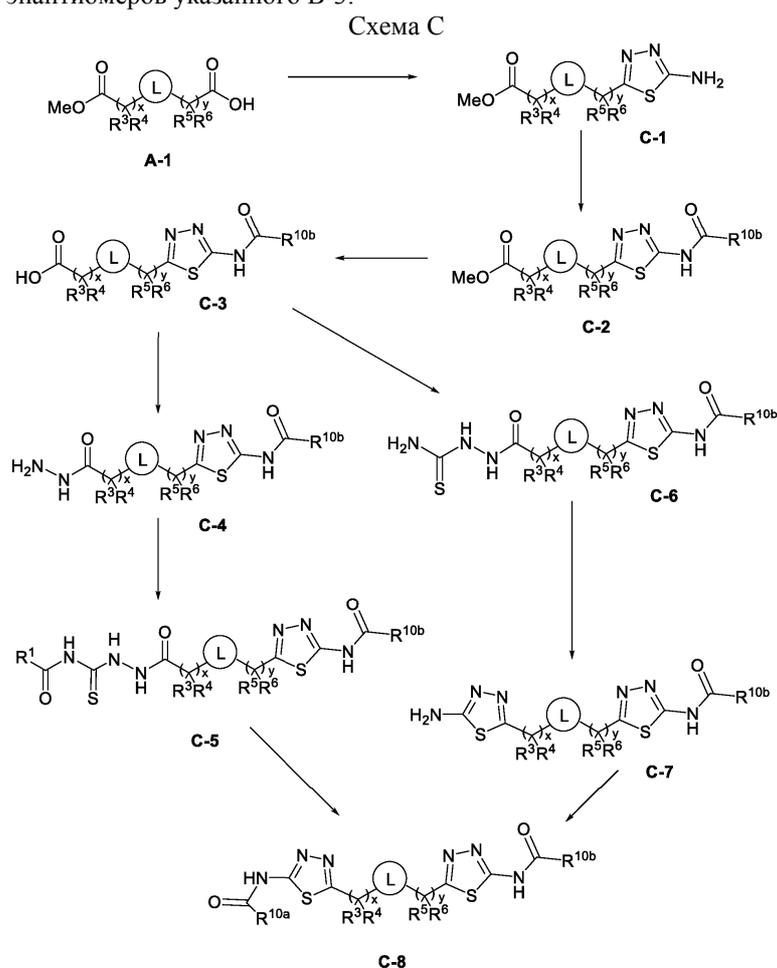
Если не указано иное, переменные на схемах А-Н имеют такие же значения, как определено в данном документе.



Как проиллюстрировано на схеме А, моноэфир монокислоты А-1, который могут получать или из коммерческих источников, или из процесса гидролиза сложного эфира, или десимметризацией симметрических ангидридов в стандартных условиях, описанных в литературе (см, например, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 9542 и *Helv. Chim. Acta.*, 1983, 66, 2501), подвергают селективному восстановлению фрагмента карбоновой кислоты с использованием восстанавливающего агента, такого как борандиметилсульфид, с получением А-2. Спиртовая группа в А-2 может быть галогенированной с образованием алкилгалогенида, такого как йодид или бромид, с использованием реагентов, таких как йод/трифенилфосфин, в присутствии основания, такого как имидазол или тетрабромметан, с получением А-3. Партнер сообщения А-5 получают путем ацилирования коммерчески доступного 2-амино-6-галогенированного гетероцикла, А-4, с использованием кислоты в присутствии стандартного реагента сообщения, такого как НАТУ или НВТУ, в присутствии основания, такого как основание Хюнига или триэтиламин. Реакция между А-5 и А-3 происходит с помощью процесса, опосредованного палладием, такого как реакция Негиши. Например, галогенированное соединение А-3 может быть активировано металлоорганическим агентом, таким как органоцинкат, путем обработки таких видов цинковой пылью в присутствии активирующего агента, такого как 1,2-диброметан и ТМССl, в растворителе, таком как ДМФ, или без активации с помощью диэтилцинка, для процесса металлизации. Полученный цинкат может быть соединен с галогенированным гетероциклом А-5 по реакции Негиши с использованием палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , в присутствии соответствующего лиганда, такого как три-(*o*-толилфосфин), в растворителе, таком как ДМФ, с получением А-6. Сложноэфирную группу в А-6 гидролизуют неорганическим основанием, таким как гидроксид лития или гидроксид натрия, в растворителе, таком как метанол и вода, с получением карбоновой кислоты А-7. Конденсация А-7 с тиосемикарбазидом в присутствии окиси хлорида фосфора как активирующего и дегидратирующего агента обеспечивает аминотиадиазол А-8. Ацилирование А-8 или используя реакцию с хлорангидридом кислоты или с использованием соответствующего амидного агента сочетания (например, ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты, в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основание Хаггиса, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает А-9. Разделение энантиомеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением указанного отдельного энантиомера А-9.



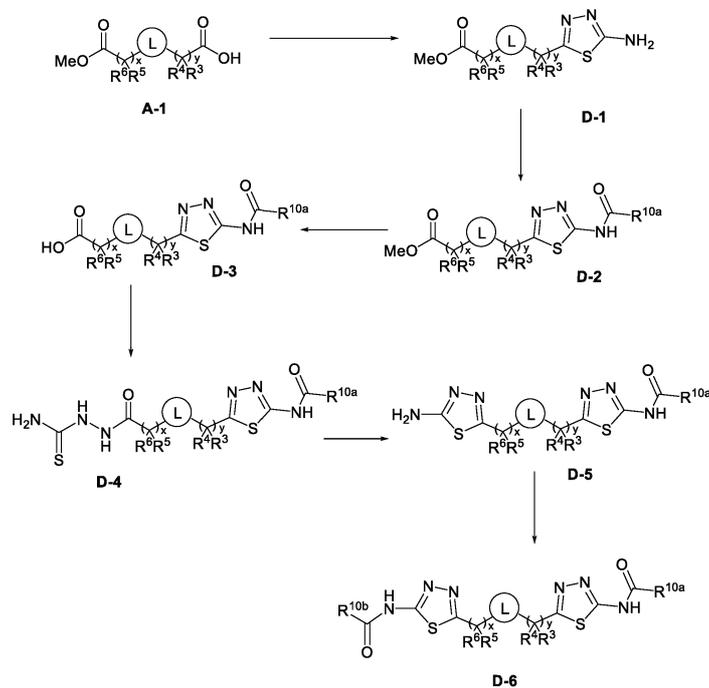
Как проиллюстрировано на схеме В, дициклопропановую дикарбоновую кислоту В-1 могут или получать из коммерческих источников, или получать по способам, представленным в литературе, или о которых сообщается в данном документе. Конденсация В-1 с тиосемикарбазидом в присутствии оксида хлорида фосфора как активирующего и дегидратирующего агента обеспечивает бис-аминотиадиазол В-2. Ацилирование В-2 или путем взаимодействия с хлорангидридом кислоты, или с использованием соответствующего амидного агента сочетания (например, ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты, в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основания Хаггиса, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает симметрично замещенный бис-аминотиадиазол В-3. Разделение энантиомеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением отдельных энантиомеров указанного В-3.



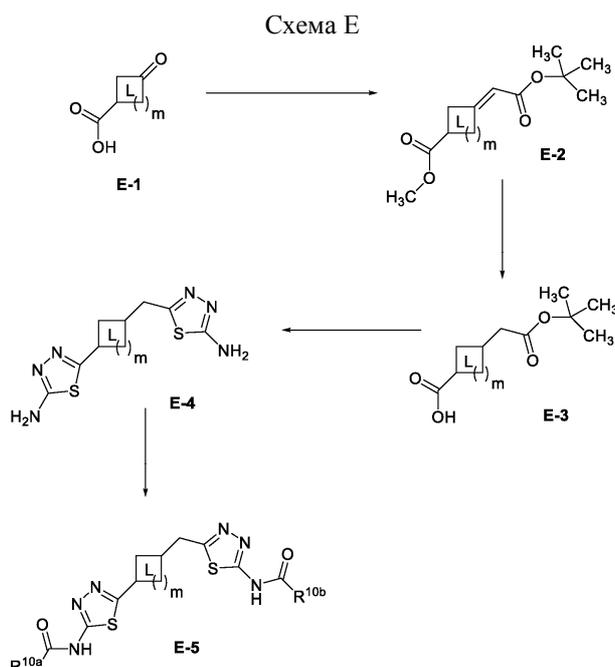
Как проиллюстрировано на схеме С, моноэфир монокарбоновой кислоты (А-1 в схеме А) превращают в монотиадиазол в стандартных условиях, известных в данной области, таких как конденсация с тиосемикарбазидом в присутствии активирующего/дегидратирующего агента, такого как оксихлорид фосфора, получая С-1. Ацилирование С-1 осуществляют в стандартных условиях, таких как конденсация с ацетилхлоридом или уксусным ангидридом, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как ДМФ, получая С-2. Гидролиз сложного эфира С-2 осуществляют в основных условиях с ис-

пользованием основания, такого как NaOH или LiOH, в растворителе, таком как метанол, получая С-3. Конденсация С-3 с гидразином в присутствии приемлемого агента сообщения (такого как ТЗР, НВТУ или НАТУ) и основания (такого как пиридин, ТЭА или ДИПЭА) в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, дает С-4. Реакция С-4 с изотиоцианатом в приемлемом растворителе, таком как этилацетат, ТГФ или метиленхлорид, дает С-5. Изотиоцианаты являются или коммерчески доступными, или их могут получать по непосредственной реакции хлорангидрида кислоты из натрия изотиоцианата в условиях, которые являются хорошо определенными в литературе. С-5 циклизируют за счет дегидратации в кислотных условиях в присутствии приемлемой кислоты, такой как серная кислота, получая С-8. Альтернативно, С-3 конденсируют с тиосемикарбазидом в присутствии приемлемого агента сообщения (такого как НВТУ или НАТУ) и основания (такого как ТЭА или ДИПЭА) в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, получая С-6. С-6 циклизируют за счет дегидратации в кислотных условиях в присутствии приемлемой кислоты, такой как серная кислота, получая С-7. Ацилирование С-7 или с использованием реакции хлорангидрида кислоты или с использованием приемлемого амидного агента сообщения (такого как ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основания Хунига, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает С-8. Разделение энантимеров могут осуществлять по стандартным методикам, известными в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ с получением указанного у отдельных энантимеров С-8.

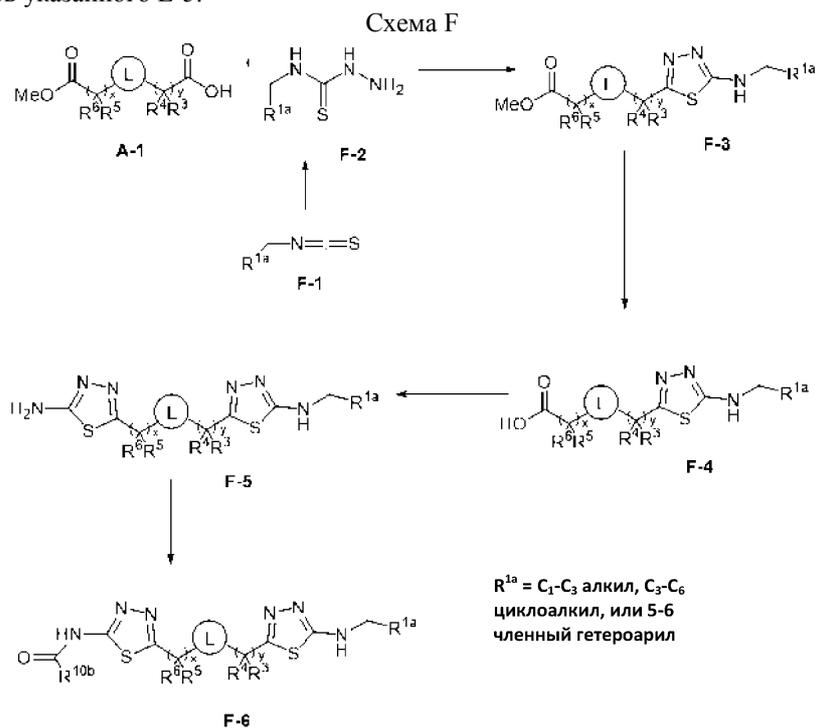
Схема D



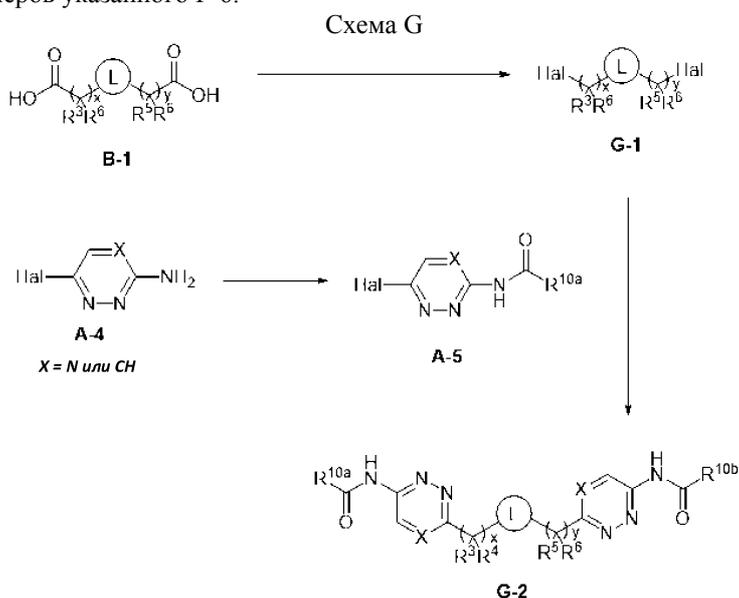
Как проиллюстрировано на схеме D, моноэфир монокислоты (A-1 в схеме A) превращают в моно-тиадиазол в стандартных условиях, известных в данной области, таких как конденсация с тиосемикарбазидом, в присутствии активирующего/дегидратирующего агента, такого как оксихлорид фосфора, получая D-1. Ацилирование D-1 или реакцией хлорангидрида кислоты, или с использованием приемлемого амидного агента сообщения (такого как ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает D-2. Гидролиз сложного эфира D-2 осуществляют в основных условиях с использованием основания, такого как NaOH или LiOH, в растворителе, таком как метанол, получая D-3. D-3 конденсируют с тиосемикарбазидом в присутствии приемлемого агента сообщения (такого как ТЗР, НВТУ или НАТУ) и основания (такого как пиридин, ТЭА или основание Хунига) в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, получая D-4. D-4 циклизируют за счет дегидратации в кислотных условиях в присутствии приемлемой кислоты, такой как серная кислота, получая D-5. Ацилирование D-5 осуществляют в стандартных условиях с использованием агента ацилирования, такого как уксусный ангидрид, в растворителе, таком как уксусная кислота, получая D-6. Разделение энантимеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением отдельных энантимеров указанного D-6.



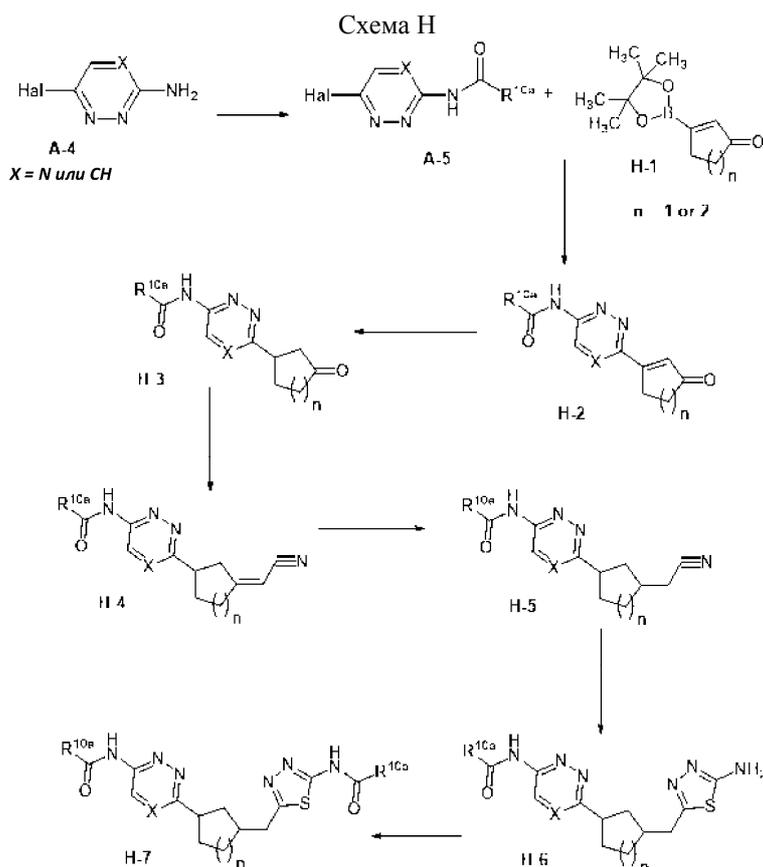
Как проиллюстрировано на схеме E, циклическая кетокислота E-1 может быть либо получена из коммерческих источников, или получена способами, которые являются определенными в литературе или о которых сообщается в данном документе. Реакция кетонной функциональности с фосфоранорганическими агентами в присутствии основания, такого как натрия гидрид, в растворителе, таком как ТГФ, в реакции Хорнера-Виттига-Эммонса дает ненасыщенный сложный эфир, E-2. Восстановление олефина под давлением водорода в присутствии гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле или оксид платины, в растворителе, таком как метанол или дихлорметан, дает E-3, как смесь диастереомеров, восстановление которых с меньшим осложнением будет предпочтительным. Конденсация E-3 с тиосемикарбазидом в присутствии оксихлорида фосфора как активирующего, так и дегидратирующего агента, дает бис-аминотиадиазол E-4. Ацилирование E-4 или с использованием реакции ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает симметрично замещенный бис-аминотиадиазол, E-5. Разделение энантиомеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как флэш-хроматография, хиральная SFC или ВЭЖХ с получением отдельных энантиомеров указанного E-5.



Как проиллюстрировано на схеме F, моноэфир монокислоты A-1 конденсируют с алкил- или арил-замещенным тиосемикарбазидом, F-2, в присутствии оксихлорида фосфора как активирующего, так и дегидратирующего агента, получая алкил- или арилзамещенный аминотиадиазол F-3. Алкилзамещенный тиосемикарбазид F-2 получают или из коммерческих источников, или действием гидразина коммерческий алкил или арил изотиоцианид, F-1, или с использованием альтернативных методов, которые являются хорошо известными в литературе (Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 1991, 60 (1-2), 15-19). Гидролиз сложного эфира F-3 с использованием неорганического основания, такого как лития гидроксид или натрия гидроксид, в растворителе, таком как метанол и вода, дает карбоновую кислоту F-4. Конденсация F-4 с тиосемикарбазидом в присутствии оксихлорида фосфора как активирующего, так и дегидратирующего агента, дает бис-аминотиадиазол E-5. Ацилирование F-5 или с использованием реакции хлорангидрида кислоты, или с использованием приемлемого амидного агента сообщения (такого как ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты, в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает симметрично замещенный бис-аминотиадиазол F-6. Разделение энантиомеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением отдельных энантиомеров указанного F-6.



Как проиллюстрировано на схеме G, дикислота B-1 может быть либо получена из коммерческих источников, или получена способами, которые являются определенными в литературе, или о которых сообщается в данном документе. B-1 может быть преобразованной в дигалогенид G-1, применяя последовательность типа декарбокислирования-галогенирования, что, как правило, упоминается как реакция Hunsdiecker, которая может происходить в фотохимических условиях в присутствии соответствующего источника галогена, такого как дийодгидантоин, в растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан. Партнер сообщения A-5 получают путем ацилирования коммерчески доступного 2-амино-6-галогенированного гетероцикла, A-4, с использованием кислоты, в присутствии стандартного реагента сообщения, такого как НАТУ или НВТУ, в присутствии основания, такого как пиридин, основание Хюнига или триэтиламин. Реакция между A-5 и B-1 происходит с помощью процесса, опосредованного палладием, такого как реакция Негиши. Например, галогенированное соединение B-1 может быть активировано металлоорганическим агентом, таким как органоцинкат, путем обработки таких видов цинковой пылью в присутствии активирующего агента, такого как 1,2-дибромэтан и TMS-Cl, в растворителе, таком как ДМФ, или без активации с использованием диэтилцинка для процесса металлизации. Полученный цинкат может быть соединен с галогенированным гетероциклом A-5 по реакции Негиши с использованием палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  в присутствии соответствующего лиганда, такого как три-(о-толилфосфин), в растворителе, таком как ДМФ, с получением G-2. Если необходимо, разделение энантиомеров G-2 могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением отдельных энантиомеров указанного G-2.



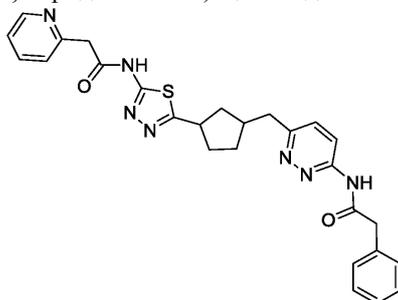
Как проиллюстрировано на схеме Н, партнер сообщения А-5 получают путем ацилирования коммерчески доступного 2-амино-6-галогенированного гетероцикла, А-4 с использованием кислоты в присутствии стандартного реагента сообщения, такого как ТЗР, НАТУ или НВТУ, в присутствии основания, такого как пиридин, основание Хунига или ТЭА. Винилборонат Н-1 могут получать по процедурам, определенным в литературе с участием соответствующего галогенированного  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного циклического кетона борилирования (US 2012/0077814). Реакция между А-5 и Н-1 происходит с помощью процесса, опосредованного палладием, такого как реакция Сузуки, получая Н-2. Например, А-5 и Н-1 могут подвергаться взаимодействию друг с другом при повышенной температуре в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , в присутствии приемлемого основания (такого как  $\text{K}_3\text{PO}_4$  или  $\text{CsF}$ ) в системе смешанных растворителей, содержащего органический растворитель (например, ТГФ, ДМЭ или толуол) и воду. Восстановление эндоциклического олефина Н-2 под давлением водорода в присутствии гетерогенного катализатора, такого как палладий на угле или оксид платины, в растворителе, таком как метанол или дихлорметан, дает Н-3. Н-3 могут превращать в Н-4 используя олефинирование типа Хорнера-Виттига-Эммонса, включая обработку фосфонатным реагентом, таким как диэтил(цианометил)фосфонаты, в присутствии сильного основания, такого как  $\text{NaNH}$  в приемлемом растворителе (например, ТГФ). Восстановление экзоциклического олефина Н-4 с получением Н-5 может быть достигнуто за счет использования реагента на основе гидрида. Например, L-Selectride могут использовать в качестве восстановителя в растворителе, таком как ТГФ, при пониженной температуре, получая Н-5 как смесь диастереомеров. Конденсация Н-5 с тиосемикарбазидом в присутствии кислоты, такой как ТФО, при повышенной температуре дает аминотиадиазол Н-6. Ацилирование Н-6 или с использованием реакции хлорангидрида кислоты, или с использованием приемлемого амидного агента сообщения (такого как ТЗР, НАТУ или НВТУ) и соответствующей карбоновой кислоты в присутствии основания, такого как пиридин, ТЭА или основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФ или DMA, дает Н-7. Разделение диастереомеров и энантиомеров могут осуществлять по стандартным методикам, известным в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, с получением отдельных энантиомеров указанного Н-7.

Для некоторых стадий по данным документам описанного выше способа получения соединений по изобретению может потребоваться защита потенциальных реакционноспособных функциональностей, там, где не нужно, чтобы они реагировали, и отщепление указанных защитных групп в результате. В таком случае может быть использован любой совместимый защитный радикал. В частности, примененными могут быть способы введения защиты и снятия защиты, такие как те, что описаны Т.В. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или P.J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

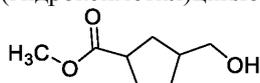
Все указанные выше реакции и получения новых исходных веществ, используемых в предыдущих

способах, являются общепринятыми, и соответствующие реагенты и условия реакции для их осуществления или получения, а также процедуры выделения целевых продуктов будут хорошо известными специалистам в данной области со ссылкой на литературные прецеденты и представлены в документе примеры и получения.

Пример 1 (схема А). Получение 2-фенил-N-(6-((цис)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил} пиридазин-3-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение метил-(цис)-3-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксилата

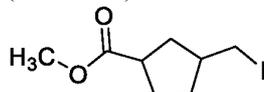


В раствор (цис)-3-(метоксикарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (2,7 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (42 мл) по каплям добавляли комплекс боран-диэтилсульфид (2,5 мл, 26 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, снова охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и тушили 1М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Полученную в результате реакцию смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 20 мин и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100$  мл). Затем объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, получая названное соединение (2,3 г, 55%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,68 (с, 3H), 3,59 (дд,  $J=6,5, 2,2$  Гц, 2H), 2,81 (квин,  $J=8,2$  Гц, 1H), 2,23 - 2,26 (м, 1H), 2,02 - 2,23 (м, 1H), 1,84 - 1,96 (м, 2H), 1,72 - 1,84 (м, 1H), 1,44 - 1,58 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  159,2 (M+H) $^+$ .

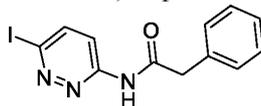
Стадия 2. Получение метил-(цис)-3-(йодметил)циклопентанкарбоксилата



В смесь  $\text{PPh}_3$  (1,0 г, 3,74 ммоль) и имидазола (255 мг, 3,74 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 мл) добавляли  $\text{I}_2$  (954 мг, 3,74 ммоль) порциями при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию суспензию медленно обрабатывали раствором метил-(цис)-3-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксилата (538 мг, 3,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакцию смесь промывали водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали, получая сырое названное соединение. Сырой остаток разбавляли гептаном и твердые вещества фильтровали для удаления трифенилфосфина оксид. Фильтрат выпаривали, получая прозрачное масло, которое затем чистили, применяя флэш-хроматографию с градиентом 0%-15%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в гептанах, получая метил-(цис)-3-(йодметил)циклопентанкарбоксилат (718 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,69 (с, 3H), 3,23 (д,  $J=6,80$  Гц, 2H), 2,81 - 2,92 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 2H), 1,86-2,02 (м, 3H), 1,51 - 1,55 (м, 1H), 1,38-1,49 (м, 1H).

Стадия 3. Получение N-(6-йодпиридазин-3-ил)-2-фенилацетамида

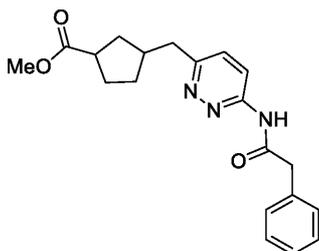


В раствор 5-йодпиридазин-3-амина (1,3 г, 5,7 ммоль) в ДМФ (6,7 мл) добавляли по каплям диизо-пропилэтиламин (1,24 мл, 6,83 ммоль) с последующим добавлением фенилацетилхлорида (0,9 мл, 6,83 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем реакцию смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Полученный в результате раствор разбавляли водой, фильтровали и промывали водой, получая названное соединение (1,28 г, 61%) в виде песочно-коричневого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,84 (с, 2H), 7,34 - 7,44 (м, 5H), 7,82 (д,  $J=9,32$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J=9,32$  Гц, 1H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}$  340,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. Получение (цис)-3-({6-[(фенилацетил)амино]пиридазин-3-ил} метил)циклопентанкарбоксилата

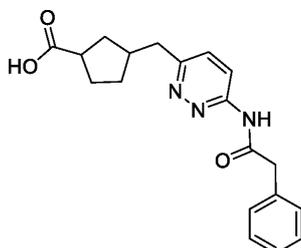


В суспензию Zn пыли (226 мг, 3,45 ммоль) в сухом дегазированном ДМФ (0,5 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (11 мкл, 0,22 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь нагревали феном в течение примерно 30 с, до того как наблюдалось выделение газа из раствора, что свидетельствует об активации Zn. Смеси давали остыть до комнатной температуры с последующим добавлением TMSCl (16 мкл, 0,23 ммоль) и давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор метил-(цис)-3-(йодметил)циклопентанкарбоксилата (308 мг, 1,25 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли в раствор Zn, затем полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того как Zn дали осесть, реакционную смесь фильтровали через фильтр-шприц в смеси N-(6-йодпиридазин-3-ил)-2-фенилацетамида (195 мг, 0,58 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (105 мг, 0,22 ммоль) и три-(о-толил)фосфин (70 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (2,3 мл). Реакционную смесь продували струей N<sub>2</sub> и перемешивали при 40°C в течение 50 мин. Затем Si-тиол добавляли в теплую реакционную смесь для удаления остатков Pd. После 20 мин при 40°C смесь разбавляли EtOAc и фильтровали для удаления Si-тиола. Фильтрат промывали водой дважды с последующим добавлением насыщенного солевого раствора и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очистка с использованием флэш-хроматографии с градиентом 0-55% EtOAc в гептанах давала (цис)-3-({6-[(фенилацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентанкарбоксилат (69 мг, 34% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,63 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,36 - 7,45 (м, 5H), 3,92 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,99 (д, J=7,30 Гц, 2H), 2,74 - 2,87 (м, 1H), 2,31 - 2,44 (м, 1H), 2,02 - 2,22 (м, 1H), 1,86 - 1,99 (м, 2H), 1,73 - 1,85 (м, 1H), 1,49 - 1,60 (м, 1H), 1,37 - 1,49 (м, 1H).

m/z (APCI+) для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 354,3 (M+H)<sup>+</sup>.

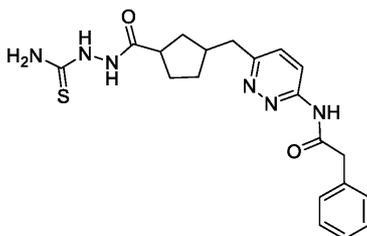
Стадия 5. Получение (цис)-3-({6-[(фенилацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентанкарбоновой кислоты



В раствор (цис)-3-({6-[(фенилацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентанкарбоксилата (205 мг, 0,58 ммоль) в смеси с MeOH (5 мл), воды (1,5 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли LiOH (111 мг, 4,64 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь выпаривали для того, чтобы удалить растворитель, и промывали Et<sub>2</sub>O. Затем водный слой подкисляли 1N HCl до pH 2. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая названное соединение (96 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

m/z (APCI+) для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 340,3 (M+H)<sup>+</sup>.

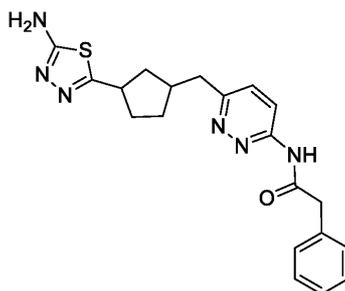
Стадия 6. Получение N-[6-({(цис)-3-[(2-карбамотиоилгидразинил)карбонил]циклопентил}метил)пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамида



В смесь (цис)-3-({6-[(фенилацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентанкарбоновой кислоты (96 мг, 0,28 ммоль) и NATU (170 мг, 0,42 ммоль) в ДМФ (1,4 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (79 мкл, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин полученную в результате смесь обрабатывали с тиосемикарбазидом (39 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме для того, чтобы удалить ДМФ. Сырое соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{24}N_6O_2S$  413,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

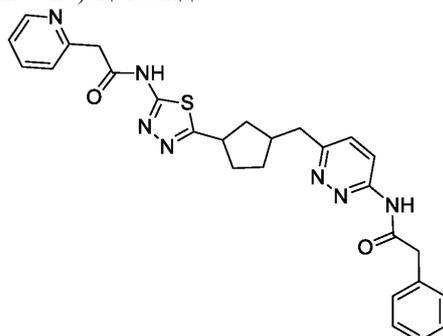
Стадия 7. Получение N-[6-{{(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамида



N-[6-{{(цис)-3-[(2-карбамотиолгидразинил)карбонил]циклопентил}метил}пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамид (120 мг, 0,29 ммоль) обрабатывали чистой серной кислотой (0,58 мл) при 0°C. Через 30 мин при 0°C реакционную смесь добавляли по каплям в раствор охлажденного льдом водн.  $NaHCO_3$ . Полученную в результате смесь экстрагировали  $CH_2Cl_2$  четыре раза и сушили над  $Na_2SO_4$ . Очистка с использованием флэш-хроматографии с градиентом 0-10% MeOH в  $CH_2Cl_2$  давала N-[6-{{(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамид (44 мг, 38% выход) в виде желтого твердого вещества.

$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{22}N_6OS$  395,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 8. Получение 2-фенил-N-(6-{{(цис)-3-{{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}пиридазин-3-ил)ацетамида

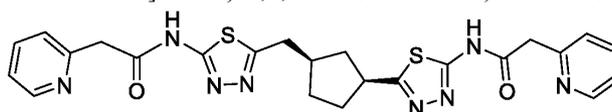


В смесь N-[6-{{(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамид (44 мг, 0,21 ммоль) и HATU (54 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (2,2 мл) добавляли  $Et_3N$  (63  $\mu L$ , 0,45 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную в результате смесь обрабатывали гидрохлоридом 2-пиридил уксусной кислоты (22 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Сырое вещество чистили, применяя хроматографию с обращенной фазой, элюируя MeCN:вода (от 5:95 до 95:5), получая 2-фенил-N-(6-{{(цис)-3-{{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}пиридазин-3-ил)ацетамид (18 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

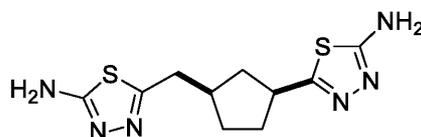
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,63 (ш с, 1H), 11,22 (с, 1H), 8,49 (д,  $J=4,78$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=9,06$  Гц, 1H), 7,76 (тд,  $J=7,68, 1,76$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=9,32$  Гц, 1H), 7,29 - 7,43 (м, 7H), 3,99 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,44 - 3,55 (м, 1H), 2,94 (д,  $J=7,30$  Гц, 2H), 2,03 - 2,28 (м, 3H), 1,74 - 1,91 (м, 2H), 1,42 - 1,60 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $C_{27}H_{27}N_7O_2S$  514,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 2А (схема В). Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{(1R,3S)-3-{{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение 5-(((1R,3S)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина



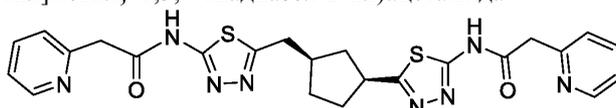
В колбу, содержащую (1S,3R)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновую кислоту (11,4 г, 66,2 ммоль) и измельченный тиосемикарбазид (13,9 г, 152 ммоль), добавляли медленно по каплям  $POCl_3$  до образования густой суспензии, затем добавляли остаток  $POCl_3$  (60,8 мл всего, 652 ммоль). Смесь затем

перемешивали в течение 30 мин при 80°C, при этом наблюдали сильную экзотерму в результате первоначального нагрева. Реакционной смеси затем давали остыть до комнатной температуры и затем добавляли по каплям в холодный 3М NaOH (1,32 л). Твердые вещества, которые образовались, отфильтровывали, промывали водой и сушили в течение ночи в вакууме. Растирание с EtOH с последующим фильтрованием давало 5-(((1R,3S)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (12,25 г, 66%) в виде песочно-коричневого твердого вещества.

(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,97 (с, 4H), 3,27 - 3,34 (м, 1H), 2,85 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,23 - 2,38 (м, 2H), 1,94 - 2,20 (м, 1H), 1,72 - 1,89 (м, 2H), 1,32 - 1,52 (м, 2H) м.ч.

m/z (ESI+) для C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 283,27 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{{(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида

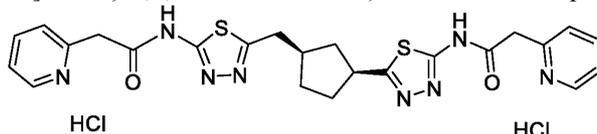


Пиридин (60 мл, 730 ммоль) добавляли в смесь с 5-(((1R,3S)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (12,25 г, 43,4 ммоль) и 2-гидрохлорида пиридилуксусной кислоты (18,8 г, 108 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли ТЗР (72,3 мл, 50% в ДМФ, 121 ммоль). При добавлении наблюдалась незначительная экзотерма, сопровождающаяся закипанием. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем контролировали с ЖХ-МС. Моноацилированный продукт все еще наблюдался, поэтому добавляли дополнительный 2-гидрохлорид пиридилуксусной кислоты (5 г, 28,7 ммоль), ТЗР (10 мл, 50% в ДМФ 16,7 ммоль) и пиридин (20 мл, 243 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для того, чтобы удалить избыток пиридина, и затем остаток добавляли по каплям в воду с перемешиванием. После завершения добавления смесь доводили до pH ~7,5 и твердые вещества отфильтровывали, промывали водой. Твердые вещества растирали с ацетоном и фильтровали, получая 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{{(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (14,6 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,65 (ш с, 2H), 8,49 (д, J=4,77 Гц, 2H), 7,77 (тд, J=7,6, 1,9 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,28 (ддд, J=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,50 (дт, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,07 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,29 (дт, J=13,5, 7,2 Гц, 1H), 2,22 (дтд, J=15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,76 - 1,96 (м, 2H), 1,44-1,61 (м, 2H).

m/z (ESI+) для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2В. Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{{(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида



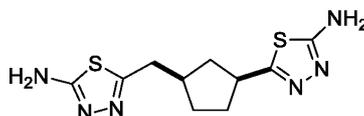
2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-{{{(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (10 г, 19,2 ммоль) перемешивали в MeOH (100 мл) при комнатной температуре перед тем, как по каплям добавляли HCl (3,47 мл, 42,3 ммоль). Раствор нагревали до 65°C в течение 1 ч. Суспензии давали остыть до комнатной температуры и бесцветные твердые вещества фильтровали, промывали MeOH и сушили, получая 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{{(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (11,25 г, 98%) в виде бис-HCl соли, которая, как показано, является моногидратом по CHN анализом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 13,00 (ш с, 2H), 8,70 - 8,80 (м, 2H), 8,21 - 8,30 (м, 2H), 7,68 - 7,81 (м, 4H), 4,28 (с, 4H), 3,43 - 3,52 (м, 1H), 3,21 - 3,43 (м, 2H), 2,28 - 2,49 (м, 2H), 2,22 - 2,27 (м, 1H), 1,81 - 1,90 (м, 2H), 1,41 - 1,61 (м, 2H).

m/z (ESI+) для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Абсолютную стереохимию конечных соединений определяли путем обработки рацемической (цис)-дикислотой через идентичную химическую последовательность, как описано ниже.

Стадия 1. Получение 5-(((цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин



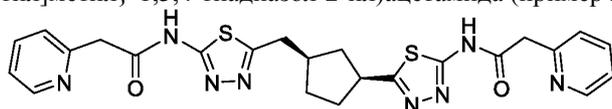
цис-3-(Карбоксиметил)циклопентан карбоновая кислота (12,0 г, 63,89 ммоль) и тиосемикарбазид (11,64 г, 127,77 ммоль) смешивали и добавляли POCl<sub>3</sub> (80 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, получая желтый раствор, который затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор ту-

шили в теплой воде и подщелачивали до pH 7 NaOH 50%. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, хорошо промывали водой и сушили при 60°C в вакууме, получая 5-(((цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в виде белого твердого вещества (17,0 г, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,00 (с, 4H), 3,27 - 3,34 (м, 1H), 2,85 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,23 - 2,38 (м, 2H), 1,94 - 2,20 (м, 1H), 1,72 - 1,89 (м, 2H), 1,32 - 1,52 (м, 2H) м.ч.

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_2$  283,27 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(((1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (пример 2)



5-(((цис)-3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (273 мг, 0,97 ммоль) и 2-пиридинуксусная кислота соль гидрохлоридной кислоты (369 мг, 2,23 ммоль) суспендировали в ДМФ (3 мл) НАТУ (882 мг, 2,32 ммоль). ДИПЭА (0,74 мл, 4,2 ммоль) добавляли и полученный в результате желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Затем подтверждали завершение реакции, добавляли воду (20 мл) и реакционную смесь экстрагировали три раза  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (20 мл, 90:10). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором и чистили, получая масло. Масло чистили сначала флэш-хроматографией, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (от 97:3 до 90:10), получая 140 мг масляного твердого вещества, которое затем чистили, применяя хроматографию с обращенной фазой, элюируя MeCN:вода с 0,2%  $\text{NH}_3$  (от 5:95 до 95:5), получая рацемический пример 3 в виде почти белого твердого вещества (47 мг, 9%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,68 (с, 2H), 8,45 - 8,52 (м, 2H), 7,77 (тд,  $J=7,6$ , 1,9 Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,28 (ддд,  $J=7,6$ , 4,9, 1,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,50 (дт,  $J=10,3$ , 7,7 Гц, 1H), 3,07 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,5$ , 7,2 Гц, 1H), 2,22 (дтд,  $J=15,9$ , 8,9, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,76 - 1,96 (м, 2H), 1,40 - 1,63 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  521,2 (M+H) $^+$ .

19 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, используя колонку Chiralcel OJ-H (4,6 мм  $\times$  100 мм колонка, 3 мкм - размер частиц), который элюировали 30% MeOH (с 0,2% ДЭА),  $\text{CO}_2$  удерживая на 120 бар. Скорость потока 4 мл/мин давала  $R_{t(\text{пик } 1)}=1,60$  мин и  $R_{t(\text{пик } 2)}=1,98$  мин.

Пример 4 (пик 1): 2 мг, 99% е.н. (-),  $^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,68 (с, 2H), 8,45 - 8,52 (м, 2H), 7,77 (тд,  $J=7,6$ , 1,9 Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,28 (ддд,  $J=7,6$ , 4,9, 1,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,50 (дт,  $J=10,3$ , 7,7 Гц, 1H), 3,07 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,5$ , 7,2 Гц, 1H), 2,22 (дтд,  $J=15,9$ , 8,9, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,76 - 1,96 (м, 2H), 1,40 - 1,63 (м, 2H).

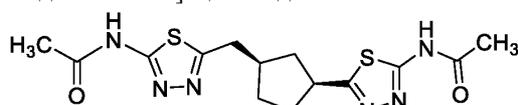
$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  521,2 (M+H) $^+$ .

Пример 2 (пик 2): 2 мг, ~98% е.н. (+),  $^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,68 (с, 2H), 8,45 - 8,52 (м, 2H), 7,77 (тд,  $J=7,6$ , 1,9 Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,28 (ддд,  $J=7,6$ , 4,9, 1,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,50 (дт,  $J=10,3$ , 7,7 Гц, 1H), 3,07 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,5$ , 7,2 Гц, 1H), 2,22 (дтд,  $J=15,9$ , 8,9, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,76 - 1,96 (м, 2H), 1,40 - 1,63 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  521,2 (M+H) $^+$ .

Кристаллы примера 4 выращивали методом диффузии паров эфира в раствор метанол/дихлорметан 80/20 и подвергали рентгеноструктурному исследованию монокристалла для получения абсолютной стереохимии циклопентанового кольцевого соединения. Пример 4, как было показано, является 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(((1S,3R)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамидом, таким образом, давая возможность считать пример 2 в качестве 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(((1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида. Кроме того, хиральное деление SFC-5-(((цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и дальнейшая дериватизация в примере 4 и примере 2 позволило назначить стереохимию этого промежуточного продукта для получения энантиочистительных аналогов.

Пример 5 (схема В). Получение N-[5-(((1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида



5-(((цис)-3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (200 мг, 0,708 ммоль) суспендировали в DMA (2 мл), добавляли диметиламинопиридин (173 мг, 1,416 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (151 мкл, 2,224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая суспензию, которую затем разбавляли водой (7 мл).

Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали хорошо водой и сушили при 60°C в вакууме, получая 194 мг светлого желто-коричневого твердого вещества. После его растворения в горячем ДМСО (2 мл) соединение чистили, применяя хроматографию с обращенной фазой, элюируя 5-100% MeCN в 0,2% водн. муравьиной кислоты, получая рацемический пример 6 в виде бесцветного твердого вещества (38 мг, 15% выход).

$^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,38 (с, 2H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,42 (дкв,  $J=9,8$ , 7,6 Гц, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,4$ , 7,0 Гц, 1H), 2,26 (д,  $J=1,2$  Гц, 6 H), 2,09 - 2,24 (м, 1H), 1,78 - 1,95 (м, 2H), 1,43 - 1,62 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  367,22 (M+H) $^+$ .

11 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, используя колонку Chiralpak AS-H (4,6 мм  $\times$  250 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 30% MeOH (с 0,2% ДЭА) в  $\text{CO}_2$ , удерживая при 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала  $R_{t(\text{пик } 1)}=3,00$  мин и  $R_{t(\text{пик } 2)}=4,62$  мин.

Пример 5 (пик 1): 3,89 мг, >98% е.н.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,38 (с, 2H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,42 (дкв,  $J=9,8$ , 7,6 Гц, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,4$ , 7,0 Гц, 1H), 2,26 (д,  $J=1,2$  Гц, 6 H), 2,09 - 2,24 (м, 1H), 1,78 - 1,95 (м, 2H), 1,43 - 1,62 (м, 2H).

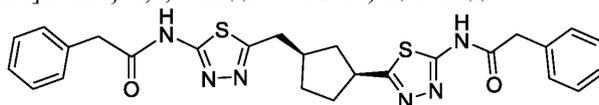
$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  367,22 (M+H) $^+$ .

Пример 7 (пик 2): 3,72 мг, >98% е.н.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,38 (с, 2H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,42 (дкв,  $J=9,8$ , 7,6 Гц, 1H), 2,29 (дт,  $J=13,4$ , 7,0 Гц, 1H), 2,26 (д,  $J=1,2$  Гц, 6 H), 2,09 - 2,24 (м, 1H), 1,78 - 1,95 (м, 2H), 1,43 - 1,62 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  367,22 (M+H) $^+$ .

Пример 8 (схема В). Получение 2-фенил-N-(5-((1R,3S)-3-{5-[(фенилацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида



В 5-(((цис)-3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (200 мг, 0,708 ммоль) суспендировали в DMA (2 мл), добавляли диметиламинопиридин (87 мг, 0,708 ммоль) с последующим добавлением фенилацетилхлорида (281 мкл, 2,224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч, получая прозрачный раствор. Добавляли воду (3 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, получая светлое желто-коричневое твердое вещество, которое фильтровали, промывали водой и сушили. Данное твердое вещество растворяли в ДМСО (2 мл) и добавляли воду (4 мл), чтобы снова осадить продукт, который отфильтровывали, хорошо промывали водой и сушили при 60°C в вакууме, получая рацемический пример 9 (225 мг, 55% выход) в виде светлого желто-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,66 (с, 2H), 6,72 - 7,88 (м, 10 H), 3,78 (д,  $J=1,5$  Гц, 4H), 3,49 (дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H), 3,05 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,34 - 2,47 (м, 1H), 2,26 (дт,  $J=13,0$ , 6,9 Гц, 1H), 2,03 - 2,27 (м, 1H), 1,76 - 1,93 (м, 2H), 1,41-1,60 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  519,24 (M+H) $^+$ .

190 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, используя колонку Chiralpak AS-H (4,6 мм  $\times$  250 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 40% MeOH (с 0,2% ДЭА) в  $\text{CO}_2$ , удерживая на 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала  $R_{t(\text{пик } 1)}=8,51$  мин и  $R_{t(\text{пик } 2)}=10,20$  мин.

Пример 8 (пик 1): 60,83 мг, >99% е.н.(+).

$^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,66 (с, 2H), 6,72 - 7,88 (м, 10 H), 3,78 (д,  $J=1,5$  Гц, 4H), 3,49 (дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H), 3,05 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,34 - 2,47 (м, 1H), 2,26 (дт,  $J=13,0$ , 6,9 Гц, 1H), 2,03 - 2,27 (м, 1H), 1,76 - 1,93 (м, 2H), 1,41 - 1,60 (м, 2H).

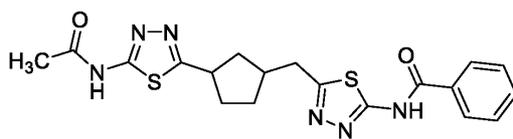
$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  519,24 (M+H) $^+$ .

Пример 10 (пик 2): 61,32 мг, ~99% е.н.(-).

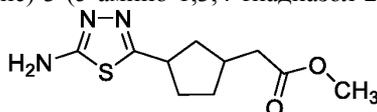
$^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,66 (с, 2H), 6,72 - 7,88 (м, 10 H), 3,78 (д,  $J=1,5$  Гц, 4H), 3,49 (дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H), 3,05 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,34 - 2,47 (м, 1H), 2,26 (дт,  $J=13,0$ , 6,9 Гц, 1H), 2,03 - 2,27 (м, 1H), 1,76 - 1,93 (м, 2H), 1,41 - 1,60 (м, 2H).

$m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  519,24 (M+H) $^+$ .

Пример 11 (схема С). Получение N-{5-[3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил} циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение метил [(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]ацетата

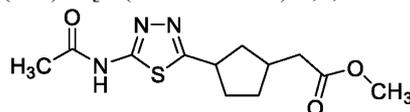


(цис)-3-(2-Метокси-2-оксетил)циклопентанкарбоновую кислоту (10 г, 53,7 ммоль) и тиосемикарбазид (5,45 г, 59,0 ммоль) суспендировали в  $\text{POCl}_3$  (50 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 40 мин, во время чего суспензия становилась прозрачным желтым раствором. Смеси давали остыть, выпаривали в вакууме и затем азеотропно дистиллировали три раза с толуолом для того, чтобы удалить остатки  $\text{POCl}_3$ . Полученное в результате янтарное масло осторожно гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (350 мл) и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 300$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали, получая желтое твердое вещество (10,3 г), которое чистили, применяя флэш-хроматографию (элюируя 0-10% метанола в  $\text{EtOAc}$ ), получая метил[(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]ацетат в виде почти белого твердого вещества (6,3 г, 49% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,00 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,25 - 3,33 (м, 1H), 2,40 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 2,39 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 2,26 - 2,35 (м, 2H), 1,97 - 2,05 (м, 1H), 1,81 - 1,91 (м, 1H), 1,68 - 1,80 (м, 1H), 1,28 - 1,41 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  242,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 2. Получение метил {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетата

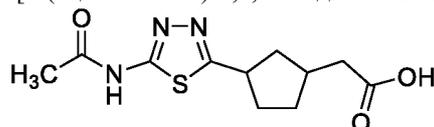


В раствор метил[(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]ацетата (1,8 г, 7,46 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,08 мл, 14,9 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (0,58 мл, 8,20 ммоль). Полученную в результате желтую суспензию перемешивали в течение 4 ч, затем промывали водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали, получая метил{(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетат (2,25 г, 100%) в виде кремового твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  м.ч. 3,70 (с, 3H), 3,47 - 3,63 (м, 1H), 2,40 - 2,58 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,90 - 2,24 (м, 3H), 1,48 - 1,63 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  284,2 (M+H) $^+$ .

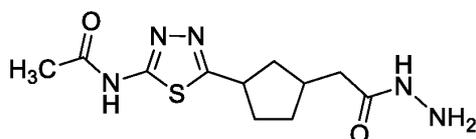
Стадия 3. Получение {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусной кислоты



В раствор метил {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетата (2,21 г, 7,447 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли водн. 3M раствор лития гидроксида (5,0 мл, 14,9 ммоль). Раствор перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 4 ч и потом концентрировали для того, чтобы удалить  $\text{MeOH}$  с последующим подкислением до pH  $\sim 4,1$ M  $\text{AcOH}$ . Полученный в результате раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 30$  мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме, получая {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусную кислоту (1,7 г, 85%) в виде кремового твердого вещества.

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  270,5 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. Получение N-(5-[(цис)-3-(2-гидразинил-2-оксоэтил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида



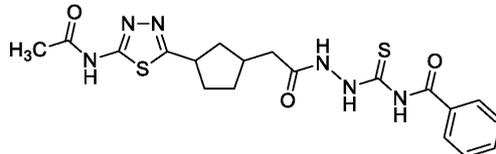
В раствор {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусной кислоты (450 мг, 1,67 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляли НВТУ (711 мг, 1,84 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,35 мл, 2,51 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали в течение 1 ч, потом добавляли

гидразин (0,09 мл, 2,51 ммоль) и раствор перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Смесь концентрировали, получая кремовое твердое вещество, которое суспендировали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и фильтровали в вакууме. Твердое вещество промывали еще  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили в вакууме, получая N-{5-[(цис)-3-(2-гидразинил-2-оксоэтил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (447 мг 94%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,93 (ш. с, 1H), 4,27 (ш с, 2H), 3,40 - 3,53 (м, 1H), 2,20 - 2,38 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,03 - 2,24 (м, 3H), 1,74 - 1,90 (м, 2H), 1,31 - 1,50 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  284,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. Получение N-{[2-({(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетил)гидразинил]карбонотиоил}бензамид

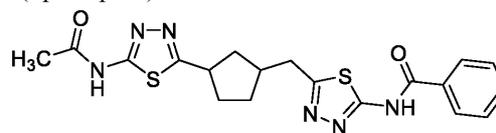


К раствору N-{5-[(цис)-3-(2-гидразинил-2-оксоэтил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (50 мг, 0,28 ммоль) в (2 мл) добавляли бензоилизотиоцианат (0,028 мл, 0,211 ммоль) и суспензию перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали и фильтровали в вакууме. Твердое вещество промывали  $\text{EtOAc}$  с последующим промыванием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , получая N-{[2-({(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетил)гидразинил]карбонотиоил}бензамид (58 мг, 74%) в виде кремового твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,60 (д, J=4,40 Гц, 1H), 12,37 (с, 1H), 11,67 (с, 1H), 10,83 (д, J=4,40 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,34 Гц, 2H), 7,64 (м, J=7,30 Гц, 1H), 7,52 (т, J=1,00 Гц, 2H), 3,44 - 3,58 (м, 1H), 2,28 - 2,45 (м, 4H), 2,06 - 2,21 (м, 4H), 1,88 (м, J=7,30 Гц, 2H), 1,43 - 1,60 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$  447,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6. Получение N-[5-(((цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бензамида (пример 11)



N-{[2-({(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетил)гидразинил]карбонотиоил}бензамид (58 мг, 0,23 ммоль) перемешивали в ледяной серной кислоте (3 мл) в течение 3 ч. Прозрачный раствор медленно добавляли в ледяную воду (10 мл), получая масляную суспензию. Добавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и смесь перемешивали, получая кремовое твердое вещество. Смесь фильтровали в вакууме и твердое вещество промывали водой с последующим промыванием гептаном, получая N-[5-({(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бензамид (25 мг, 45%, пример 11) в виде кремового твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,89 (ш с, 1H), 12,35 (ш с, 1H), 8,20 (д, J=7,46 Гц, 2H), 7,62 - 7,71 (м, 1H), 7,50 - 7,60 (м, 2H), 3,45 - 3,61 (м, 1H), 3,22 (д, J=7,09 Гц, 2H), 2,27 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 2,24 (м, 4H), 1,81 - 2,02 (м, 2H), 1,48 - 1,69 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

16 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, применяя колонку Chiralpak OJ-H (4,6 мм × 250 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 30%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CO}_2$  удерживая на 140 барах. Скорость потока - 3 мл/мин давала  $R_{t(\text{пик } 1)}=4,63$  мин и  $R_{t(\text{пик } 2)}=5,57$  мин.

Пример 12 (пик 1): 5,25 мг, >99% е.н.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,89 (ш с, 1H), 12,35 (ш с, 1H), 8,20 (д, J=7,46 Гц, 2H), 7,62 - 7,71 (м, 1H), 7,50 - 7,60 (м, 2H), 3,45 - 3,61 (м, 1H), 3,22 (д, J=7,09 Гц, 2H), 2,27 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 2,24 (м, 4H), 1,81 - 2,02 (м, 2H), 1,48 - 1,69 (м, 2H).

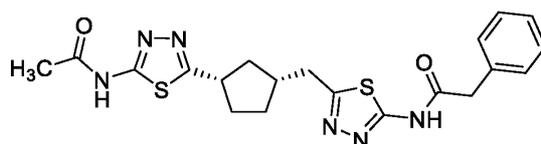
$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 13 (пик 2): 5,65 мг, ~99% е.н.

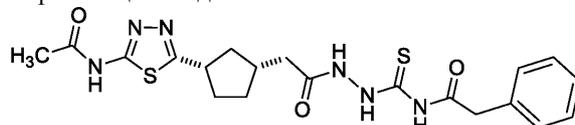
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,89 (ш с, 1H), 12,35 (ш с, 1H), 8,20 (д, J=7,46 Гц, 2H), 7,62 - 7,71 (м, 1H), 7,50 - 7,60 (м, 2H), 3,45 - 3,61 (м, 1H), 3,22 (д, J=7,09 Гц, 2H), 2,27 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 2,24 (м, 4H), 1,81 - 2,02 (м, 2H), 1,48 - 1,69 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 14 (схема С). Получение N-[5-({(1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамида



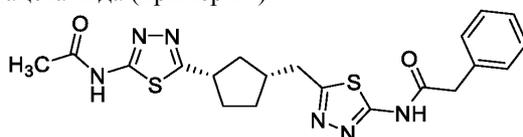
Стадия 1. Получение N-([2-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)ацетил)гидразинил]карбонотиоил]-2-фенилацетамида



В раствор продукта из примера 5, стадии 4, N-{5-[(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида] (100 мг, 0,353 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли фенилацетилизотиоцианат (75 мг, 0,424 ммоль) и суспензию перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь охладили и фильтровали в вакууме. Твердые вещества промывали EtOAc, получая 50% чистоты образец N-[[2-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)ацетил]гидразинил]карбонотиоил]-2-фенилацетамида (147 мг, 91%) в виде коричневого твердого вещества.

$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{24}N_6O_3S_2$  460,9 (M+H)<sup>+</sup>, 483 (M+Na)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение N-[5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамида (пример 14)



Образец 50% чистоты N-[[2-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)ацетил]гидразинил]карбонотиоил]-2-фенилацетамида (147 мг, 0,26 ммоль) перемешивали в ледяно-холодной серной кислоте (3 мл) в течение 3 ч. Прозрачный раствор медленно добавляли в ледяно-холодную воду (10 мл), получая коричневое твердое вещество, которое фильтровали в вакууме и промывали водой с последующим промыванием гектаном. Коричневое твердое вещество чистили, применяя препаративную ВЭЖХ, получая рацемический N-[5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамид (33 мг, 44%, пример 15) в виде кремового твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,46 (ш с, 2H), 7,26 - 7,42 (м, 5H), 3,79 (с, 2H), 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д, J=7,34 Гц, 2H), 2,36 - 2,47 (м, 1H), 2,28 (д, J=12,35 Гц, 1H), 2,26 (с, 4H), 1,78 - 1,99 (м, 2H), 1,41 - 1,64 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{22}N_6O_2S_2$  443,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, применяя колонку Chiralpak OJ-H (4,6 мм × 250 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 40% MeOH в CO<sub>2</sub>, удерживая на 120 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала  $Rt_{(пик 1)}=4,54$  мин и  $Rt_{(пик 2)}=7,67$  мин.

Пример 16 (пик 1): 6,89 мг, >99% е.н.(-).

<sup>2</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,46 (ш с, 2H), 7,26 - 7,42 (м, 5H), 3,79 (с, 2H), 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д, J=7,34 Гц, 2H), 2,36 - 2,47 (м, 1H), 2,28 (д, J=12,35 Гц, 1H), 2,26 (с, 4H), 1,78 - 1,99 (м, 2H), 1,41 - 1,64 (м, 2H).

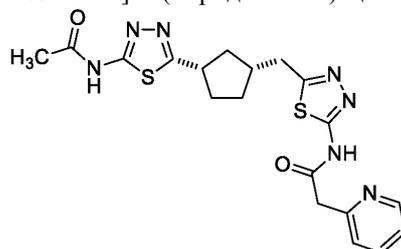
$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{22}N_6O_2S_2$  443,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 14 (пик 2): 6,98 мг, >99% е.н.(+).

<sup>2</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,46 (ш с, 2H), 7,26 - 7,42 (м, 5H), 3,79 (с, 2H), 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д, J=7,34 Гц, 2H), 2,36 - 2,47 (м, 1H), 2,28 (д, J=12,35 Гц, 1H), 2,26 (с, 4H), 1,78 - 1,99 (м, 2H), 1,41 - 1,64 (м, 2H).

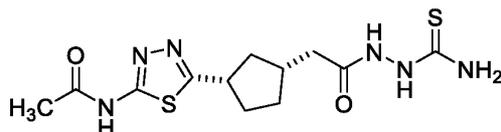
$m/z$  (APCI+) для  $C_{20}H_{22}N_6O_2S_2$  443,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 17 (схема С). Получение N-[5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение N-(5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-2-(2-карбамотиоилгидразинил)-2-оксоэтил]циклопентил]-

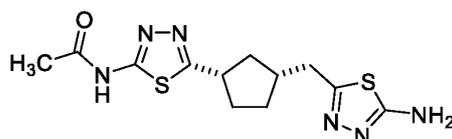
## 1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида



В раствор {(цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусной кислоты (700 мг, 2,60 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляли НВТУ (1,51 г, 3,90 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,73 мл, 5,20 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали в течение 1 ч перед тем, как добавляли тиосемикарбазид (359 мг, 3,90 ммоль), и раствор потом перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, получая желтую суспензию, в которую добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), получая кремовое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали в вакууме, промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушили, получая N-(5-((цис)-3-[2-(2-карбамотиоилгидразинил)-2-оксоэтил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (671 мг, 75%) в виде белого порошка.

m/z (APCI+) для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 343,05 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение N-(5-((цис)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида

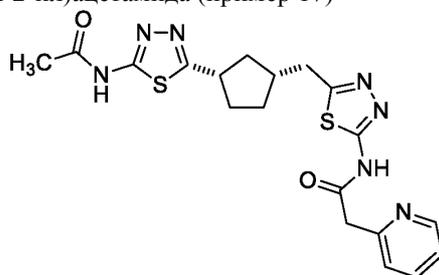


N-(5-((цис)-3-[2-(2-карбамотиоилгидразинил)-2-оксоэтил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (671 мг, 1,96 ммоль) перемешивали в ледяно-холодной серной кислоте (3 мл) в течение 3 ч. Прозрачный раствор медленно добавляли в ледяно-холодный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> для регулирования до pH ~8 (внимание - интенсивное выделение газа). Полученное в результате твердое вещество фильтровали в вакууме и хорошо промывали водой, получая N-(5-((цис)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (449 мг, 71%) в виде кремового порошка.

<sup>2</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,96 (с, 2H), 3,47 - 3,53 (м, 1H), 2,88 (д, J=7,30 Гц, 2H), 2,23 - 2,39 (м, 2H), 2,06 - 2,26 (м, 4H), 1,79 - 1,94 (м, 2H), 1,42 - 1,58 (м, 2H).

m/z (APCI+) для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub> 325,05 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. Получение N-[5-((1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида (пример 17)



В раствор N-(5-((цис)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (95 мг, 0,29 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли НВТУ (136 мг, 0,352 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,2 мл, 0,732 ммоль) и гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (61 мг, 0,352 ммоль). Полученный в результате прозрачный коричневый раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Очистка, применяя препаративную ВЭЖХ, давала рацемический N-[5-((1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (52 мг, 40%, пример 18 в виде желтого порошка).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,50 (ш с, 2H), 8,49 (д, J=4,03 Гц, 1H), 7,77 (тд, J=7,70, 1,83 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,82 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,03, 5,32 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H) 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д, J=1,00 Гц, 2H), 2,37 - 2,48 (м, 1H), 2,25 - 2,35 (м, 1H), 2,05 - 2,21 (м, 4H), 1,80 - 1,96 (м, 2H), 1,44 - 1,62 (м, 2H).

m/z (APCI+) для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, применяя колонку Chiralpak OJ-H (4,6 мм × 250 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 30% MeOH в CO<sub>2</sub>, удерживая на 120 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала Rt(пик 1)=3,47 мин и Rt(пик 2)=4,72 мин.

Пример 17 (пик 1): 16,78 мг, >99% е.н.(-).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,50 (ш с, 2H), 8,49 (д, J=4,03 Гц, 1H), 7,77 (тд, J=7,70, 1,83 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,82 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,03, 5,32 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H) 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д, J=1,00 Гц, 2H), 2,37 - 2,48 (м, 1H), 2,25 - 2,35 (м, 1H), 2,05 - 2,21 (м, 4H), 1,80 - 1,96 (м, 2H), 1,44 - 1,62 (м, 2H).

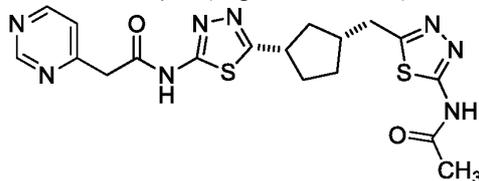
m/z (APCI+) для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 19 (пик 2): 16,86 мг, ~99% е.н.(+).

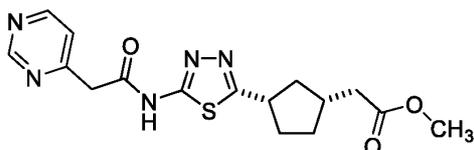
$^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,50 (ш с, 2H), 8,49 (д,  $J=4,03$  Гц, 1H), 7,77 (тд,  $J=7,70$ , 1,83 Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=7,82$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J=7,03$ , 5,32 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,43 - 3,58 (м, 1H), 3,06 (д,  $J=1,00$  Гц, 2H), 2,37 - 2,48 (м, 1H), 2,25 - 2,35 (м, 1H), 2,05 - 2,21 (м, 4H), 1,80 - 1,96 (м, 2H), 1,44 - 1,62 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$  444,2 (M+H) $^+$ .

Пример 20 (схема D). Получение N-{5-[(1R,3S)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение метил 2-((цис)-3-(5-(2-пиримидин-4-ил)ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)ацетата

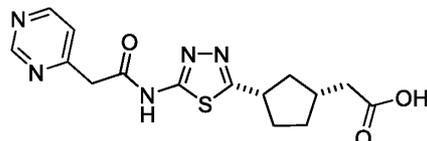


В смесь метил-[(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]ацетата (241 мг, 1,0 ммоль) и НАТУ (480 мг, 1,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,28 мл, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Потом полученную в результате смесь обрабатывали 2-(пиримидин-4-ил)уксусной кислотой (152 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный в результате оранжевый раствор разбавляли водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали, получая желтое твердое вещество. Очистка с использованием флеш-хроматографии с градиентом 0-30% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  давала названное соединение (185 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 9,26 (с, 1H), 8,69 (д,  $J=5,29$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=5,04$  Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,47 - 3,56 (м, 1H), 2,34 - 2,48 (м, 4H), 2,21 - 2,26 (м, 1H), 1,79 - 2,05 (м, 2H), 1,38 - 1,58 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  362,2 (M+H) $^+$ .

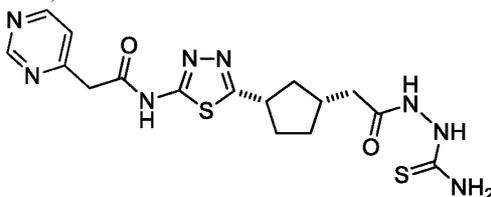
Стадия 2. Получение 2-((цис)-3-(5-(2-пиримидин-4-ил)ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)уксусной кислоты



Метил-2-((цис)-3-(5-(2-пиримидин-4-ил)ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)ацетат (1,27 г, 3,52 ммоль) растворяли в смеси MeOH (20 мл) и воды (10 мл). Потом LiOH (674 мг, 28,2 ммоль) добавляли в метиловый сложный эфир при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали для удаления MeOH и полученную в результате смесь разбавляли водой. Затем промывали EtOAc и водный слой подкисляли 1N HCl до pH ~3. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 2-((цис)-3-(5-(2-пиримидин-4-ил)ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)уксусную кислоту в виде желтого твердого вещества (238 мг, 19,5%).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  348,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. Получение N-(5-((цис)-3-(2-(2-карбамотиоилгидразинил)-2-оксоэтил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида

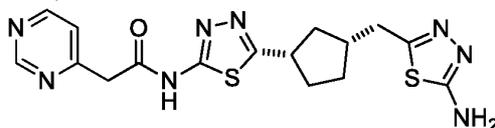


В смесь 2-((цис)-3-(5-(2-пиримидин-4-ил)ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)уксусной кислоты (238 мг, 0,69 ммоль) и НАТУ (412 мг, 1,03 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,29 мл, 1,37 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин полученную в результате смесь обрабатывали тиосемикарбазидом (96 мг, 1,03 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме для удаления ДМФ. Сырой остаток разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и полу-

ченное в результате твердое вещество отфильтровывали. Названное соединение сразу переносили в колбу для использования на стадии дегидратации (стадия 4).

$m/z$  (APCI+) для  $C_{16}H_{20}N_8O_2S_2$  421,05 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

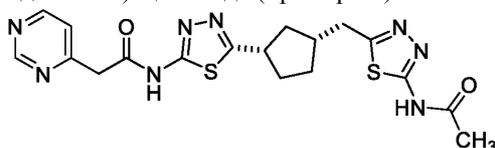
Стадия 4. Получение N-(5-((цис)-3-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида



N-(5-((цис)-3-(2-(2-карбамотиоилгидразинил)-2-оксоэтил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид обрабатывали чистой серной кислотой при 0°C. Через 3 ч при 0°C реакционную смесь добавляли по каплям в охлажденный льдом водн. раствор  $NaHCO_3$ . Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая N-(5-((цис)-3-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид (118 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества.

$m/z$  (APCI+) для  $C_{16}H_{18}N_8OS_2$  403,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 5. Получение N-(5-[(цис)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида (пример 20)



N-(5-((цис)-3-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид (118 мг, 0,293 ммоль) растворяли в  $AcOH$  (1 мл) и обрабатывали  $Ac_2O$  (56 мкл, 0,586 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь чистили, применяя хроматографию с обратной фазой, элюируя  $MeCN$ :вода (от 5:95 до 95:5), получая рацемический N-{5-[(цис)-3-{[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид в виде оранжевого твердого вещества (26 мг, 20%).

26 мг подвергали хиральному разделению, применяя SFC, получая оба энантиомера. Аналитическое хиральное разделение с использованием SFC осуществляли, применяя колонку Chiralpak OJ-H (4,6 мм × 100 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 20%  $MeOH$  в  $CO_2$ , удерживая на 120 бар. Скорость потока 4 мл/мин давала  $Rt_{(пик\ 1)}=1,68$  мин и  $Rt_{(пик\ 2)}=1,95$  мин.

Пример 21 (пик 1): 7,56 мг, >99% е.н.(-).

$^2H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,20 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 8,76 (дд,  $J=5,3, 2,2$  Гц, 1H), 7,55 (т,  $J=3,8$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,0$  Гц, 2H), 3,50 (дкв,  $J=10,4, 8,2$  Гц, 1H), 3,06 (дд,  $J=7,3, 2,5$  Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,21 - 2,34 (м, 1H), 2,07 - 2,20 (м, 4H), 1,77 - 1,95 (м, 2H), 1,43 - 1,60 (м, 2H).

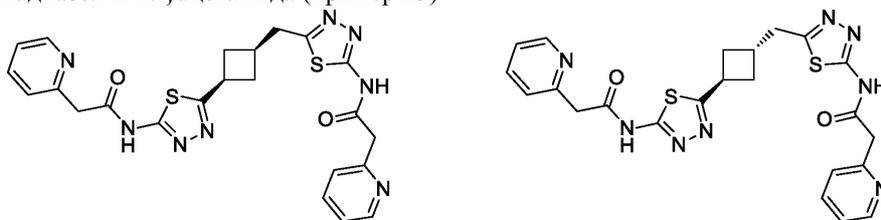
$m/z$  (APCI+) для  $C_{18}H_{20}N_8O_2S_2$  445,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 20 (пик 2): 7,96 мг, ~92% е.н.(+).

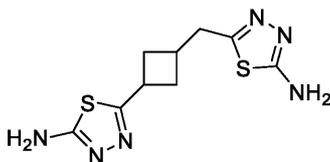
$^2H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,20 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 8,76 (дд,  $J=5,3, 2,2$  Гц, 1H), 7,55 (т,  $J=3,8$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,0$  Гц, 2H), 3,50 (дкв,  $J=10,4, 8,2$  Гц, 1H), 3,06 (дд,  $J=7,3, 2,5$  Гц, 2H), 2,35 - 2,47 (м, 1H), 2,21 - 2,34 (м, 1H), 2,07 - 2,20 (м, 4H), 1,77 - 1,95 (м, 2H), 1,43 - 1,60 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $C_{18}H_{20}N_8O_2S_2$  445,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 22 и пример 23 (схема E). Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(цис)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (пример 22) и 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(транс)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (пример 23)



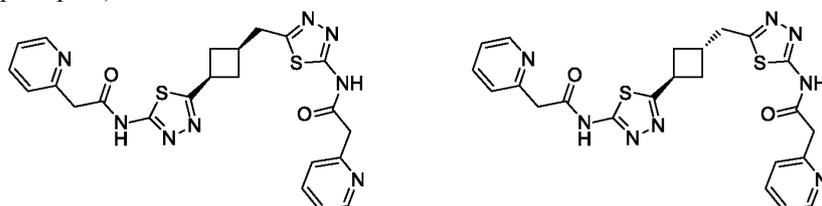
Стадия 1. Получение 5-{[3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-амина



3-(2-трет-Бутокси-2-оксоэтил)циклобутанкарбовую кислоту (получена как в WO 2005019221 в виде смеси цис-транс-изомеров 4:1) (2,3 г, 10,74 ммоль) и тиосемикарбазид (2,27 г, 23,60 ммоль) суспендировали в  $\text{POCl}_3$  (10 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, во время этого суспензия стала прозрачным желтым раствором. Смеси давали охладиться, выпаривали в вакууме и азеотропно дистилювали три раза с толуолом для того, чтобы удалить остатки  $\text{POCl}_3$ . Полученное в результате янтарное масло осторожно гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Полученную в результате суспензию отфильтровывали и хорошо промывали водой и гептанами, получая 5-[[3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,34 г, 46%) в виде песочно-коричневого порошка в виде 4:1 смеси цис-транс-изомеров.

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_2$  269,05 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(цис-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (пример 22) и 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(транс-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (пример 23)



В раствор 5-[[3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина (200 мг, 7,45 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли НВТУ (865 мг, 2,24 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,42 мл, 2,98 ммоль) и гидрхлорид 2-пиридилуксусной кислоты (284 мг, 1,64 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C, затем чистили, применяя препаративную ВЭЖХ, получая смесь цис- и транс-2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[[3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (113 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества.

цис- и транс-Изомеры отделяли, применяя SFC, получая оба диастереомера. Аналитическое разделение с использованием SFC осуществляли, применяя колонку Chiralpak OJ-H (4,6 мм × 150 мм колонка, 5 мкм - размер частиц), который элюировали 40% MeOH в  $\text{CO}_2$ , удерживая на 120 бар. Скорость потока 4 мл/мин давала  $R_{t(\text{пик } 1, \text{цис})} = 1,34$  мин и  $R_{t(\text{пик } 2, \text{транс})} = 1,72$  мин.

2-(Пиридин-2-ил)-N-{5-[(цис)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (пример 22) >99% (61,5 мг, 54%) в виде кремового порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,65 (ш с, 2H), 8,49 (д,  $J=4,28$  Гц, 2H), 7,77 (т,  $J=7,52$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=7,70$  Гц, 2H), 7,24 - 7,32 (м, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,74 (с, 1H), 3,22 (д,  $J=7,34$  Гц, 2H), 2,69 (ш с, 1H), 2,52 - 2,61 (м, 2H), 2,06 (д,  $J=10,88$  Гц, 2H).

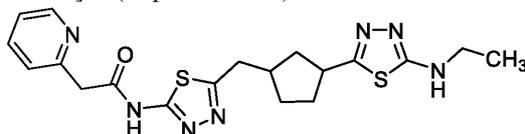
$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  507,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

2-(Пиридин-2-ил)-N-{5-[(транс)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (пример 23) 98% (12,3 мг, 11%) в виде кремового порошка.

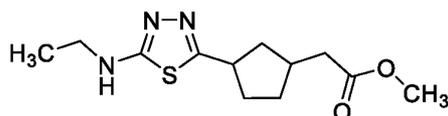
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,66 (ш с, 2H), 8,49 (д,  $J=4,03$  Гц, 2H), 7,76 (т,  $J=7,03$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=7,70$  Гц, 2H), 7,20 - 7,34 (м, 2H), 3,87 - 4,08 (м, 5H), 3,23 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 2,73 - 2,88 (м, 1H), 2,37 - 2,45 (м, 2H), 2,21 - 2,34 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  507,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 24 (схема F). Получение N-[5-((цис)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида



Стадия 1. Получение метил (3-[(цис)-5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетата

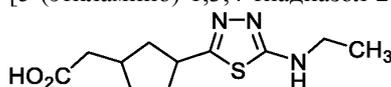


3-(2-Метокси-2-оксоэтил)циклопентанкарбовую кислоту (500 мг, 2,68 ммоль) и 4-этил-3-тиосемикарбазид (320 мг, 2,68 ммоль) суспендировали в  $\text{POCl}_3$  (8 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 40 мин, при этом суспензия стала прозрачным желтым раствором. Смеси давали охладиться, выпаривали в вакууме и затем азеотропно дистиллировали три раза с толуолом для того, чтобы удалить остатки  $\text{POCl}_3$ . Полученное в результате янтарное масло осторожно гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и затем экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и выпаривали, получая метил {3-[(*цис*)-5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетат (325 мг, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,68 (с, 3H), 3,29 - 3,47 (м, 3H), 2,33 - 2,48 (м, 4H), 2,20 - 2,24 (м, 1H), 1,81 - 2,07 (м, 2H), 1,40 - 1,56 (м, 2H), 1,32 (т,  $J=7,21$  Гц, 3H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  270,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2. Получение {(*цис*)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусной кислоты

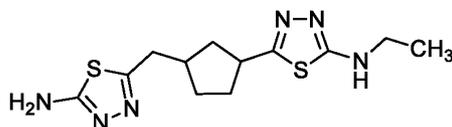


В раствор метил {3-[(*цис*)-5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}ацетата (325 мг, 1,21 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляли 3М  $\text{LiOH}$  раствор (0,81 мл, 2,41 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали для того, чтобы удалить  $\text{MeOH}$ , затем подкисляли до  $\text{pH} \sim 4$ , 1М  $\text{AcOH}$ . Полученный в результате раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл) с последующей экстракцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (95:5, 10 мл), объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме, получая {(*цис*)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусную кислоту (289 мг, 94%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,33 - 3,51 (м, 3H), 2,40 - 2,61 (м, 3H), 2,25 - 2,29 (м, 1H), 1,98 - 2,21 (м, 1H), 1,93 (дд,  $J=8,74$ , 4,83 Гц, 1H), 1,47 - 1,63 (м, 2H), 1,41 (т, 3H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  256,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3. Получение 5-{(*цис*)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил}-*N*-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амина

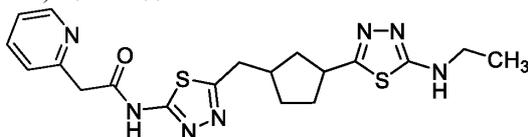


{(*цис*)-3-[5-(Этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}уксусную кислоту (289 мг, 1,23 ммоль) и тиосемикарбазид (104 мг, 1,23 ммоль) суспендировали в  $\text{POCl}_3$  (10 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, при этом суспензия становилась прозрачным желтым раствором. Смеси давали остыть, выпаривали в вакууме и затем азеотропно дистиллировали три раза с толуолом для того, чтобы удалить остатки  $\text{POCl}_3$ . Полученное в результате янтарное масло медленно добавляли в ледяно-холодную воду (100 мл) и подщелачивали 0,88N аммиаком. Полученное в результате масло экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 40$  мл), затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (95:5,  $3 \times 30$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, получая 5-{(*цис*)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил}-*N*-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (175 мг, 50%) в виде кремового твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,51 (т,  $J=5,07$  Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 3,34 (м,  $J=9,80$  Гц, 1H), 3,26 - 3,29 (м, 2H), 2,81 - 2,93 (м, 2H), 2,25 - 2,47 (м, 2H), 2,03 (м,  $J=11,90$ , 7,20 Гц, 1H), 1,70 - 1,90 (м, 2H), 1,34 - 1,52 (м, 2H), 1,24 (т,  $J=1,00$  Гц, 3H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2$  311,20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4. Получение *N*-[5-{(*цис*)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида



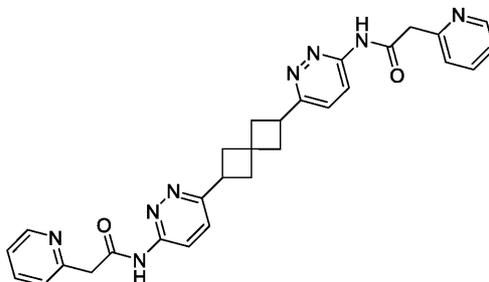
В раствор 5-{(*цис*)-3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]циклопентил}-*N*-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (88 мг, 0,28 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли НВТУ (164 мг, 0,424 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,08 мл, 0,566 ммоль) и гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (54 мг, 0,311 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали в течение 2 ч при  $50^\circ\text{C}$ , затем чистили, применяя препаративную ВЭЖХ, получая твердое вещество, которое суспендировали в гептанах, фильтровали и сушили, получая *N*-[5-{(*цис*)-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-

2-(пиридин-2-ил)ацетамид (36 мг, 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,65 (ш с, 1H), 8,47 - 8,52 (м, 1H), 7,77 (тд,  $J=7,70$ , 1,83 Гц, 1H), 7,50 (т,  $J=5,20$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=7,70$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J=6,60$ , 5,01 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,29 (м, 1H), 3,28 - 3,27 (м, 2H), 3,05 (д,  $J=7,34$  Гц, 2H), 2,31 - 2,45 (м, 1H), 2,25 - 2,27 (м, 1H), 1,98 - 2,21 (м, 1H), 1,71 - 1,93 (м, 2H), 1,39 - 1,53 (м, 2H), 1,24 (т,  $J=7,25$  Гц, 3H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}_2$  430,20 (M+H) $^+$ .

Пример 25 (схема G). Получение N,N'-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилдипиридазин-6,3-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида]



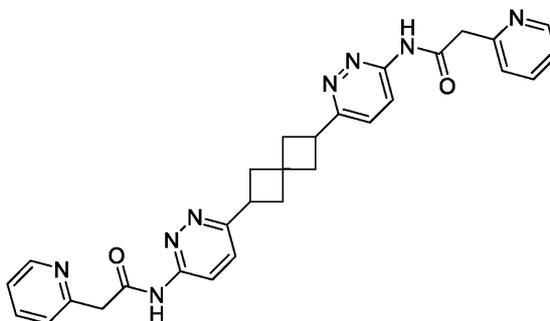
Стадия 1. Получение 2,6-дйодспиро[3,3]гептанов



Раствор спиро[3,3]гептан-2,6-дикарбоновой кислоты (2,5 г, 11,0 ммоль), дийодгидантоин (11,4 г, 29,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (136 мл) в атмосфере азота облучали 500 Вт галогеновой лампой в течение 30 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  мл). Органические экстракты промывали насыщенным  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток чистили, применяя колоночную хроматографию на силикагеле, элюируя 0-25%  $\text{EtOAc}$  в гептанах, получая 2,6-дйодспиро[3,3]гептаны (1,7 г, 36%) в виде бесцветного твердого вещества.

$^2\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 4,32 (квин,  $J=8$  Гц, 2H), 2,81 - 2,88 (м, 4H), 2,59 - 2,70 (м, 4H).

Стадия 2. Получение N,N'-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилдипиридазин-6,3-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамида]

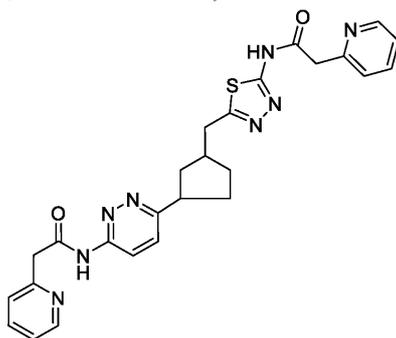


В суспензию Zn пыли (386 мг, 5,75 ммоль) в сухом дегазированном ТГФ (0,58 мл) добавляли 1,2-диброметан (26 мкл, 0,21 ммоль) в атмосфере азота. Затем смесь нагревали феном в течение примерно 30 с до того, как наблюдалось выделение газа из раствора, что свидетельствует об активации Zn. Данный процесс повторяли дважды перед тем, как смеси давали остыть до комнатной температуры, с последующим добавлением  $\text{TMSCl}$  (22 мкл, 0,27 ммоль) и давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин. Раствор 2,6-дйодспиро[3,3]гептанов (500 мг, 1,44 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) добавляли в раствор Zn и затем полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. После этого Zn дали осесть, реакционную смесь фильтровали через фильтр-шприц в смесь N-(6-йодпиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида (489 мг, 1,44 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (266 мг, 0,29 ммоль) и три-(о-толил)фосфина (175 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ (5,2 мл). Реакционную смесь продували струей азота и перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (содержащего 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Смесь перемешивали в течение 1 ч, экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. ЖХ-МС сырого продукта показала около 10% образования продукта. Вещество чистили ВЭЖХ с обратной фазой, получая N,N'-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилдипиридазин-6,3-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид] (6,8 мг, 1%) в виде бесцветного твердого вещества.

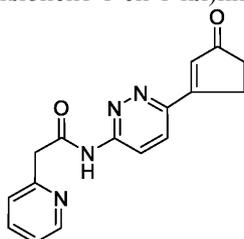
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (д,  $J=4$  Гц, 2H), 8,37 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,81 - 7,84 (м, 2H), 7,61 (д,  $J=12$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,34 - 7,36 (м, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,74 (квин,  $J=8$  Гц, 2H), 2,45 - 2,72 (м, 2H), 2,48 - 2,54 (м, 2H), 2,39 - 2,44 (м, 2H), 2,33 - 2,39 (м, 2H).

$m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$  521,2 (M+H) $^+$ .

Пример 26 (схема Н). Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида



Стадия 1. Получение N-[6-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

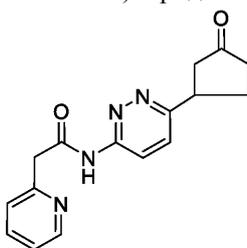


В 100 мл колбу под давлением, наполненной N-(6-бромпиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамидом (5 г, 17,2 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-оном (10,7 г, 51,2 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,39 г, 1,71 ммоль) и CsF 13,0 г, 85,4 ммоль), добавляли ТГФ (142 мл) и воду (22,9 мл) в атмосфере азота. После 5 мин при комнатной температуре при перемешивании и барботировании азотом емкость с реакционной смесью ставили на предварительно нагретую до 100°C песчаную баню позади защитного щита. Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, добавляли 750 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и давали перемешиваться в течение 15 мин. Суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали. Остаток чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-5% EtOH в EtOAc, получая N-[6-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (3,75 г, 75%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,69 - 8,72 (м, 1H), 8,56 (д, J=8 Гц, 2H), 7,78 - 7,82 (м, 2H), 7,35 - 7,39 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,27 - 3,29 (м, 2H), 2,62 - 2,65 (м, 2H).

m/z (APCI+) для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 295,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение N-[6-(3-оксоциклопентил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

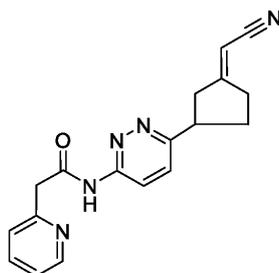


N-[6-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (1,5 г, 5,2 ммоль) загружали в 500 мл бомбу Парра из нержавеющей стали и добавляли MeOH (255 мл) с последующим добавлением Pd/C (E101, 10%, влажный, 150 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч под давлением 4 бар H<sub>2</sub>. ЖХ-МС показала около 50% преобразования. Добавляли следующую порцию Pd/C (150 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч при 50°C под давлением 6 бар H<sub>2</sub>. ЖХ-МС показала полное преобразование в желаемый продукт с примерно 10% над восстановления. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали. Остаток чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-5% EtOH в EtOAc, получая N-[6-(3-оксоциклопентил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (877 мг, 58%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ м.ч. 8,68 - 8,70 (м, 1H), 8,44 (д, J=8 Гц, 1H), 7,75 - 7,79 (м, 1H), 7,27 - 7,39 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 3,66-3,71 (м, 1H), 2,66 - 2,76 (м, 2H), 2,46 - 2,53 (м, 2H), 2,28 - 2,40 (м, 2H).

m/z (APCI+) для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 297,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. Получение N-{6-[(3E)-3-(цианометилден)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

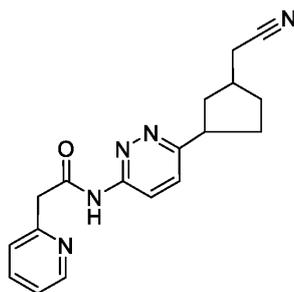


В суспензию NaH (65,8 мг, 60% суспензия, 1,65 ммоль) в ТГФ (4,2 мл) добавляли диэтил(цианометил)фосфонат (292 мг, 1,65 ммоль) по каплям при 0°C. После того как перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, раствор разбавляли ТГФ (5 мл), затем одной порцией добавляли N-[6-(3-оксоциклопентил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (250 мг, 0,84 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь чистили и завершали, применяя ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-5% EtOH в EtOAc, получая N-{6-[(3E)-3-(цианометилиден)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида (245 мг, 91%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,30 (ш с, 1H), 8,48 - 8,50 (м, 1H), 8,22 - 8,24 (м, 1H), 7,74 - 7,76 (м, 1H), 7,63 - 7,76 (м, 1H), 7,40 - 7,42 (м, 1H), 7,27 - 7,28 (м, 1H), 5,23 - 5,25 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,52 - 3,56 (м, 1H), 2,65 - 2,91 (м, 4H), 2,23 - 2,27 (м, 1H), 1,92 - 2,01 (м, 1H).

m/z (APCI+) для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O 320,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4. Получение N-{6-[3-(цианометил)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

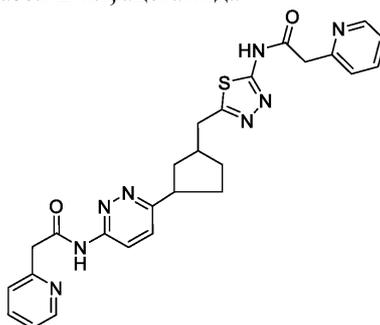


В перемешиваемый раствор N-{6-[(3E)-3-(цианометилиден)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (6,26 мл) при -78°C добавляли L-Selectride (1,56 мл, 1M в ТГФ, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-5% EtOH в EtOAc, получая N-{6-[3-(цианометил)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (85 мг, 91%) в виде 1:1 смеси из цис- и транс-диастереомеров, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,61 - 8,63 (м, 1H), 8,29 - 8,32 (м, 1H), 7,55 - 7,65 (м, 1H), 7,23 - 7,24 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,32 - 3,45 (м, 2H), 2,20 - 2,41 (м, 4H), 1,64 - 2,01 (м, 5H).

m/z (APCI+) для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O 322,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5. Получение 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида



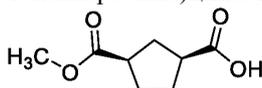
В емкость, содержащую N-{6-[3-(цианометил)циклопентил]пиридазин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид (80 мг, 0,25 ммоль) и тиосемикарбазид (25 мг, 0,27 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (250 мкл). Полученную в результате суспензию помещали на предварительно нагретую до 70°C

песчаную баню, при этом она становилась гомогенной. Через 2 ч реакция проходила на 80%. Реакционной смеси давали перемешиваться в течение дополнительных 2 ч при 70°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая сырое вещество, которое чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-25% EtOH в EtOAc, получая 27 мг промежуточного соединения аминотиадиозола и 10 мг восстановленного исходного вещества. Аминотиадиозол загружали в ДМФ (70 мкл) и добавляли гидрохлорид 2-пиридилуксусную кислоту (23 мг, 0,23 ммоль) и пиридин (32,3 мкл, 0,40 ммоль). В данную смесь добавляли ТЗР (86,3 мкл, 50% в ДМФ, 0,25 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. ЖХ-МС показала полное использование исходного вещества. Пиридин удаляли в вакууме и остаток гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток чистили, применяя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-5% EtOH в EtOAc, получая 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (60 мг) в виде 1:1 смеси цис- и транс-диастереомеров. Соединение оценивали с помощью различных методов очистки, хотя нельзя было определить никаких условий, чтобы отделить любую из четырех изомеров. Осуществляли дополнительную очистку, применяя ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (3 мг, 2%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1H), 11,24 (д, J=4 Гц, 1H), 8,49 (т, J=8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8 Гц, 2H), 7,57 - 7,61 (м, 1H), 7,39 (д, J=8 Гц, 2H), 7,26 - 7,29 (м, 2H), 3,99 (с, 4H), 3,46 - 3,50 (м, 1H), 3,29 - 3,39 (м, 1H), 3,05 - 3,20 (м, 2H), 1,75-2,24 (м, 4H), 1,51-1,59 (м, 1H), 1,40-1,46 (м, 1H).

m/z (APCI+) для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S 515,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 1. Получение (цис)-3-(метоксикарбонил)циклопентан карбоновой кислоты

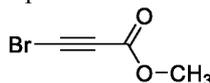


В суспензию ангидрида цис-1,3-циклопентандикарбоновой кислоты (3,0 г, 21 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли натрия метоксид (1,2 г, 21 ммоль) порциями при комнатной температуре. Через 1 ч полученный в результате прозрачный раствор выпаривали, подщелачивали 1M NaOH и промывали EtOAc дважды. Затем водный слой подкисляли 1N HCl до pH ~2 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали, получая (цис)-3-(метоксикарбонил)циклопентанкарбоновую кислоту (2,7 г, 75%) в виде безцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,70 (с, 3H), 2,76 - 2,94 (м, 2H), 2,28 (дт, J=13,3, 8,0 Гц, 1H), 2,25 (дт, J=13,3, 9,2 Гц, 1H), 1,89 - 2,07 (м, 4H).

m/z (APCI+) для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> 173,2 (M+H)<sup>+</sup>.

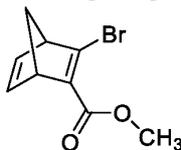
Получение 2. Получение метил 3-бромпропиолата



В метилпропиолат (60 г, 713,6 ммоль), растворенный в ацетоне (2 л), добавляли N-бромсукцинимид (147,22 г, 827,23 ммоль) с последующим добавлением нутрата серебра (12,22 г, 71,37 ммоль). Наблюдали незначительную экзотерму при повышении температуры реакции с 21 до 32°C перед тем, как реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате серую суспензию выпаривали насухо в вакууме, добавляли пентан (100 мл) и фильтровали через Celite®, промывая большим количеством пентана. Процедуру осуществляли дважды и затем объединенные фильтраты выпаривали в вакууме, получая 113 г метил 3-бромпропиолата (98% выход), который содержит примерно 10% исходного вещества.

<sup>2</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,78 (с, 3H).

Получение 3. Получение метил 3-бромбицикло[2,2,2]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат

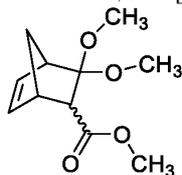


Метил 3-бромпропиолат (113 г, 698 ммоль) и свежий циклопентадиен (92 г, 1,39 моль) растворяли в толуоле (570 мл) и нагревали до 90°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и толуол выпаривали в вакууме, получая темное коричневое масло. Его азеотропно дистиллировали три раза с ацетонитрилом для того, чтобы удалить избыток дициклопентадиена, получая названное соединение (119 г, 74% выход), в виде коричневого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 6,88 - 6,94 (м, 1H), 6,85 (ддд, J=5,2, 3,2, 1,0 Гц, 1H), 4,00 (д кв д,

$J=2,8, 1,7, 0,8$  Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,69 (ддтд,  $J=3,2, 2,4, 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 2,32 (дт,  $J=6,7, 1,7$  Гц, 1H), 2,23 (дт,  $J=6,7, 1,7$  Гц, 1H).

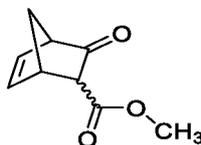
Получение 4. Получение метил 3,3-диметоксибицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилата



Метил 3-бромбицикло[2,2,2]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат (119,0 г, 519,5 ммоль) растворяли в MeOH (1 л) и добавляли натрия метоксид (289 мл 30% раствора в MeOH), реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 45 мин и затем добавляли насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл) с последующим добавлением воды (500 мл) и ТБМЭ (1 л). Слой ТБМЭ отделяли и водный слой экстрагировали более одного раза ТБМЭ (1 л). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали в вакууме, получая метил 3,3-диметоксибицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилат в виде желтого масла (75,0 г, 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 6,60 (дд,  $J=5,7, 2,8$  Гц, 0,5H), 6,25 (дд,  $J=5,6, 3,0$  Гц, 0,5H), 6,23 - 6,28 (м, 0,5H), 6,07 (дд,  $J=5,6, 3,2$  Гц, 0,5H), 3,67 (д,  $J=18,5$  Гц, 3H), 3,40 (с, 1,5H), 3,31 (с, 1,5H), 3,24 (с, 1,5H), 3,27 (с, 1,5H), 3,06 (д,  $J=3,4$  Гц, 0,5H), 2,92 - 3,04 (м, 2H), 2,50 (д,  $J=2,7$  Гц, 0,5H), 2,28 (ддт,  $J=9,0, 1,6, 0,9$  Гц, 0,5H), 1,67 - 1,73 (м, 0,5H), 1,63 (дкв,  $J=9,2, 2,2$  Гц, 1H).

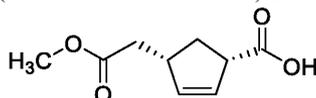
Получение 5. Получение метил 3-оксобицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилата



Метил 3,3-диметоксибицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилат (75,0 г, 353,37 ммоль) растворяли в ТГФ (400 мл) и добавляли 2М  $\text{HCl}$  (400 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ТБМЭ (1000 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали более одного раза ТБМЭ (1000 мл) и объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали в вакууме, получая метил 3-оксобицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилат в виде желтого масла (55,0 г, 93%), в виде смеси диастереоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 6,77 (дд,  $J=5,4, 2,7$  Гц, 1H), 6,03 - 6,09 (м, 1H), 3,72 (д,  $J=13,0$  Гц, 3H), 3,34 (дкв,  $J=2,8, 1,4$  Гц, 1H), 3,28 - 3,23 (м, 1H), 3,26 (дт,  $J=3,2, 0,7$  Гц, 1H), 2,24 (дддд,  $J=9,6, 2,4, 1,4, 0,6$  Гц, 1H), 1,92 (ддт,  $J=9,2, 1,5, 0,8$  Гц, 1H).

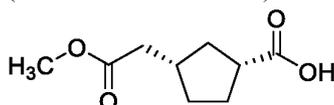
Получение 6. Получение (цис)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопент-2-енкарбоновой кислоты



Метил 3-оксобицикло[2,2,2]гепт-5-ен-2-карбоксилат (55,21 г, 332,24 ммоль) растворяли в диоксане (600 мл) и охлаждали до 0°C. После добавления по каплям  $\text{NaOH}$  (2М, 149,51 мл, 299,02 ммоль) в течение 30 мин реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин перед тем, как гасили  $\text{HCl}$  (3М, 100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×500 мл). После высушивания органических слоев над  $\text{MgSO}_4$  растворитель удаляли при пониженном давлении, получая коричневое масло, которое чистили, применяя сухую флеш, элюируя чистым  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , с последующим 10%, затем 15% и 20%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Испарение соответствующих фракций давало (цис)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопент-2-енкарбоновую кислоту (40,4 г, 66%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 5,85 (дт,  $J=5,7, 2,3$  Гц, 1H), 5,79 (дт,  $J=5,6, 2,2$  Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,60 (дкв,  $J=9,0, 6,9, 2,4$  Гц, 1H), 3,09 - 3,23 (м, 1H), 2,36 - 2,55 (м, 3H), 1,79 (дт,  $J=13,3, 6,5$  Гц, 1H).

Получение 7. Получение (цис)-3-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентанкарбоновой кислоты

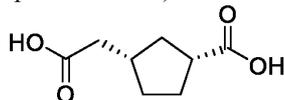


(цис)-Метил 3-оксобицикло[2,2,2]гептан-2-карбоксилат (40,4 г, 219,3 ммоль) растворяли в  $\text{EtOAc}$  (400 мл) и добавляли 10 мас.%  $\text{Pd/C}$  (2 г, 5% мас./мас. по отношению к субстрату). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода при 50 фунт/кв.дюйм. Катализатор затем удаляли путем фильтрования через слой Celite® и фильтрат выпаривали, получая светло-желтое масло (41 г).

$^1\text{H}$  ЯМР показал следы примесей; добавляли гептан и суспензии фильтровали и выпаривали, получая (цис)-3-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентанкарбоновую кислоту (31 г, 76% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,67 (с, 3H), 2,85 (ддд,  $J=8,8, 7,5, 1,5$  Гц, 1H), 2,37 - 2,43 (м, 2H), 2,25 - 2,37 (м, 2H), 1,84 - 2,01 (м, 3H), 1,49 (дт,  $J=12,6, 9,4$  Гц, 1H), 1,29-1,42 (м, 1H).

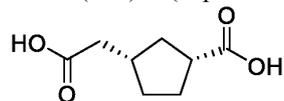
Получение 8. Получение (цис)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновой кислоты



(цис)-3-(2-Метокси-2-оксоэтил)циклопентанкарбоновую кислоту (10,6 г, 56,93 ммоль) растворяли в 2М NaOH (56,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли концентрированным HCl до pH ~4 с охлаждением льдом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, чтобы разрешить кристаллизацию. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, хорошо промывали водой и сушили при 60°C в вакууме, получая (цис)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновую кислоту (6,70 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,00 (с, 2H), 2,61 - 2,78 (м, 1H), 2,21 - 2,28 (м, 2H), 2,20 - 2,21 (м, 1H), 2,02 (дт,  $J=12,4, 7,4$  Гц, 1H), 1,70 - 1,84 (м, 3H), 1,24 - 1,38 (м, 2H).

Альтернативное получение 8. Получение (цис)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновой кислоты



(цис)-3-(2-Метокси-2-оксоэтил)циклопентанкарбоновую кислоту (10,6 г, 56,93 ммоль) растворяли в 2М NaOH (56,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли концентрированным HCl с охлаждением льдом до pH около 4 и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, чтобы позволить кристаллизацию. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, хорошо промывали водой и сушили при 60°C в вакууме, получая (цис)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновую кислоту (6,70 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 12,00 (с, 2H), 2,61 - 2,78 (м, 1H), 2,21 - 2,28 (м, 2H), 2,20 - 2,21 (м, 1H), 2,02 (дт,  $J=12,4, 7,4$  Гц, 1H), 1,70 - 1,84 (м, 3H), 1,24 - 1,38 (м, 2H).

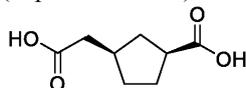
Получение 9. Получение бицикло[3,2,2]окт-2-ена



В перемешиваемый раствор норборнена (120 г, 1,27 моль) и триэтилбензиламмония хлорида (900 мг, 3,95 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (129 мл) добавляли 50% водн. NaOH (130 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли воду (130 мл) и реакционную смесь фильтровали. Осадок промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ок. 500 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2x300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, получая сырой продукт, который очистили путем дистилляции, получая 3,4-дихлорбицикло[3,2,2]окт-2-ен (123 г, 54%) в виде желтого масла.

В хорошоперемешиваемый растворитель из жидкого  $\text{NH}_3$  (ок. 500 мл) добавляли Na (24 г, 1,04 моль) порциями в течение периода времени 40 мин при приб. -65°C. После перемешивания в течение примерно 20 мин по каплям добавляли раствор 3,4-дихлорбицикло[3,2,2]окт-2-ена (20 г, 0,21 моль) в *t*-BuOH (20 мл) и ТГФ (20 мл). Во время перемешивания образовалось большое количество осадка. Реакционную смесь перемешивали при примерно -65°C в течение дополнительных приблизительно 3 ч. ТСХ (петролейный эфир, проявляли  $\text{I}_2$ ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нагревали до примерно 35°C, медленно добавляли твердый  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Полученную в результате смесь выливали в 5 л емкость, медленно добавляли воду (300 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную колбу осторожно промывали EtOH, чтобы тушить остаточный натрий. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x500 мл), органический слой промывали водой (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме при приб. 25°C, получая бицикло[3,2,2]окт-2-ен (8 г, ~80% чистый, темп. кип. ~138°C, 66%) в виде светлого желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки (для ссылок на синтез олефина и альтернативный путь, который был использован с 4-винилциклогекс-1-ен, см. Tetrahedron Lett., 2004, 45, 9447 и Tetrahedron Lett., 1976, 16, 1257).

Получение 10. Получение (1S,3R)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновой кислоты



В хорошоперемешиваемую смесь бицикло[3,2,2]окт-2-ена (25 г, 231 ммоль) и  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,04 г, 4,62 ммоль) в MeCN (250 мл), EtOAc (250 мл) и воды (350 мл) добавляли  $\text{NaIO}_4$  (295 г, 231 ммоль) при комнатной температуре порциями в течение приб. 60 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приб. 16 ч. ТСХ (петролейный эфир) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и корж промывали EtOAc (ок. 700 мл) и водой (300 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтро-

вали через Celite® и концентрировали в вакууме, получая смолистый остаток (30 г). Остаток растворяли в воде (ок. 200 мл) и подщелачивали до pH ~10,2M водн. NaOH. Водный раствор промывали EtOAc (400 мл), подкисляли до pH ~4, затем экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в высоком вакууме, получая рацемическую (цис)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновую кислоту (26 г, >90% чистота, 65%) в виде светлого коричневого твердого вещества, которое подвергали разделению хиральных SFC.

105 г партии рацемической дикислоты подвергали хиральному разделению, применяя SFC, используя колонку Chiralcel AD-3 3 мкм (4,6×100 мм), элюируя 10% MeOH @ 120 бар со скоростью потока 4 мл/мин. (1R,3S)-3-(карбоксиметил)циклопентанкарбоновую кислоту (49,2 г) получали в виде белого твердого вещества как пик 1 (R<sub>t</sub>=1,45 мин, >99% е.н.); [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -7,2° (с = 1,0, MeOH).

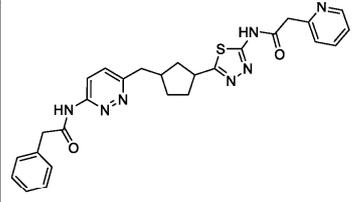
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,00 (с, 2H), 2,61 - 2,78 (м, 1H), 2,21 - 2,28 (м, 2H), 2,20 - 2,21 (м, 1H), 2,02 (дт, J=12,4, 7,4 Гц, 1H), 1,70 - 1,84 (м, 3H), 1,24 - 1,38 (м, 2H).

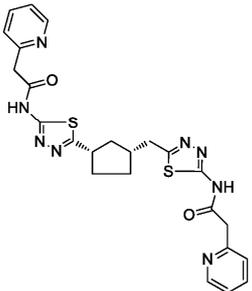
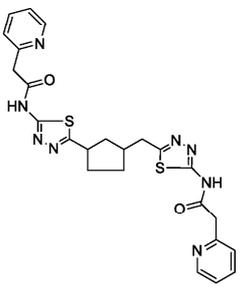
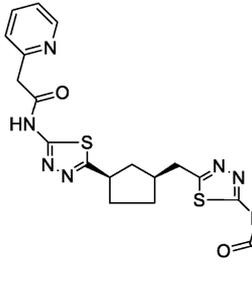
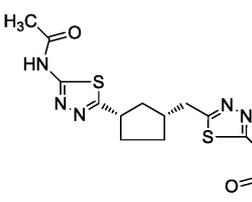
(1S,3R)-3-(карбоксиметил)циклопентан карбоновую кислоту (49 г) получали в виде белого твердого вещества как пик 2 (R<sub>t</sub> = 2,33 мин, >99% е.н.); [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +7,2° (с = 1,0, MeOH).

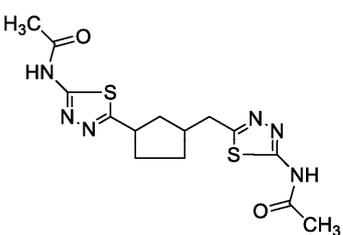
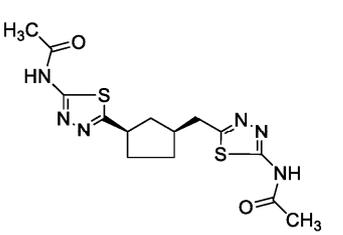
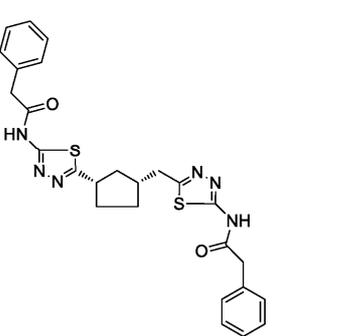
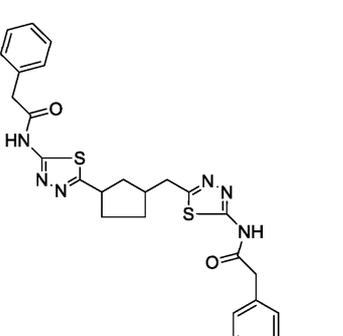
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,00 (с, 2H), 2,61 - 2,78 (м, 1H), 2,21 - 2,28 (м, 2H), 2,20 - 2,21 (м, 1H), 2,02 (дт, J=12,4, 7,4 Гц, 1H), 1,70 - 1,84 (м, 3H), 1,24 - 1,38 (м, 2H).

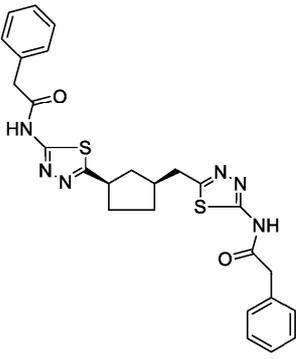
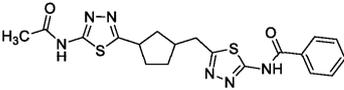
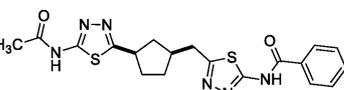
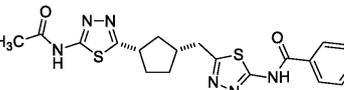
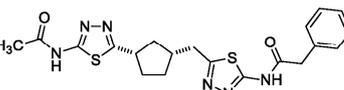
Следующие примеры были выполнены с некритичными заменами или замещениями в проиллюстрированных процедурах, которые должны быть понятными квалифицированным специалистам в данной области.

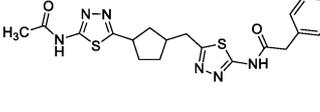
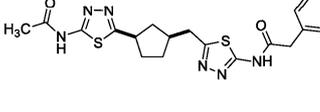
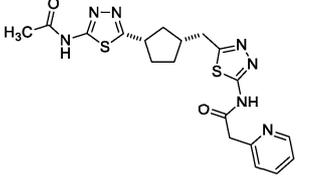
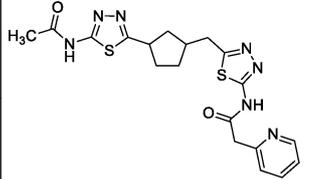
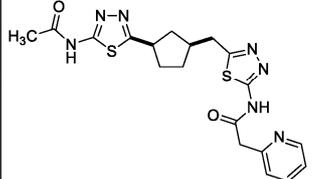
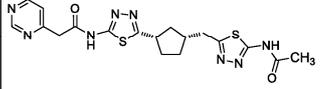
Таблица 1

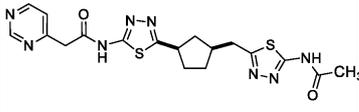
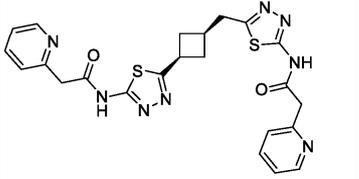
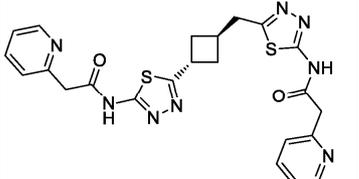
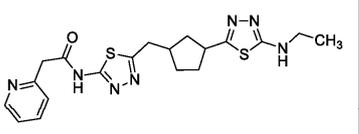
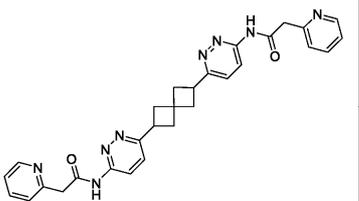
Номер примера (Схема) структура и название соединения	ЖХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР	Условия хирального разделения (SFC)
<p><b>1</b> (Схема А)</p>  <p>(рац)-2-фенил-N-{6-[(цис)-3-5-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]пиридазин-3-ил}ацетамид</p>	514,2	<p>(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1 H), 11,22 (с, 1 H), 8,49 (д, J = 4,78 Гц, 1 H), 8,29 (д, J = 9,06 Гц, 1 H), 7,76 (тт, J = 7,68, 1,76 Гц, 1 H), 7,56 (д, J = 9,32 Гц, 1 H), 7,29 – 7,43 (м, 7 H), 3,99 (с, 2 H), 3,76 (с, 2 H), 3,44 – 3,55 (м, 1 H), 2,94 (д, J = 7,30 Гц, 2 H), 2,03 – 2,28 (м, 3 H), 1,74 – 1,91 (м, 2 H), 1,42 – 1,60 (м, 2 H).</p>	Рацемический Цис

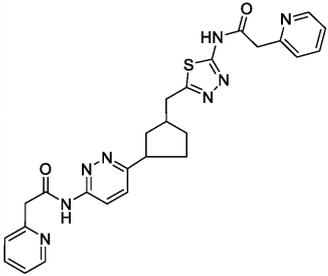
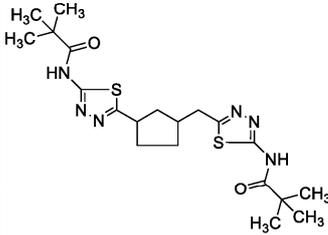
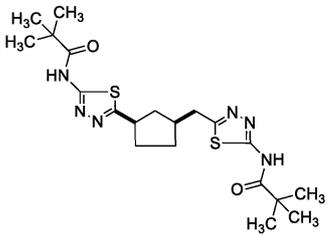
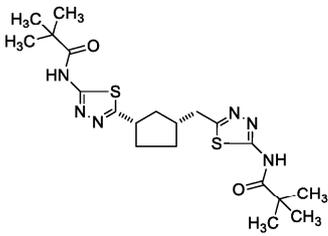
<p><b>2*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{[(1R,3S)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	521,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,65 (ш с, 2 H), 8,49 (д, <math>J = 4,77</math> Гц, 2 H), 7,77 (тд, <math>J = 7,6, 1,9</math> Гц, 2 H), 7,39 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 2 H), 7,28 (ддд, <math>J = 7,6, 4,9, 1,2</math> Гц, 2 H), 4,00 (с, 4 H), 3,50 (дт, <math>J = 10,3, 7,7</math> Гц, 1 H), 3,07 (д, <math>J = 7,3</math> Гц, 2 H), 2,35 – 2,47 (м, 1 H), 2,29 (дт, <math>J = 13,5, 7,2</math> Гц, 1 H), 2,22 (дтд, <math>J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8</math> Гц, 1 H), 1,76 – 1,96 (м, 2 H), 1,44 – 1,61 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,98 минут          Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 30% MeOH (w 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>3</b> (Схема В)</p>  <p>(рац)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{[(<i>rac</i>)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	521,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,68 (с, 2 H), 8,45 – 8,52 (м, 2 H), 7,77 (тд, <math>J = 7,6, 1,9</math> Гц, 2 H), 7,39 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 2 H), 7,28 (ддд, <math>J = 7,6, 4,9, 1,2</math> Гц, 2 H), 4,00 (с, 4 H), 3,50 (дт, <math>J = 10,3, 7,7</math> Гц, 1 H), 3,07 (д, <math>J = 7,3</math> Гц, 2 H), 2,35 – 2,47 (м, 1 H), 2,29 (дт, <math>J = 13,5, 7,2</math> Гц, 1 H), 2,22 (дтд, <math>J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8</math> Гц, 1 H), 1,76 – 1,96 (м, 2 H), 1,40 – 1,63 (м, 2 H).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>4*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-(5-{{[(1S,3R)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	521,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,68 (с, 2 H), 8,45 – 8,52 (м, 2 H), 7,77 (тд, <math>J = 7,6, 1,9</math> Гц, 2 H), 7,39 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 2 H), 7,28 (ддд, <math>J = 7,6, 4,9, 1,2</math> Гц, 2 H), 4,00 (с, 4 H), 3,50 (дт, <math>J = 10,3, 7,7</math> Гц, 1 H), 3,07 (д, <math>J = 7,3</math> Гц, 2 H), 2,35 – 2,47 (м, 1 H), 2,29 (дт, <math>J = 13,5, 7,2</math> Гц, 1 H), 2,22 (дтд, <math>J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8</math> Гц, 1 H), 1,76 – 1,96 (м, 2 H), 1,40 – 1,63 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,60 минут          Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 30% MeOH (w 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>5</b> (Схема В)</p>  <p>N-[5-{{[(1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	367,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,38 (с, 2 H), 3,57 (м, 1 H), 3,07 (д, <math>J = 7,4</math> Гц, 2 H), 2,42 (дкв, <math>J = 9,8, 7,6</math> Гц, 1 H), 2,29 (дт, <math>J = 13,4, 7,0</math> Гц, 1 H), 2,26 (д, <math>J = 1,2</math> Гц, 6 H), 2,09 – 2,24 (м, 1 H), 1,78 – 1,95 (м, 2 H), 1,43 – 1,62 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 3,30 минут          Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

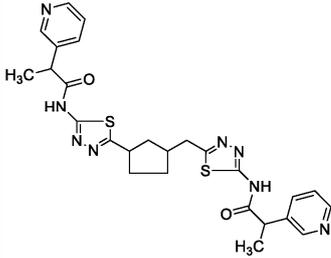
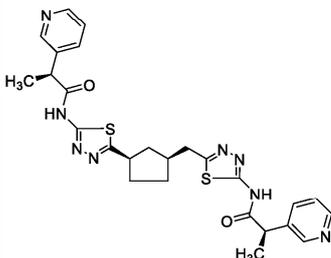
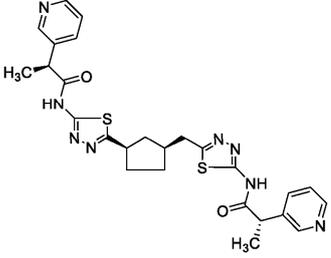
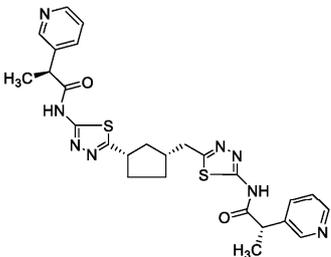
<p>6** (Схема В)</p>  <p>(rac)-N-[5-((1R,3S)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	367,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,38 (с, 2 Н), 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, J = 7,4 Гц, 2 Н), 2,42 (дкв, J = 9,8, 7,6 Гц, 1 Н), 2,29 (дт, J = 13,4, 7,0 Гц, 1 Н), 2,26 (д, J = 1,2 Гц, 6 Н), 2,09 – 2,24 (м, 1 Н), 1,78 – 1,95 (м, 2 Н), 1,43 – 1,62 (м, 2 Н).	Рацемический Цис
<p>7 (Схема В)</p>  <p>N-[5-((1S,3R)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	367,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,38 (с, 2 Н), 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, J = 7,4 Гц, 2 Н), 2,42 (дкв, J = 9,8, 7,6 Гц, 1 Н), 2,29 (дт, J = 13,4, 7,0 Гц, 1 Н), 2,26 (д, J = 1,2 Гц, 6 Н), 2,09 – 2,24 (м, 1 Н), 1,78 – 1,95 (м, 2 Н), 1,43 – 1,62 (м, 2 Н).	Rt(Пик 2) = 4,62 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p>8 (Схема В)</p>  <p>2-фенил-N-(5-((1R,3S)-3-[[фенилацетил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	519,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,66 (с, 2 Н), 6,72 – 7,88 (м, 10 Н), 3,78 (д, J = 1,5 Гц, 4 Н), 3,49 (дд, J = 10,0, 7,5 Гц, 1 Н), 3,05 (д, J = 7,3 Гц, 2 Н), 2,34 – 2,47 (м, 1 Н), 2,26 (дт, J = 13,0, 6,9 Гц, 1 Н), 2,03 – 2,27 (м, 1 Н), 1,76 – 1,93 (м, 2 Н), 1,41 – 1,60 (м, 2 Н).	Rt(Пик 1) = 8,51 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p>9 (Схема В)</p>  <p>(rac)-2-фенил-N-(5-((1R,3S)-3-[[фенилацетил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	519,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,66 (с, 2 Н), 6,72 – 7,88 (м, 10 Н), 3,78 (д, J = 1,5 Гц, 4 Н), 3,49 (дд, J = 10,0, 7,5 Гц, 1 Н), 3,05 (д, J = 7,3 Гц, 2 Н), 2,34 – 2,47 (м, 1 Н), 2,26 (дт, J = 13,0, 6,9 Гц, 1 Н), 2,03 – 2,27 (м, 1 Н), 1,76 – 1,93 (м, 2 Н), 1,41 – 1,60 (м, 2 Н).	Рацемический Цис

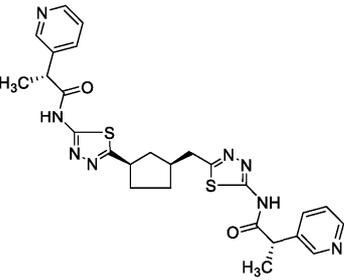
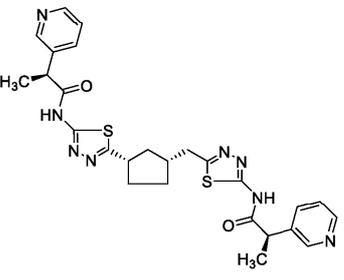
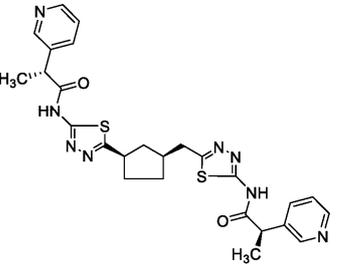
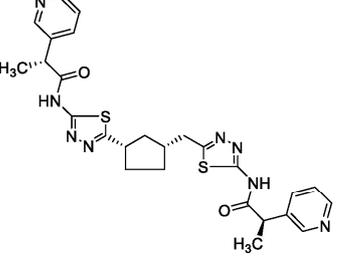
<p><b>10</b> (Схема В)</p>  <p>2-фенил-N-(5-(((1S,3R)-3-{5-((фенилацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	519,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,66 (с, 2 H), 6,72 – 7,88 (м, 10 H), 3,78 (д, <math>J = 1,5</math> Гц, 4 H), 3,49 (дд, <math>J = 10,0</math>, 7,5 Гц, 1 H), 3,05 (д, <math>J = 7,3</math> Гц, 2 H), 2,34 – 2,47 (м, 1 H), 2,26 (дт, <math>J = 13,0</math>, 6,9 Гц, 1 H), 2,03 – 2,27 (м, 1 H), 1,76 – 1,93 (м, 2 H), 1,41 – 1,60 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 10,20 минут          Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>11**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-(((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бензамид</p>	429,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,89 (ш с, 1 H), 12,35 (ш с, 1 H), 8,20 (д, <math>J = 7,46</math> Гц, 2 H), 7,62 – 7,71 (м, 1 H), 7,50 – 7,60 (м, 2 H), 3,45 – 3,61 (м, 1 H), 3,22 (д, <math>J = 7,09</math> Гц, 2 H), 2,27 – 2,40 (м, 1 H), 2,07 – 2,24 (м, 4 H), 1,81 – 2,02 (м, 2 H), 1,48 – 1,69 (м, 2 H).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>12*</b> (Схема С)</p>  <p>N-[5-(((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бензамид</p>	429,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,89 (ш с, 1 H), 12,35 (ш с, 1 H), 8,20 (д, <math>J = 7,46</math> Гц, 2 H), 7,62 – 7,71 (м, 1 H), 7,50 – 7,60 (м, 2 H), 3,45 – 3,61 (м, 1 H), 3,22 (д, <math>J = 7,09</math> Гц, 2 H), 2,27 – 2,40 (м, 1 H), 2,07 – 2,24 (м, 4 H), 1,81 – 2,02 (м, 2 H), 1,48 – 1,69 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 4,63 минут          Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>13*</b> (Схема С)</p>  <p>N-[5-(((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бензамид</p>	429,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,89 (ш с, 1 H), 12,35 (ш с, 1 H), 8,20 (д, <math>J = 7,46</math> Гц, 2 H), 7,62 – 7,71 (м, 1 H), 7,50 – 7,60 (м, 2 H), 3,45 – 3,61 (м, 1 H), 3,22 (д, <math>J = 7,09</math> Гц, 2 H), 2,27 – 2,40 (м, 1 H), 2,07 – 2,24 (м, 4 H), 1,81 – 2,02 (м, 2 H), 1,48 – 1,69 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 5,57 минут          Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>14*</b> (Схема С)</p>  <p>N-[5-(((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 7,22 – 7,38 (м, 3 H), 3,79 (с, 2 H), 3,45 – 3,55 (м, 1 H), 3,06 (д, <math>J = 7,46</math> Гц, 2 H), 2,36 – 2,47 (м, 1 H), 2,28 (д, <math>J = 12,25</math> Гц, 1 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 7,67 минут          Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

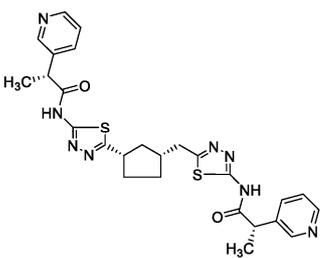
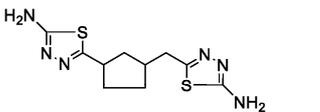
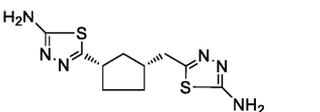
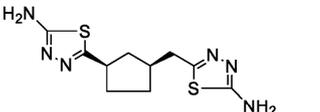
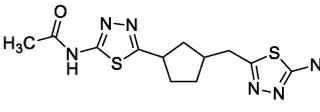
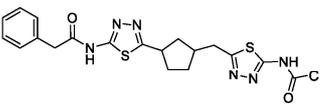
<p><b>15</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,22 – 7,38 (м, 3 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,45 – 3,55 (м, 1 Н), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,47 (м, 1 Н), 2,28 (д, <i>J</i> = 12,25 Гц, 1 Н).</p>	<p>Рацемический <i>Cis</i></p>
<p><b>16*</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,22 – 7,38 (м, 3 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,45 – 3,55 (м, 1 Н), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,47 (м, 1 Н), 2,28 (д, <i>J</i> = 12,25 Гц, 1 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 4,54 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>17*</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	443,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,49 (д, <i>J</i> = 4,68 Гц, 1 Н), 7,71 – 7,79 (м, 1 Н), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 Н), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,02, 5,22 Гц, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 3,44 – 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,41 (м, 1 Н), 2,24 – 2,34 (м, 1 Н), 2,06 – 2,29 (м, 4 Н), 1,80 – 1,96 (м, 2 Н), 1,55 (м, <i>J</i> = 12,25 Гц, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 4,72 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>18</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	443,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,49 (д, <i>J</i> = 4,68 Гц, 1 Н), 7,71 – 7,79 (м, 1 Н), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 Н), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,02, 5,22 Гц, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 3,44 – 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,41 (м, 1 Н), 2,24 – 2,34 (м, 1 Н), 2,06 – 2,29 (м, 4 Н), 1,80 – 1,96 (м, 2 Н), 1,55 (м, <i>J</i> = 12,25 Гц, 2 Н).</p>	<p>Рацемический <i>Cis</i></p>
<p><b>19*</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	443,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,49 (д, <i>J</i> = 4,68 Гц, 1 Н), 7,71 – 7,79 (м, 1 Н), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 Н), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,02, 5,22 Гц, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 3,44 – 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,41 (м, 1 Н), 2,24 – 2,34 (м, 1 Н), 2,06 – 2,29 (м, 4 Н), 1,80 – 1,96 (м, 2 Н), 1,55 (м, <i>J</i> = 12,25 Гц, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 3,47 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>20*</b> (Схема Д)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид</p>	445,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,20 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1 Н), 8,76 (дд, <i>J</i> = 5,3, 2,2 Гц, 1 Н), 7,55 (т, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1 Н), 4,03 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 2 Н), 3,50 (дкв, <i>J</i> = 10,4, 8,2 Гц, 1 Н), 3,06 (дд, <i>J</i> = 7,3, 2,5 Гц, 2 Н), 2,47 – 2,35 (м, 1 Н), 2,21 – 2,34 (м, 1 Н), 2,07 – 2,20 (м, 4 Н), 1,77 – 1,95 (м, 2 Н), 1,43 – 1,60 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,95 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>

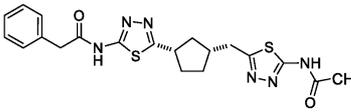
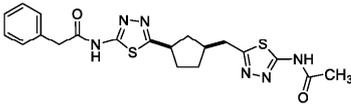
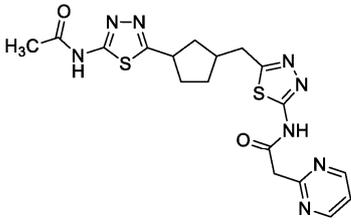
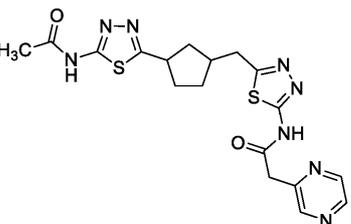
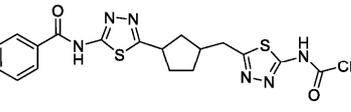
<p><b>21*</b> (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>цис</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид</p>	445,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 9,20 (д, <math>J = 2,9</math> Гц, 1 H), 8,76 (дд, <math>J = 5,3, 2,2</math> Гц, 1 H), 7,55 (т, <math>J = 3,8</math> Гц, 1 H), 4,03 (д, <math>J = 2,0</math> Гц, 2 H), 3,50 (дкв, <math>J = 10,4, 8,2</math> Гц, 1 H), 3,06 (дд, <math>J = 7,3, 2,5</math> Гц, 2 H), 2,47 – 2,35 (м, 1 H), 2,21 – 2,34 (м, 1 H), 2,07 – 2,20 (м, 4 H), 1,77 – 1,95 (м, 2 H), 1,43 – 1,60 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,68 минут          Chiralcel OJ-H          4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>22</b> (Схема E)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{5-[(<i>цис</i>-3-[[5-(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	507,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,65 (ш с, 2 H), 8,49 (д, <math>J = 4,28</math> Гц, 2 H), 7,77 (т, <math>J = 7,52</math> Гц, 2 H), 7,39 (д, <math>J = 7,70</math> Гц, 2 H), 7,24 – 7,32 (м, 2 H), 4,00 (с, 4 H), 3,74 (с, 1 H), 3,22 (д, <math>J = 7,34</math> Гц, 2 H), 2,69 (ш с, 1 H), 2,52 – 2,61 (м, 2 H), 2,06 (д, <math>J = 10,88</math> Гц, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,34 минут          Chiralcel OJ-H          4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.          (разделение диастереомера)</p>
<p><b>23</b> (Схема E)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{5-[(<i>транс</i>-3-[[5-(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	507,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,66 (ш с, 2 H), 8,49 (д, <math>J = 4,03</math> Гц, 2 H), 7,76 (т, <math>J = 7,03</math> Гц, 2 H), 7,39 (д, <math>J = 7,70</math> Гц, 2 H), 7,20 – 7,34 (м, 2 H), 3,87 – 4,08 (м, 5 H), 3,23 (д, <math>J = 7,58</math> Гц, 2 H), 2,73 – 2,88 (м, 1 H), 2,37 – 2,45 (м, 2 H), 2,21 – 2,34 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,72 минут          Chiralcel OJ-H          4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.          (разделение диастереомера)</p>
<p><b>24</b> (Схема F)</p>  <p>(<i>рац</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>цис</i>)-3-[[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	430,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,65 (ш с, 1 H), 8,47 – 8,52 (м, 1 H), 7,77 (тд, <math>J = 7,70, 1,83</math> Гц, 1 H), 7,50 (т, <math>J = 5,20</math> Гц, 1 H), 7,39 (д, <math>J = 7,70</math> Гц, 1 H), 7,28 (дд, <math>J = 6,60, 5,01</math> Гц, 1 H), 4,00 (с, 2 H), 3,29 (м, 1 H), 3,28 – 3,27 (м, 2 H), 3,05 (д, <math>J = 7,34</math> Гц, 2 H), 2,31 – 2,45 (м, 1 H), 2,25 – 2,27 (м, 1 H), 1,98 – 2,21 (м, 1 H), 1,71 – 1,93 (м, 2 H), 1,39 – 1,53 (м, 2 H), 1,24 (т, <math>J = 7,25</math> Гц, 3 H).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>25</b> (Схема G)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-динил)дипиридазин-6,3-динил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид]</p>	521,2	<p>(400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 8,52 (д, <math>J = 4</math> Гц, 2 H), 8,37 (д, <math>J = 8</math> Гц, 2 H), 7,81 – 7,84 (м, 2 H), 7,61 (д, <math>J = 12</math> Гц, 2 H), 7,47 (д, <math>J = 8</math> Гц, 2 H), 7,34 – 7,36 (м, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,74 (квин, <math>J = 8</math> Гц, 2 H), 2,45 – 2,72 (м, 2 H), 2,48 – 2,54 (м, 2 H), 2,39 – 2,44 (м, 2 H), 2,33 – 2,39 (м, 2 H).</p>	<p>Рацемический</p>

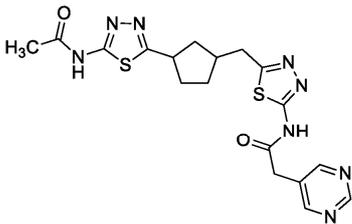
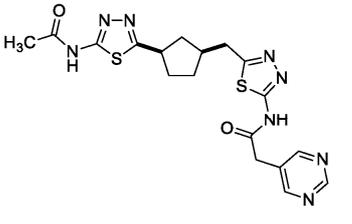
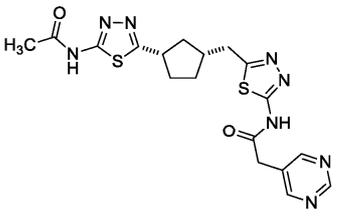
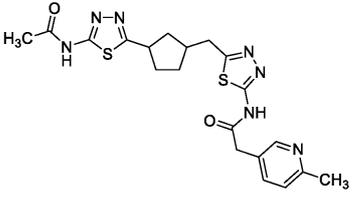
<p><b>26</b> (Схема G)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-{{3-[(3-{6-(пиридин-2-илацетил)амино}пиридазин-3-ил}циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	515,2	<p>400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1 H), 11,24 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 1 H), 8,49 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 2 H), 8,28 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 1 H), 7,76 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 2 H), 7,57 – 7,61 (м, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 8 Гц, 2 H), 7,26 – 7,29 (м, 2 H), 3,99 (с, 4 H), 3,46 – 3,50 (м, 1 H), 3,29 – 3,39 (м, 1 H), 3,05 – 3,20 (м, 2 H), 1,75 – 2,24 (м, 4 H), 1,51 – 1,59 (м, 1 H), 1,40 – 1,46 (м, 1 H).</p>	1:1 смесь рацемических <i>цис/транс</i> диастереомеров
<p><b>27</b> (Схема B)</p>  <p>(рац)-N-(5-{{<i>цис</i>}-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилпропаноида</p>	451,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,06 (с, 2 H), 3,46 – 3,57 (м, 1 H), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,36 – 2,47 (м, 1 H), 2,30 (дт, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Гц, 1 H), 2,05 – 2,29 (м, 1 H), 1,80 – 1,98 (м, 2 H), 1,55 (дт, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Гц, 2 H), 1,21 – 1,27 (м, 18 H).</p>	Рацемический <i>Цис</i>
<p><b>28*</b> (Схема B)</p>  <p>N-(5-{{<i>цис</i>}-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилпропаноида</p>	451,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,06 (с, 2 H), 3,46 – 3,57 (м, 1 H), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,36 – 2,47 (м, 1 H), 2,30 (дт, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Гц, 1 H), 2,05 – 2,29 (м, 1 H), 1,80 – 1,98 (м, 2 H), 1,55 (дт, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Гц, 2 H), 1,21 – 1,27 (м, 18 H).</p>	Rt(Пик 1) = 1,93 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 20% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p><b>29*</b> (Схема B)</p>  <p>N-(5-{{<i>цис</i>}-3-{5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилпропаноида</p>	451,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,06 (с, 2 H), 3,46 – 3,57 (м, 1 H), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,36 – 2,47 (м, 1 H), 2,30 (дт, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Гц, 1 H), 2,05 – 2,29 (м, 1 H), 1,80 – 1,98 (м, 2 H), 1,55 (дт, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Гц, 2 H), 1,21 – 1,27 (м, 18 H).</p>	Rt(Пик 2) = 2,51 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 20% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.

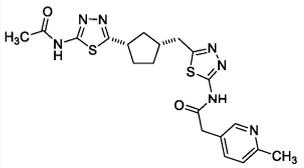
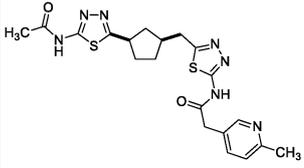
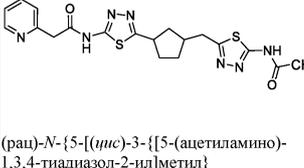
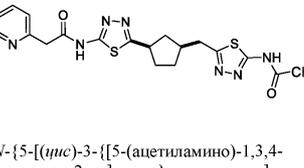
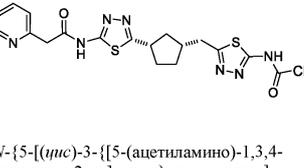
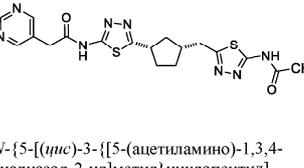
<p><b>30</b> (Схема В)</p>  <p>(rac)-2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(rac)-3-(5-{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(400 МГц, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 8,56 (с, 2 H), 8,46 (дт, <i>J</i> = 5,0, 1,4 Гц, 2 H), 7,87 – 7,96 (м, 2 H), 7,44 (дд, <i>J</i> = 8,0, 4,9 Гц, 2 H), 4,02 (qd, <i>J</i> = 7,2, 3,8 Гц, 2 H), 3,49 – 3,63 (м, 1 H), 3,23 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,45 – 2,58 (м, 1 H), 2,40 (дт, <i>J</i> = 13,6, 6,9 Гц, 1 H), 2,22 (дт, <i>J</i> = 13,0, 7,6 Гц, 1 H), 1,89 – 2,05 (м, 2 H), 1,58 (м, 8 H).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>31*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(rac)-3-(5-{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,51 (ш с, 2 H), 8,42 (дд, 2 H), 7,76 (м, 2 H), 7,38 (д, <i>J</i> = 2,56 Гц, 2 H), 4,02 (м, 1 H), 3,45 (м, 1 H), 3,00 (м, 2 H), 2,36 (м, 1 H), 2,23 (м, 1 H), 2,08 (ш с, 1 H), 1,69 – 1,92 (м, 3 H), 1,45 (ш с, 6 H), 1,04 – 1,25 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 15,42 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>32*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(rac)-3-(5-{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,49 – 8,53 (м, 2 H), 8,40 – 8,44 (м, 2 H), 7,72 – 7,78 (м, 2 H), 7,36 – 7,41 (м, 2 H), 3,98 – 4,07 (м, 2 H), 3,43 – 3,50 (м, 1 H), 2,98 – 3,06 (д, 2 H), 2,33 – 2,42 (м, 1 H), 2,28 – 2,28 (м, 1 H), 2,05 – 2,22 (м, 1 H), 1,71 – 1,87 (м, 2 H), 1,45 (м, 8 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 17,45 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>33*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(rac)-3-(5-{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(400 МГц, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 8,56 (с, 2 H), 8,46 (дт, <i>J</i> = 5,0, 1,4 Гц, 2 H), 7,87 – 7,96 (м, 2 H), 7,44 (дд, <i>J</i> = 8,0, 4,9 Гц, 2 H), 4,02 (qd, <i>J</i> = 7,2, 3,8 Гц, 2 H), 3,49 – 3,63 (м, 1 H), 3,23 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,45 – 2,58 (м, 1 H), 2,40 (дт, <i>J</i> = 13,6, 6,9 Гц, 1 H), 2,22 (дт, <i>J</i> = 13,0, 7,6 Гц, 1 H), 1,89 – 2,05 (м, 2 H), 1,58 (м, 8 H).</p>	<p>Rt(Пик 4) = 19,02 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

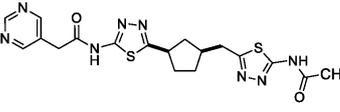
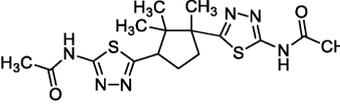
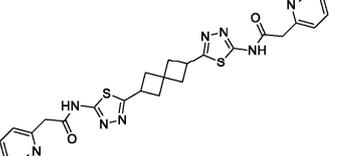
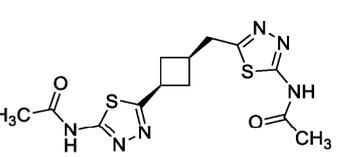
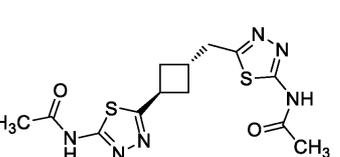
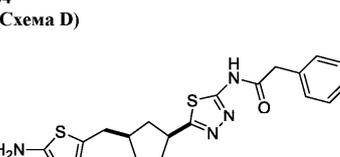
<p><b>34*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(тис)-3-(5-{{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ<sub>м.ч.</sub> 8,51 – 8,58 (м, 2 H), 8,44 (дд, <i>J</i> = 2,90 Гц, 2 H), 7,77 (м, 2 H), 7,29 – 7,48 (м, 2 H), 4,03 (м, 2 H), 3,46 (м, 1 H), 3,03 (д, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2 H), 2,37 (м, 1 H), 2,24 (м, <i>J</i> = 11,61, 6,25 Гц, 1 H), 2,09 (м, <i>J</i> = 4,78 Гц, 1 H), 1,75 – 1,91 (м, 2 H), 1,41 – 1,58 (м, 8 H).</p>	<p>Rt(Пик 3) = 18,25 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>35*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(тис)-3-(5-{{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ<sub>м.ч.</sub> 8,51 (ш.с. 2 H), 8,42 (дд, <i>J</i> = 4,70, 1,28 Гц, 2 H), 7,75 (ддт, <i>J</i> = 7,90, 3,93, 1,94, 1,94 Гц, 2 H), 7,38 (дд, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Гц, 2 H), 3,96 – 4,22 (м, 2 H), 3,42 – 3,50 (м, 1 H), 3,01 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 H), 2,32 – 2,42 (м, 1 H), 2,29 – 2,27 (м, 1 H), 2,02 – 2,24 (м, 1 H), 1,72 – 1,86 (м, 2 H), 1,39 – 1,52 (м, 8 H).</p>	<p>Rt(Пик 6) = 23,29 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>36*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(тис)-3-(5-{{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ<sub>м.ч.</sub> 8,51 (ш.с. 2H), 8,42 (дд, <i>J</i> = 4,70, 1,28 Гц, 2H), 7,75 (дддд, <i>J</i> = 7,86, 4,27, 2,05, 1,88 Гц, 2H), 7,38 (дд, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Гц, 2H), 3,96 – 4,07 (м, 2H), 3,40 – 3,54 (м, 1H), 3,01 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2H), 2,32 – 2,42 (м, 1H), 2,20 – 2,29 (м, 1H), 2,07 (дд, <i>J</i> = 12,73, 6,23 Гц, 1H), 1,73 – 1,91 (м, 2H), 1,39 – 1,54 (м, 8H).</p>	<p>Rt(Пик 7) = 24,41 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>37*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-{{(тис)-3-(5-{{2-(пиридин-3-ил)пропаноил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил}метил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ<sub>м.ч.</sub> 8,50 (д, <i>J</i> = 2,22 Гц, 2 H), 8,39 – 8,45 (м, 2 H), 7,75 (тд, <i>J</i> = 3,89, 2,24 Гц, 2 H), 7,33 – 7,45 (м, 2 H), 3,95 – 4,04 (м, 2 H), 3,45 (д, <i>J</i> = 7,86 Гц, 1 H), 2,95 – 3,07 (м, 2 H), 2,32 – 2,42 (м, 1 H), 2,29 – 2,29 (м, 1 H), 2,04 – 2,25 (м, 1 H), 1,74 – 1,94 (м, 2 H), 1,38 – 1,54 (м, 8 H).</p>	<p>Rt(Пик 5) = 22,05 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

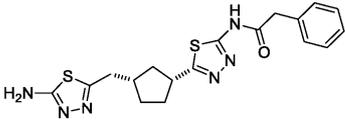
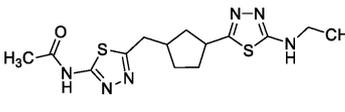
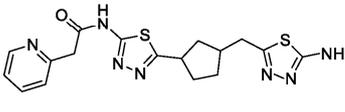
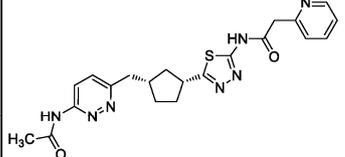
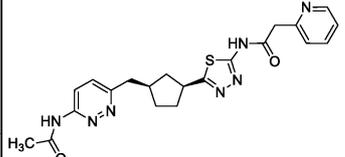
<p><b>38*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-3-ил)-N-(5-[[[(цис)-3-(5-{[2-(пиридин-3-ил)пропаноил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид</p>	549,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,51 (ш с, 2 Н), 8,42 (дд, <i>J</i> = 4,78, 1,37 Гц, 2 Н), 7,75 (ддт, <i>J</i> = 8,01, 4,04, 1,92, 1,92 Гц, 2 Н), 7,38 (дд, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Гц, 2 Н), 3,98 – 4,04 (м, 2 Н), 3,45 (дд, <i>J</i> = 9,82, 7,60 Гц, 1 Н), 3,01 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 Н), 2,36 (дд, <i>J</i> = 9,31, 7,60 Гц, 1 Н), 2,22 (дд, <i>J</i> = 12,73, 6,75 Гц, 1 Н), 2,08 (дд, <i>J</i> = 12,81, 6,32 Гц, 1 Н), 1,72 – 1,89 (м, 2 Н), 1,40 – 1,52 (м, 8 Н).</p>	<p>Rt(Пик 8) = 30,41 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>39</b> (Схема В)</p>  <p>(рац)-5-[[[(цис)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин</p>	283,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,00 (с, 4 Н), 3,34 – 3,27 (м, 1 Н), 2,85 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 Н), 2,23 – 2,38 (м, 2 Н), 2,20 – 1,94 (м, 1 Н), 1,72 – 1,89 (м, 2 Н), 1,32 – 1,52 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический <i>Цис</i></p>
<p><b>40</b> (Схема В)</p>  <p>5-[[[(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин</p>	283,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,00 (с, 4 Н), 3,34 – 3,27 (м, 1 Н), 2,85 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 Н), 2,23 – 2,38 (м, 2 Н), 2,20 – 1,94 (м, 1 Н), 1,72 – 1,89 (м, 2 Н), 1,32 – 1,52 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,01 минут Chiralpak AS- H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>41</b> (Схема В)</p>  <p>5-[[[(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин</p>	283,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,00 (с, 4 Н), 3,34 – 3,27 (м, 1 Н), 2,85 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 Н), 2,23 – 2,38 (м, 2 Н), 2,20 – 1,94 (м, 1 Н), 1,72 – 1,89 (м, 2 Н), 1,32 – 1,52 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 5,27 минут Chiralpak AS- H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>42</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-(5-[[[(цис)-3-[[5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	325,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 6,96 (с, 2 Н), 3,47 – 3,53 (м, 1 Н), 2,88 (д, <i>J</i> = 7,30 Гц, 2 Н), 2,23 – 2,39 (м, 2 Н), 2,06 – 2,26 (м, 4 Н), 1,79 – 1,94 (м, 2 Н), 1,42 – 1,58 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический <i>Цис</i></p>
<p><b>43</b> (Схема D)</p>  <p>(рац)-N-[[5-[[[(цис)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,30 – 7,33 (м, 4 Н), 7,26 (тд, <i>J</i> = 6,21, 2,71 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,50 (дд, <i>J</i> = 9,95, 7,46 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 Н), 2,41 (дд, <i>J</i> = 9,44, 7,39 Гц, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,07 – 2,23 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,58 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический <i>Цис</i></p>

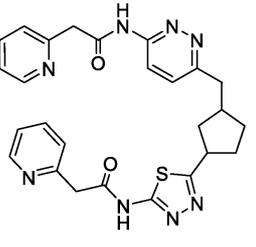
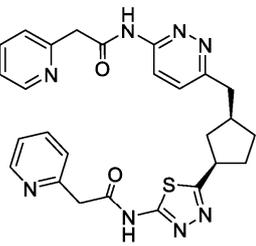
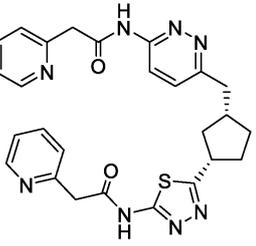
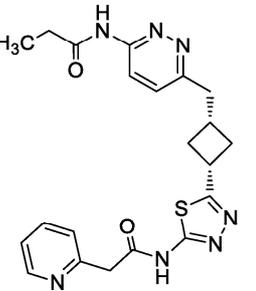
<p>44* (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>rac</i>)-3-{{(1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,30 – 7,33 (м, 4 Н), 7,26 (тд, <i>J</i> = 6,21, 2,71 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,50 (дд, <i>J</i> = 9,95, 7,46 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 Н), 2,41 (дд, <i>J</i> = 9,44, 7,39 Гц, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,07 – 2,23 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,58 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,78 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>45* (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>rac</i>)-3-{{(1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-2-фенилацетамид</p>	443,0	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,30 – 7,33 (м, 4 Н), 7,26 (тд, <i>J</i> = 6,21, 2,71 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,50 (дд, <i>J</i> = 9,95, 7,46 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 Н), 2,41 (дд, <i>J</i> = 9,44, 7,39 Гц, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,07 – 2,23 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,58 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 3,69 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>46 (Схема C)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>rac</i>)-3-{{(1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-2-ил)ацетамид</p>	444,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,77 (д, <i>J</i> = 5,04 Гц, 2 Н), 7,39 – 7,45 (м, 1 Н), 4,24 (с, 2 Н), 3,46 – 3,56 (м, 1 Н), 3,04 – 3,21 (м, 2 Н), 2,39 – 2,48 (м, 1 Н), 2,24 – 2,36 (м, 1 Н), 2,08 – 2,20 (м, 4 Н), 1,81 – 1,95 (м, 2 Н), 1,46 – 1,64 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p>47 (Схема C)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>rac</i>)-3-{{(1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиранзин-2-ил)ацетамид</p>	444,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,37 (ш с, 2 Н), 8,67 (д, <i>J</i> = 1,35 Гц, 1 Н), 8,58 (д, <i>J</i> = 1,47 Гц, 1 Н), 8,53 – 8,57 (м, 1 Н), 4,08 (с, 2 Н), 3,43 – 3,57 (м, 1 Н), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 Н), 2,38 – 2,47 (м, 1 Н), 2,24 – 2,35 (м, 1 Н), 2,06 – 2,28 (м, 4 Н), 1,80 – 1,94 (м, 2 Н), 1,44 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p>48 (Схема D)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>rac</i>)-3-{{(1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил}циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}бензамид</p>	429,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,20 (дд, <i>J</i> = 7,2, 1,8 Гц, 2 Н), 7,52 (дт, <i>J</i> = 28,5, 7,3 Гц, 3 Н), 3,44 – 3,58 (м, 1 Н), 3,08 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 Н), 2,37 – 2,48 (м, 1 Н), 2,23 – 2,36 (м, 1 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,05 – 2,24 (м, 1 Н), 1,76 – 1,97 (м, 2 Н), 1,42 – 1,67 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>

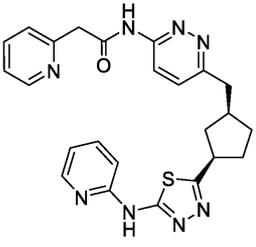
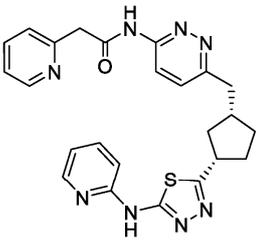
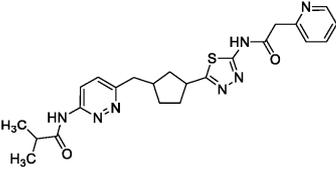
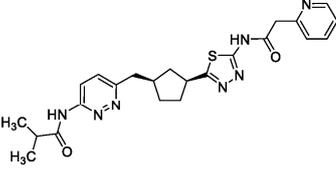
<p><b>49</b> (Схема С)</p>  <p>(rac)-N-[(rac)-5-(3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамид</p>	445,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,09 (с, 1 Н), 8,74 (с, 2 Н), 3,92 (с, 2 Н), 3,49 (м, 1 Н), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,27 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,23 – 2,33 (м, 1 Н), 2,07 – 2,22 (м, 4 Н), 1,79 – 1,93 (м, 2 Н), 1,42 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>50*</b> (Схема С)</p>  <p>N-[5-((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамид</p>	445,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,09 (с, 1 Н), 8,74 (с, 2 Н), 3,92 (с, 2 Н), 3,49 (м, 1 Н), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,27 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,23 – 2,33 (м, 1 Н), 2,07 – 2,22 (м, 4 Н), 1,79 – 1,93 (м, 2 Н), 1,42 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,60 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>51*</b> (Схема С)</p>  <p>N-[5-((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамид</p>	445,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,09 (с, 1 Н), 8,74 (с, 2 Н), 3,92 (с, 2 Н), 3,49 (м, 1 Н), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,27 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,23 – 2,33 (м, 1 Н), 2,07 – 2,22 (м, 4 Н), 1,79 – 1,93 (м, 2 Н), 1,42 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 3,36 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>52</b> (Схема С)</p>  <p>(rac)-N-[5-((rac)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиримидин-3-ил)ацетамид</p>	458,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,36 (с, 1 Н), 7,60 (дд, <i>J</i> = 7,90, 2,05 Гц, 1 Н), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,05 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,48 (м, <i>J</i> = 7,90 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,43 (с, 3 Н), 2,40 (м, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,22 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,59 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>

<p>53* (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>R</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид</p>	458,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,36 (с, 1 Н), 7,60 (дт, <i>J</i> = 7,90, 2,05 Гц, 1 Н), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,05 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,48 (м, <i>J</i> = 7,90 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,43 (с, 3 Н), 2,40 (м, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,22 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,59 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 8,27 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 15% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>54* (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид</p>	458,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,36 (с, 1 Н), 7,60 (дт, <i>J</i> = 7,90, 2,05 Гц, 1 Н), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,05 Гц, 1 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,48 (м, <i>J</i> = 7,90 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,32 Гц, 2 Н), 2,43 (с, 3 Н), 2,40 (м, 1 Н), 2,24 – 2,31 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,22 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,45 – 1,59 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 6,64 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 15% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>55 (Схема D)</p>  <p>(рац)-<i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	444,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i> = 4,28 Гц, 1 Н), 7,75 (д, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 Н), 7,38 (д, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1 Н), 7,26 (дт, <i>J</i> = 7,05, 5,29 Гц, 1 Н), 3,95 (с, 2 Н), 3,50 (д, <i>J</i> = 9,32 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,30 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,28 (д, <i>J</i> = 12,34 Гц, 1 Н), 2,25 (с, 4 Н), 1,80 – 1,94 (м, 2 Н), 1,43 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p>56* (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	444,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i> = 4,28 Гц, 1 Н), 7,75 (д, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 Н), 7,38 (д, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1 Н), 7,26 (дт, <i>J</i> = 7,05, 5,29 Гц, 1 Н), 3,95 (с, 2 Н), 3,50 (д, <i>J</i> = 9,32 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,30 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,28 (д, <i>J</i> = 12,34 Гц, 1 Н), 2,25 (с, 4 Н), 1,80 – 1,94 (м, 2 Н), 1,43 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 5,24 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>57* (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	444,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i> = 4,28 Гц, 1 Н), 7,75 (д, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 Н), 7,38 (д, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1 Н), 7,26 (дт, <i>J</i> = 7,05, 5,29 Гц, 1 Н), 3,95 (с, 2 Н), 3,50 (д, <i>J</i> = 9,32 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,30 Гц, 2 Н), 2,36 – 2,46 (м, 1 Н), 2,28 (д, <i>J</i> = 12,34 Гц, 1 Н), 2,25 (с, 4 Н), 1,80 – 1,94 (м, 2 Н), 1,43 – 1,62 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 6,82 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 30% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p>58* (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>S</i>)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамид</p>	445,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,09 (с, 1 Н), 8,74 (с, 2 Н), 3,91 (с, 2 Н), 3,50 (дкв, <i>J</i> = 10,4, 8,2 Гц, 1 Н), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 Н), 2,42 (дкв, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Гц, 1 Н), 2,28 (дт, <i>J</i> = 13,6, 7,2 Гц, 1 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,08 – 2,23 (м, 1 Н), 1,80 – 1,92 (м, 2 Н), 1,44 – 1,58 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 6,06 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 20% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

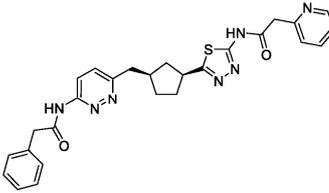
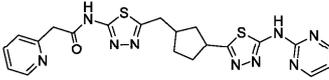
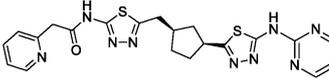
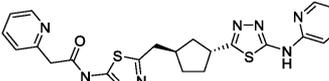
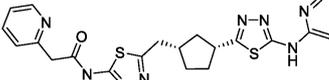
<p><b>59*</b> (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-[5-((цис)-3-[[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиримидин-5-ил)ацетамид</p>	445,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,09 (с, 1 H), 8,74 (с, 2 H), 3,91 (с, 2 H), 3,50 (дкв, <i>J</i> = 10,4, 8,2 Гц, 1 H), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,42 (дкв, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Гц, 1 H), 2,28 (дт, <i>J</i> = 13,6, 7,2 Гц, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 2,08 – 2,23 (м, 1 H), 1,80 – 1,92 (м, 2 H), 1,44 – 1,58 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 5,03 минут Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 20% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>60</b> (Схема B)</p>  <p><i>N,N'</i>-[[1,2,2-триметилциклопентан-1,3-диил]ди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил]диацетамид</p>	395,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,40 (с, 2 H), 3,77 (т, <i>J</i> = 9,72 Гц, 1 H), 2,85 – 2,97 (м, 1 H), 2,39 – 2,47 (м, 1 H), 2,31 (д, <i>J</i> = 10,51 Гц, 1 H), 2,27 (с, 6 H), 1,83 – 1,94 (м, 1 H), 1,46 (с, 3 H), 1,22 (с, 3 H), 0,38 (с, 3 H).</p>	Рацемический
<p><b>61</b> (Схема B)</p>  <p><i>N,N'</i>-((спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид])</p>	533,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,67 (ш с, 2 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,28 Гц, 2 H), 7,77 (т, <i>J</i> = 7,58 Гц, 2 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,70 Гц, 2 H), 7,25 – 7,32 (м, 2 H), 4,01 (с, 4 H), 3,78 (квин, <i>J</i> = 8,38 Гц, 2 H), 2,62 – 2,71 (м, 2 H), 2,37 – 2,47 (м, 4 H), 2,25 – 2,34 (м, 2 H).</p>	Рацемический
<p><b>62</b> (Схема E)</p>  <p><i>N</i>-[5-((цис)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	352,4	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,36 (ш с, 2 H), 3,67 – 3,81 (м, 1 H), 3,22 (д, <i>J</i> = 6,97 Гц, 2 H), 2,63 – 2,77 (м, 1 H), 2,55 (д, <i>J</i> = 8,56 Гц, 2 H), 2,26 (с, 6 H), 2,07 (м, <i>J</i> = 9,40 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,61 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин. (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>63</b> (Схема E)</p>  <p><i>N</i>-[5-((транс)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	352,4	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,38 (ш с, 2 H), 3,95 (т, <i>J</i> = 6,91 Гц, 1 H), 3,23 (д, <i>J</i> = 7,70 Гц, 2 H), 2,73 – 2,88 (м, 1 H), 2,38 – 2,48 (м, 2 H), 2,24 – 2,35 (м, 2 H), 2,26 (с, 6 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 3,25 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 10% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин. (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>64*</b> (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-(5-((цис)-3-[[5-(амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-фенилацетамид</p>	401,0	<p>(400 МГц, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 7,30 – 7,38 (м, 5 H), 3,83 (с, 2 H), 3,52 (м, 1 H), 2,99 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,43 – 2,45 (м, 2 H), 2,23 – 2,30 (м, 1 H), 1,98 – 2,05 (м, 2 H), 1,61 – 1,63 (м, 2 H), 1,31 – 1,39 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 4,85 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>

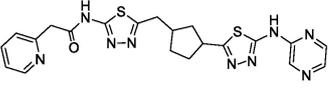
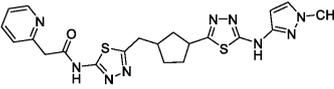
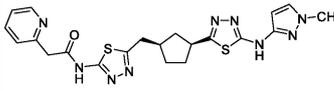
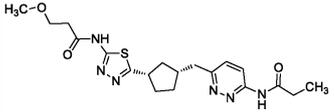
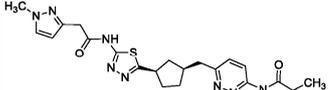
<p><b>65*</b> (Схема D)</p>  <p><i>N</i>-(5-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-фенилацетамид</p>	401,0	(400 МГц, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ м.ч. 7,30 – 7,38 (м, 5 H), 3,83 (с, 2 H), 3,52 (м, 1 H), 2,99 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,43 – 2,45 (м, 2 H), 2,23 – 2,30 (м, 1 H), 1,98 – 2,05 (м, 2 H), 1,61 – 1,63 (м, 2 H), 1,31 – 1,39 (м, 2 H).	Rt(Пик 2) = 5,73 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH @ 140 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p><b>66</b> (Схема F)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-((5-этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	353,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,66 (с, 2 H), 6,72 – 7,88 (м, 10 H), 3,78 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 4 H), 3,49 (дд, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Гц, 1 H), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,34 – 2,47 (м, 1 H), 2,26 (дт, <i>J</i> = 13,0, 6,9 Гц, 1 H), 2,03 – 2,27 (м, 1 H), 1,93 – 1,76 (м, 2 H), 1,41 – 1,60 (м, 2 H).	Рацемический Цис
<p><b>67</b> (Схема D)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-(5-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	402,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,65 (ш с, 1 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,52 Гц, 1 H), 7,77 (т, <i>J</i> = 7,52 Гц, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 7,22 – 7,33 (м, 1 H), 6,97 (с, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 3,51 (ш с, 1 H), 2,81 – 2,96 (м, 2 H), 2,21 – 2,44 (м, 2 H), 2,22 (д, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 1,86 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 H), 1,37 – 1,61 (м, 2 H).	Рацемический Цис
<p><b>68*</b> (Схема A)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-((6-ацетиламино)пиридазин-3-ил)метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	438,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,59 – 12,69 (м, 1 H), 10,92 – 11,02 (м, 1 H), 8,45 – 8,52 (м, 1 H), 8,24 – 8,26 (м, 1 H), 7,71 – 7,82 (м, 1 H), 7,51 – 7,61 (м, 1 H), 7,36 – 7,44 (м, 1 H), 7,23 – 7,35 (м, 1 H), 3,96 – 4,04 (м, 2 H), 3,45 – 3,57 (м, 1 H), 2,88 – 2,98 (м, 2 H), 2,26 – 2,28 (м, 2 H), 2,23 (с, 4 H), 1,76 – 1,90 (м, 2 H), 1,43 – 1,61 (м, 2 H).	Rt(Пик 2) = 1,71 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 30% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>69*</b> (Схема A)</p>  <p><i>N</i>-[5-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-((6-ацетиламино)пиридазин-3-ил)метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	438,2	(700 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,67 (с, 1 H), 11,00 (с, 1 H), 8,54 – 8,42 (м, 1 H), 8,20 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,77 (тд, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,56 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1 H), 4,00 (с, 2 H), 3,49 (дкв, <i>J</i> = 10,3, 8,2 Гц, 1 H), 2,93 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2 H), 2,43 (дт, <i>J</i> = 10,2, 7,5 Гц, 1 H), 2,20 (дт, <i>J</i> = 13,5, 7,2 Гц, 1 H), 2,22 (с, 4 H), 1,92 – 1,71 (м, 2 H), 1,60 – 1,41 (м, 2 H).	Rt(Пик 1) = 1,42 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 30% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.

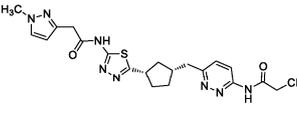
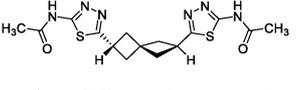
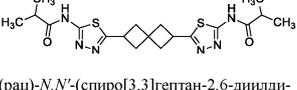
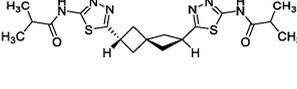
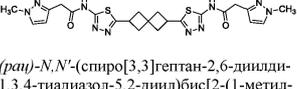
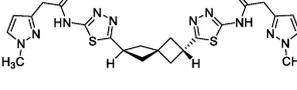
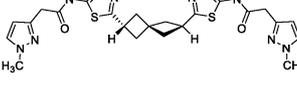
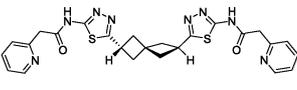
<p>70 (Схема А)</p>  <p>(рац)-2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(<i>rac</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	514,8	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 11,33 (м, 1 H),        8,51 – 8,56 (м, 2 H),        8,20 (д, <math>J = 9,2</math> Гц, 1 H),        7,82 – 7,87 (м, 2 H),        7,59 (д, <math>J = 9,2</math> Гц, 1 H),        7,44 – 7,50 (м, 2 H),        7,35 – 7,42 (м, 2 H),        4,02 – 4,03 (м, 4 H),        3,43 – 3,53 (м, 2 H),        2,95 (д, <math>J = 7,6</math> Гц, 2 H),        2,29 – 2,22 (м, 2 H),        1,82 – 1,84 (м, 2 H),        1,50 – 1,56 (м, 2 H).</p>	Рацемический <i>Цис</i>
<p>71* (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(<i>rac</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	514,8	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 11,29 (с, 1 H),        8,48 – 8,52 (м, 2 H),        8,21 (д, <math>J = 9,2</math> Гц, 1 H),        7,75 – 7,79 (м, 2 H),        7,58 (д, <math>J = 9,6</math> Гц, 1 H),        7,38 – 7,42 (м, 2 H),        7,24 – 7,31 (м, 2 H),        4,01 (с, 3 H),        3,99 (с, 3 H),        3,46 – 3,56 (м, 2 H),        2,96 (д, <math>J = 6,8</math> Гц, 2 H),        2,25 – 2,25 (м, 1 H),        2,07 – 2,25 (м, 1 H),        1,74 – 1,93 (м, 2 H),        1,48 – 1,61 (м, 2 H).</p>	Rt(Пик 2) = 11,47 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p>72* (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-{5-[(<i>rac</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	514,8	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 11,29 (с, 1 H),        8,48 – 8,52 (м, 2 H),        8,21 (д, <math>J = 9,2</math> Гц, 1 H),        7,75 – 7,79 (м, 2 H),        7,58 (д, <math>J = 9,6</math> Гц, 1 H),        7,38 – 7,42 (м, 2 H),        7,24 – 7,31 (м, 2 H),        4,01 (с, 3 H),        3,99 (с, 3 H),        3,46 – 3,56 (м, 2 H),        2,96 (д, <math>J = 6,8</math> Гц, 2 H),        2,25 – 2,25 (м, 1 H),        2,07 – 2,25 (м, 1 H),        1,74 – 1,93 (м, 2 H),        1,48 – 1,61 (м, 2 H).</p>	Rt(Пик 1) = 10,82 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p>73 (Схема А)</p>  <p>N-{6-[(<i>rac</i>)-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил}пиридазин-3-ил}пропанамид</p>	438,2	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math>  <math>\delta</math> м.ч. 12,63 (ш с, 1 H),        8,68 (д, <math>J = 4,8</math> Гц, 1 H),        8,49 (ш с, 1 H),        8,39 (д, <math>J = 9,2</math> Гц, 1 H),        7,73 (т, <math>J = 7,6</math> Гц, 1 H),        7,27 – 7,32 (м, 2 H),        4,01 (с, 2 H),        3,73 – 3,78 (м, 1 H),        3,07 (д, <math>J = 6,8</math> Гц, 2 H),        2,78 – 2,83 (м, 1 H),        2,60 – 2,72 (м, 2 H),        2,50 (кв, <math>J = 7,6</math> Гц, 2 H),        2,20 (кв, <math>J = 11,6</math> Гц, 2 H),        1,23 (т, <math>J = 7,6</math> Гц, 3 H).</p>	Один диастереомер

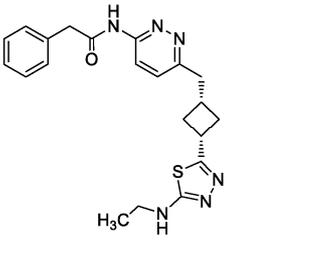
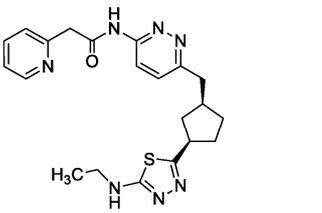
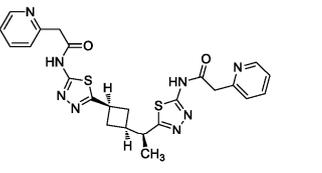
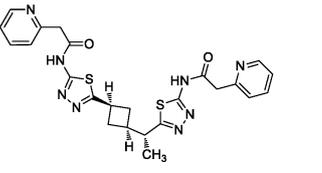
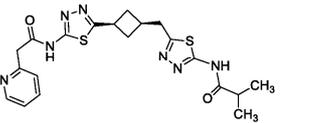
<p>74* (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-[6-((1<i>сис</i>)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]пиридазин-3-ил]ацетамид</p>	474,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,51 (ш с, 1 Н), 11,29 (с, 1 Н), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 Н), 8,28 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1 Н), 8,21 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 Н), 7,72 – 7,76 (м, 1 Н), 7,59 (д, <i>J</i> = 0,2 Гц, 1 Н), 7,39 (д, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 7,27 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 Н), 7,04 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 3,99 (с, 2 Н), 3,44 – 3,46 (м, 2 Н), 2,96 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 Н), 2,08 – 2,25 (м, 2 Н), 1,75 – 1,93 (м, 2 Н), 1,43 – 1,55 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,72 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p>75* (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-[6-((1<i>транс</i>)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]пиридазин-3-ил]ацетамид</p>	474,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,51 (ш с, 1 Н), 11,29 (с, 1 Н), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 Н), 8,28 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1 Н), 8,21 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 Н), 7,72 – 7,76 (м, 1 Н), 7,59 (д, <i>J</i> = 0,2 Гц, 1 Н), 7,39 (д, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 7,27 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 Н), 7,04 (т, <i>J</i> = 8 Гц, 1 Н), 3,99 (с, 2 Н), 3,44 – 3,46 (м, 2 Н), 2,96 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 Н), 2,08 – 2,25 (м, 2 Н), 1,75 – 1,93 (м, 2 Н), 1,43 – 1,55 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,86 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p>76 (Схема А)</p>  <p>(рац)-2-метил-N-(6-((1<i>сис</i>)-3-[5-(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]пиридазин-3-ил]пропанамид</p>	466,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 10,90 – 10,96 (м, 1 Н), 8,44 – 8,55 (м, 1 Н), 8,21 (с, 1 Н), 7,71 – 7,83 (м, 1 Н), 7,51 – 7,63 (м, 1 Н), 7,34 – 7,45 (м, 1 Н), 7,21 – 7,33 (м, 1 Н), 3,96 (с, 2 Н), 3,41 – 3,56 (м, 1 Н), 2,94 (д, <i>J</i> = 7,55 Гц, 2 Н), 2,72 – 2,86 (м, 1 Н), 2,41 – 2,46 (м, 1 Н), 2,02 – 2,28 (м, 2 Н), 1,72 – 1,95 (м, 2 Н), 1,40 – 1,64 (м, 2 Н), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,80 Гц, 6 Н).</p>	<p>Рацемический Дис</p>
<p>77* (Схема А)</p>  <p>2-метил-N-(6-((1<i>сис</i>)-3-[5-(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил]метил]пиридазин-3-ил]пропанамид</p>	466,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 10,90 – 10,96 (м, 1 Н), 8,44 – 8,55 (м, 1 Н), 8,21 (с, 1 Н), 7,71 – 7,83 (м, 1 Н), 7,51 – 7,63 (м, 1 Н), 7,34 – 7,45 (м, 1 Н), 7,21 – 7,33 (м, 1 Н), 3,96 (с, 2 Н), 3,41 – 3,56 (м, 1 Н), 2,94 (д, <i>J</i> = 7,55 Гц, 2 Н), 2,72 – 2,86 (м, 1 Н), 2,41 – 2,46 (м, 1 Н), 2,02 – 2,28 (м, 2 Н), 1,72 – 1,95 (м, 2 Н), 1,40 – 1,64 (м, 2 Н), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,80 Гц, 6 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,92 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>

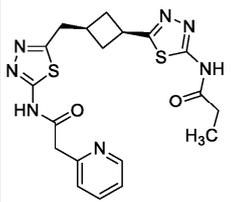
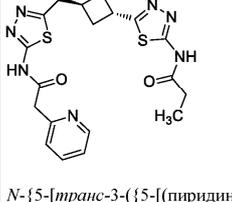
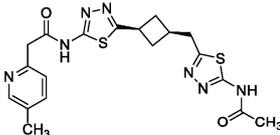
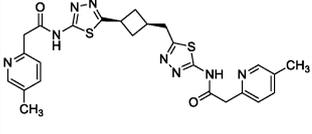
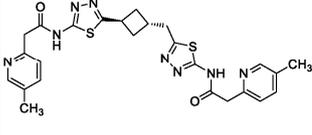


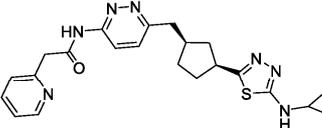
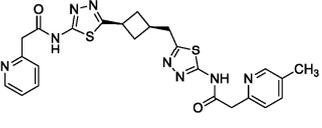
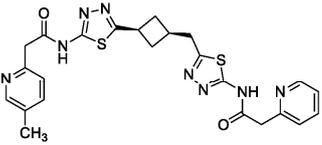
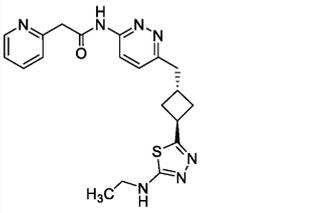
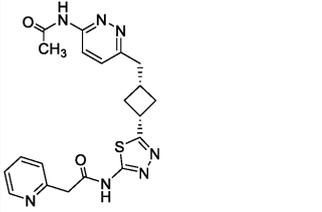
<p><b>82</b> (Схема А)</p>  <p>2-фенил-N-(6-((цис)-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} циклопентил)метил} пиридазин-3-ил)ацетамид</p>	514,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,63 (ш с, 1 H), 11,22 (с, 1 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,78 Гц, 1 H), 8,29 (д, <i>J</i> = 9,06 Гц, 1 H), 7,76 (тд, <i>J</i> = 7,68, 1,76 Гц, 1 H), 7,56 (д, <i>J</i> = 9,32 Гц, 1 H), 7,29 – 7,43 (м, 7 H), 3,99 (с, 2 H), 3,76 (с, 2 H), 3,44 – 3,55 (м, 1 H), 2,94 (д, <i>J</i> = 7,30 Гц, 2 H), 1,74 – 1,91 (м, 2 H), 1,42 – 1,60 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,40 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 150 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>83</b> (Схема F)</p>  <p>(рац)-2-(пиридин-2-ил)-N-[5-((цис)-3-[5-(пиримидин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	480,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,64 – 8,65 (м, 2 H), 8,51 (с, 1 H), 7,77 – 7,81 (м, 1 H), 7,41 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 7,31 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1 H), 7,08 – 7,22 (м, 1 H), 4,02 (с, 2 H), 3,58 – 3,61 (м, 1 H), 3,21 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,25 – 2,41 (м, 3 H), 1,81 – 1,91 (м, 2 H), 1,63 – 1,81 (м, 2 H).</p>	<p>Рацемический Цис</p>
<p><b>84*</b> (Схема F)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-[5-((цис)-3-[5-(пиримидин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	480,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,63 (д, <i>J</i> = 4,83 Гц, 1 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,39 Гц, 1 H), 7,77 (тд, <i>J</i> = 7,68, 1,76 Гц, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 6,95, 5,34 Гц, 1 H), 7,06 (т, <i>J</i> = 4,83 Гц, 1 H), 4,00 (с, 2 H), 3,42 – 3,56 (м, 1 H), 2,93 – 3,24 (м, 2 H), 2,36 – 2,46 (м, 1 H), 2,25 – 2,35 (м, 1H), 2,08 – 2,29 (м, 1 H), 1,83 – 1,97 (м, 2 H), 1,46 – 1,64 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,61 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>85*</b> (Схема F)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-[5-((3-[5-(транс)-пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	479,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,61(ш с, 1 H), 11,37(ш с, 1 H), 8,42 – 8,45 (м, 1 H), 8,29 – 8,28 (м, 1 H), 7,64 – 7,71 (м, 2 H), 7,32 – 7,33 (м, 1 H), 7,21 – 7,22 (м, 1 H), 6,98 – 6,99 (м, 1 H), 6,87 – 6,88 (м, 1 H), 3,94 (с, 2 H), 3,50 – 3,54 (м, 1 H), 3,00 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2 H), 2,22 – 2,24 (м, 1 H), 1,96 – 2,00 (м, 1 H), 1,87 – 1,92 (м, 1 H), 1,75 – 1,83 (м, 3 H), 1,32 – 1,38 (м, 1 H).</p>	<p>Rt(Пик 4) = 3,76 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>86*</b> (Схема F)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-[5-((цис)-3-[5-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	479,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,68 (ш с, 1 H), 11,46 (ш с, 1 H), 8,49 – 8,52 (м, 1 H), 8,27 – 8,31 (м, 1 H), 7,71 – 7,78 (м, 2 H), 7,38 – 7,39 (м, 1 H), 7,25 – 7,29 (м, 1 H), 7,03 – 7,07 (м, 1 H), 6,92 – 6,95 (м, 1 H), 4,00 (с, 2 H), 3,57 – 3,61 (м, 1 H), 3,04 – 3,07 (м, 2 H), 2,26 – 2,24 (м, 1 H), 2,01 – 2,06 (м, 1 H), 1,93 – 1,98 (м, 1 H), 1,80 – 1,90 (м, 2 H), 1,39 – 1,44 (м, 1 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 2,44 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>

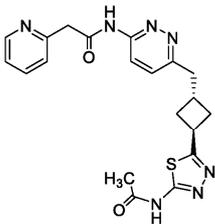
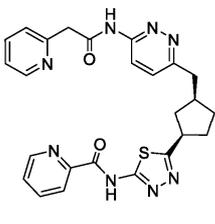
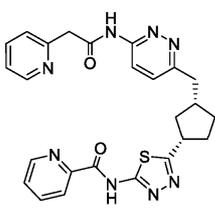
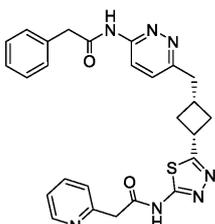
<p><b>87</b> (Схема F)</p>  <p>(<i>рац</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>рац</i>)-3-[5-(пиранзин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	480,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,52 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,27 (т, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1 H), 7,82 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1 H), 7,43 (д, <i>J</i> = 8 Гц, 1 H), 7,33 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 4,03 (с, 2 H), 3,62 – 3,65 (м, 1 H), 3,07 – 3,21 (м, 2 H), 1,89 – 2,31 (м, 4 H), 1,46 – 1,60 (м, 2 H), 1,25 – 1,28 (м, 1 H).	Рацемический <i>Цис</i>
<p><b>88**</b> (Схема F)</p>  <p>(<i>рац</i>)-<i>N</i>-(5-(((<i>рац</i>)-3-{5-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	482,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,66 (ш с, 1 H), 10,66 (ш с, 1 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,26 Гц, 1 H), 7,77 (тд, <i>J</i> = 7,64, 1,71 Гц, 1 H), 7,56 (д, <i>J</i> = 2,08 Гц, 1 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,09, 5,24 Гц, 1 H), 5,92 (д, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 3,74 (с, 3 H), 3,38 – 3,49 (м, 1 H), 3,06 (д, <i>J</i> = 1,00 Гц, 2 H), 2,36 – 2,46 (м, 1 H), 2,21 – 2,32 (м, 1 H), 2,09 (м, <i>J</i> = 13,70, 5,50 Гц, 1 H), 1,79 – 1,96 (м, 2 H), 1,41 – 1,61 (м, 2 H).	Рацемический <i>Цис</i>
<p><b>89*</b> (Схема F)</p>  <p><i>N</i>-(5-(((<i>рац</i>)-3-{5-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	482,2	(600 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 10,66 (ш с, 1 H), 8,48 (дт, <i>J</i> = 4,8, 0,9 Гц, 1 H), 7,76 (тд, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 1 H), 7,55 – 7,56 (м, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1 H), 7,27 – 7,29 (м, 1 H), 5,91 (д, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,04 – 3,06 (м, 2 H), 2,37 – 2,41 (м, 1 H), 2,23 – 2,26 (м, 1 H), 2,04 – 2,09 (м, 1 H), 1,79 – 1,90 (м, 2 H), 1,45 – 1,55 (м, 2 H).	Rt(Пик 2) = 1,56 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>90*</b> (Схема A)</p>  <p>3-метокси-<i>N</i>-{5-((<i>рац</i>)-3-[[6-(пропаноиламино)пиридазин-3-ил]метил]циклопентил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	419,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 10,97 (с, 1 H), 8,24 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,58 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 3,63 (т, <i>J</i> = 6 Гц, 2 H), 3,48 – 3,50 (м, 1 H), 3,23 (с, 3 H), 2,95 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,70 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2 H), 2,45 – 2,48 (м, 3 H), 2,05 – 2,23 (м, 2 H), 1,49 – 1,91 (м, 2 H), 1,42 – 1,53 (м, 2 H), 1,08 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H).	Rt(Пик 1) = 3,56 минут Chiralpak AS- H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p><b>91*</b> (Схема A)</p>  <p><i>N</i>-(6-(((<i>рац</i>)-3-{5-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил]амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил)метил)пиридазин-3-ил)пропанамид</p>	455,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 10,97 (с, 1 H), 8,23 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,60 (д, <i>J</i> = 2 Гц, 1 H), 7,57 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 6,25 (д, <i>J</i> = 2 Гц, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 3,75 (с, 2 H), 3,44 – 3,48 (м, 2 H), 2,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,44 (кв, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,02 – 2,23 (м, 2 H), 1,71 – 1,85 (м, 2 H), 1,43 – 1,52 (м, 2 H), 1,08 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3 H).	Rt(Пик 2) = 2,29 минут Chiralpak AS- H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.

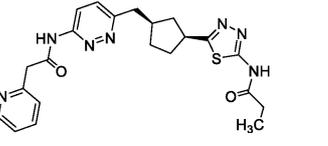
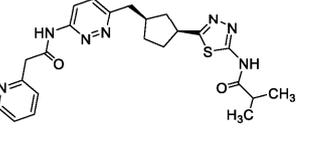
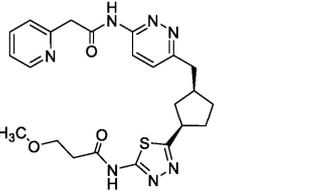
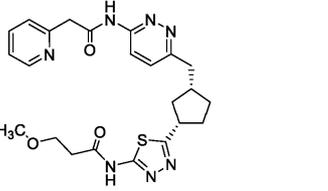
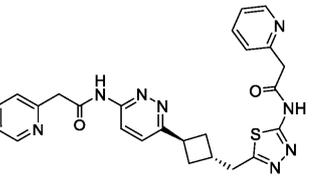
<p><b>92*</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-(6-(((<i>rac</i>)-3-(5-((1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)пиридазин-3-ил)пропанамид</p>	455,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 10,97 (с, 1 H), 8,23 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,60 (д, <i>J</i> = 2 Гц, 1 H), 7,57 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 6,25 (д, <i>J</i> = 2 Гц, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 3,75 (с, 2 H), 3,44 – 3,48 (м, 2 H), 2,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,44 (кв, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,02 – 2,23 (м, 2 H), 1,71 – 1,85 (м, 2 H), 1,43 – 1,52 (м, 2 H), 1,08 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,01 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>93</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)диацетамид</p>	379,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,39 (ш с, 2 H), 3,78 (квин, <i>J</i> = 8,48 Гц, 2 H), 2,64 – 2,71 (м, 2 H), 2,39 – 2,48 (м, 4 H), 2,30 (дд, <i>J</i> = 11,37, 8,80 Гц, 2 H), 2,27 (с, 6 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 2,20 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>
<p><b>94</b> (Схема В)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис(2-метилпропанамид)</p>	435,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 3,76 (квин, <i>J</i> = 8,45 Гц, 2 H), 2,74 (дт, <i>J</i> = 13,65, 6,86 Гц, 2 H), 2,62 – 2,68 (м, 2 H), 2,37 – 2,47 (м, 4 H), 2,28 (дд, <i>J</i> = 11,20, 8,85 Гц, 2 H), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,88 Гц, 12 H).</p>	Рацемический
<p><b>95</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис(2-метилпропанамид)</p>	435,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 3,77 (квин, <i>J</i> = 8,45 Гц, 2 H), 2,75 (spt, <i>J</i> = 6,85 Гц, 2 H), 2,63 – 2,69 (м, 2 H), 2,38 – 2,48 (м, 4 H), 2,29 (дд, <i>J</i> = 11,27, 8,63 Гц, 2 H), 1,21 (д, <i>J</i> = 6,88 Гц, 12 H).</p>	Один ( <i>S</i> ) Энантиомер
<p><b>96</b> (Схема В)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид]</p>	539,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,58 (д, <i>J</i> = 2,05 Гц, 2 H), 6,24 (д, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 3,73 – 3,79 (м, 8 H), 3,73 (с, 4 H), 2,63 – 2,68 (м, 2 H), 2,41 – 2,46 (м, 2 H), 2,39 (дд, <i>J</i> = 10,83, 8,78 Гц, 2 H), 2,28 (дд, <i>J</i> = 11,27, 8,78 Гц, 2 H).</p>	Рацемический
<p><b>97</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид]</p>	539,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,57 (д, <i>J</i> = 2,05 Гц, 2 H), 6,23 (д, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 3,73 – 3,79 (м, 8 H), 3,72 (с, 4 H), 2,62 – 2,67 (м, 2 H), 2,36 – 2,45 (м, 4 H), 2,27 (дд, <i>J</i> = 11,34, 8,71 Гц, 2 H).</p>	Один ( <i>R</i> ) Энантиомер
<p><b>98</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид]</p>	539,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,58 (д, <i>J</i> = 1,90 Гц, 2 H), 6,24 (д, <i>J</i> = 2,05 Гц, 2 H), 3,74 – 3,80 (м, 8 H), 3,73 (с, 4 H), 2,62 – 2,69 (м, 2 H), 2,37 – 2,47 (м, 4 H), 2,28 (дд, <i>J</i> = 11,20, 8,85 Гц, 2 H).</p>	Один ( <i>S</i> ) Энантиомер
<p><b>99*</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-(спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид]</p>	533,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,67 (ш с, 2 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,28 Гц, 2 H), 7,77 (т, <i>J</i> = 7,58 Гц, 2 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,70 Гц, 2 H), 7,25 – 7,32 (м, 2 H), 4,01 (с, 4 H), 3,78 (квин, <i>J</i> = 8,38 Гц, 2 H), 2,62 – 2,71 (м, 2 H), 2,37 – 2,47 (м, 4 H), 2,25 – 2,34 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,08 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.</p>

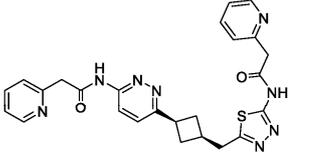
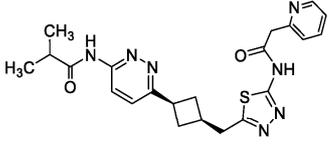
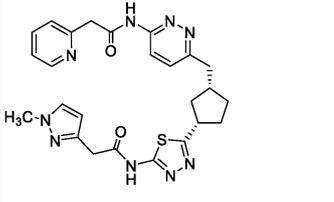
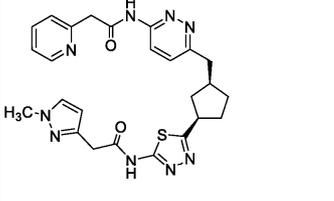
<p><b>100</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-[6-((<i>1H</i>-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)метил)пиридазин-3-ил]-2-фенилацетамид</p>	409,0	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 9,04 (ш с, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,34 – 7,41 (м, 5 H), 7,27 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 5,27 (ш с, 1 H), 3,88 (с, 2 H), 3,53 – 3,62 (м, 1 H), 3,31 – 3,39 (м, 2 H), 3,03 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,65 – 2,77 (м, 1 H), 2,51 – 2,59 (м, 2 H), 2,20 (кв, <i>J</i> = 9,6 Гц, 2 H), 1,29 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H).	Один диастереомер
<p><b>101*</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-[6-((<i>1H</i>-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	424,2	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.ч. 8,54 (ш с, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,82 – 7,89 (м, 1 H), 7,62 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1 H), 7,7 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1 H), 3,36 – 3,41 (м, 4 H), 3,02 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2 H), 2,49 – 2,50 (м, 1 H), 2,25 – 2,27 (м, 2 H), 1,88 – 1,92 (м, 2 H), 1,45 – 1,55 (м, 2 H), 1,26 – 1,36 (м, 4 H).	Rt(Пик 2) = 1,54 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>102*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-[5-[(1-<i>1H</i>-3-[5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)этил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	521,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,66 (ш с, 2 H), 8,48 – 8,49 (м, 2 H), 7,76 (тд, <i>J</i> = 7,70, 1,30 Гц, 2 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,80 Гц, 2 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,0, 5,2 Гц, 2 H), 4,00 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 4 H), 3,67 – 3,73 (м, 1 H), 3,20 – 3,24 (м, 1 H), 2,51 – 2,63 (м, 2 H), 2,33 – 2,45 (м, 1 H), 2,05 (т, <i>J</i> = 10,5 Гц, 2 H), 1,25 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 H).	Rt(Пик 2) = 0,97 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>103*</b> (Схема В)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-[5-[[1-<i>1H</i>-3-[5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)этил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	521,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 12,67 (ш с, 2 H), 8,49 (дд, <i>J</i> = 4,8, 0,8 Гц, 2 H), 7,77 (тд, <i>J</i> = 7,70, 1,70 Гц, 2 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,80 Гц, 2 H), 7,29 (дд, <i>J</i> = 7,2, 5,2 Гц, 2 H), 4,00 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 4 H), 3,67 – 3,73 (м, 1 H), 3,20 – 3,24 (м, 1 H), 2,51 – 2,63 (м, 2 H), 2,33 – 2,45 (м, 1 H), 2,01 – 2,08 (м, 2 H), 1,26 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3 H).	Rt(Пик 1) = 1,26 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>104</b> (Схема С)</p>  <p>2-метил-<i>N</i>-[5-((<i>1H</i>-3-[5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропанамид</p>	458,20	(600 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i> = 4,83 Гц, 1 H), 7,76 (тд, <i>J</i> = 7,68, 1,76 Гц, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 7,20, 5,29 Гц, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,74 (т, <i>J</i> = 8,49 Гц, 1 H), 3,21 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 2 H), 2,65 – 2,80 (м, 2 H), 2,52 – 2,61 (м, 2 H), 2,00 – 2,22 (м, 2 H), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,88 Гц, 6 H).	Rt(Пик 1) = 1,94 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин. (разделение диастереомера в).

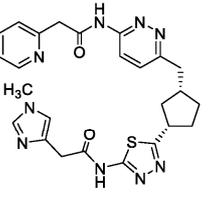
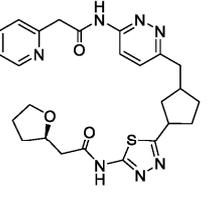
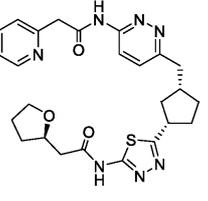
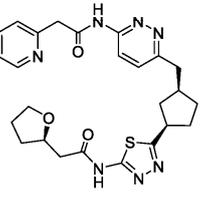
<p><b>105</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-{5-[<i>цис</i>-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	444,20	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 8,49 (д, <math>J = 4,54</math> Гц, 1 Н), 7,77 (т, <math>J = 7,02</math> Гц, 1 Н), 7,39 (д, <math>J = 7,76</math> Гц, 1 Н), 7,25 - 7,32 (м, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 3,73 (дкв, <math>J = 9,00, 8,85</math> Гц, 1 Н), 3,22 (д, <math>J = 7,46</math> Гц, 2 Н), 2,69 (ддд, <math>J = 16,06, 8,41, 8,26</math> Гц, 1 Н), 2,52 - 2,59 (м, 2 Н), 2,45 (кв, <math>J = 7,51</math> Гц, 2 Н), 2,01 - 2,21 (м, 2 Н), 1,08 (т, <math>J = 7,54</math> Гц, 3 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 2,25 минут  Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.  (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>106</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-{5-[<i>транс</i>-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	444,20	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 8,48 (д, <math>J = 4,83</math> Гц, 1 Н), 7,77 (тд, <math>J = 7,65, 1,24</math> Гц, 1 Н), 7,39 (д, <math>J = 7,76</math> Гц, 1 Н), 7,28 (дд, <math>J = 7,20, 5,20</math> Гц, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 3,94 (т, <math>J = 7,39</math> Гц, 1 Н), 3,23 (д, <math>J = 7,76</math> Гц, 1 Н), 2,71 - 2,87 (м, 1 Н), 2,38 - 2,48 (м, 4 Н), 2,20 - 2,34 (м, 2 Н), 1,08 (т, <math>J = 7,46</math> Гц, 3 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 2,55 минут  Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.  (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>107</b> (Схема С)</p>  <p><i>N</i>-[5-(<i>цис</i>-3-{{5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид</p>	444,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 8,31 (с, 1 Н), 7,57 (дд, <math>J = 7,83, 1,83</math> Гц, 1 Н), 7,27 (д, <math>J = 7,90</math> Гц, 1 Н), 3,92 (с, 2 Н), 3,64 - 3,80 (м, 1 Н), 3,20 (д, <math>J = 7,32</math> Гц, 2 Н), 2,68 (ддд, <math>J = 16,27, 8,41, 8,20</math> Гц, 1 Н), 2,51 - 2,58 (м, 2 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,05 (кв, <math>J = 9,46</math> Гц, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 0,41 минут  Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 140 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин.  (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>108</b> (Схема Е)</p>  <p>2-(5-метилпиридин-2-ил)-<i>N</i>-(5-{{5-(5-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутилметил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	535,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 8,31 (с, 2 Н), 7,57 (дд, <math>J = 7,86, 1,54</math> Гц, 2 Н), 7,27 (д, <math>J = 7,86</math> Гц, 2 Н), 3,94 (д, <math>J = 3,42</math> Гц, 4 Н), 3,74 (м, <math>J = 8,90, 8,90</math> Гц, 1 Н), 3,21 (д, <math>J = 7,34</math> Гц, 2 Н), 2,63 - 2,74 (м, 1 Н), 2,54 (м, <math>J = 8,90, 2,00</math> Гц, 2 Н), 2,26 (с, 6 Н), 1,97 - 2,21 (м, 2 Н).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 0,75 минут  Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.  (разделение диастереомера в).</p>
<p><b>109</b> (Схема Е)</p>  <p>2-(5-метилпиридин-2-ил)-<i>N</i>-(5-{{<i>транс</i>-3-(5-{{5-(5-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутилметил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	535,0	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> м.ч. 12,64 (ш с, 2 Н), 8,31 (с, 2 Н), 7,57 (д, <math>J = 7,86</math> Гц, 2 Н), 7,27 (д, <math>J = 7,86</math> Гц, 2 Н), 3,87 - 4,00 (м, 5 Н), 3,22 (д, <math>J = 7,69</math> Гц, 2 Н), 2,73 - 2,83 (м, 1 Н), 2,37 - 2,47 (м, 2 Н), 2,21 - 2,33 (м, 8 Н).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 0,97 минут  Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.  (разделение диастереомера в).</p>

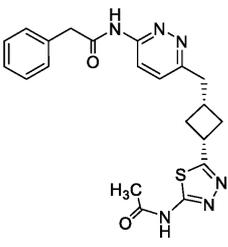
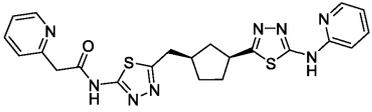
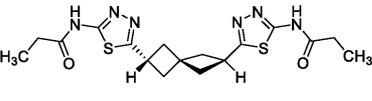
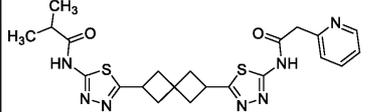
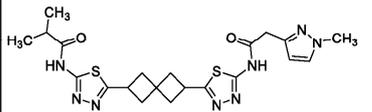
<p><b>110*</b> (Схема F)</p>  <p><i>N</i>-[6-({<i>цис</i>)-3-[5-(циклопропиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	436,2	<p>(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.ч. 8,54 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 1 H), 8,42 (д, <i>J</i> = 8 Гц, 1 H), 7,85 (т, <i>J</i> = 4 Гц, 1 H), 7,63 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 7,37 (т, <i>J</i> = 6 Гц, 1 H), 4,03 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2 H), 3,44 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 3,03 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 2,65 – 2,68 (м, 1 H), 2,49 – 2,61 (м, 1 H), 2,22 – 2,32 (м, 2 H), 1,85 – 1,96 (м, 2 H), 1,5 – 1,62 (м, 2 H), 0,79 – 0,82 (м, 2 H), 0,62 (ш с, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 4,70 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>111</b> (Схема C)</p>  <p>2-(5-метилпиридин-2-ил)-<i>N</i>-[5-({<i>цис</i>-3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	521,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,72 (д, <i>J</i> = 4,83 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,00 (тд, <i>J</i> = 7,68, 1,46 Гц, 1 H), 7,81 (дд, <i>J</i> = 7,76, 1,46 Гц, 1 H), 7,63 (д, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 H), 7,46 – 7,56 (м, 2 H), 4,24 (с, 2 H), 4,28 (с, 2 H), 3,98 (т, <i>J</i> = 8,78 Гц, 1 H), 3,35 (д, <i>J</i> = 7,46 Гц, 1 H), 2,87 – 2,97 (м, 1 H), 2,75 – 2,82 (м, 2 H), 2,74 (с, 3 H), 2,24 – 2,34 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 1,72 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 30% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин. (разделение диастереомера)</p>
<p><b>112</b> (Схема C)</p>  <p>2-(5-метилпиридин-2-ил)-<i>N</i>-[5-({<i>цис</i>-3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метил)циклобутил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	521,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i> = 4,20 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,76 (т, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,57 (д, <i>J</i> = 7,69 Гц, 1 H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,86 Гц, 1 H), 7,24 – 7,30 (м, 2 H), 3,99 (с, 2 H), 3,94 (с, 2 H), 3,74 (м, <i>J</i> = 8,70, 8,70 Гц, 1 H), 3,21 (д, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 H), 2,62 – 2,73 (м, 1 H), 2,55 (кв, <i>J</i> = 8,83 Гц, 2 H), 2,05 (кв, <i>J</i> = 9,91 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 4,03 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 мм колонка 20% MeOH @ 120 бар CO<sub>2</sub>, 4 мл/мин. (разделение диастереомера)</p>
<p><b>113</b> (Схема F)</p>  <p><i>N</i>-[6-({<i>транс</i>-3-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил)пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	409,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,26 – 11,36 (м, 1 H), 8,48 – 8,54 (м, 1 H), 8,27 – 8,26 (м, 1 H), 7,74 – 7,82 (м, 1 H), 7,54 – 7,65 (м, 2 H), 7,35 – 7,44 (м, 1 H), 7,24 – 7,33 (м, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,75 – 3,84 (м, 1 H), 3,27 – 3,28 (м, 2 H), 3,03 – 3,23 (м, 2 H), 2,67 – 2,83 (м, 1 H), 2,23 – 2,37 (м, 5 H), 1,25 (т, <i>J</i> = 6,80 Гц, 4 H).</p>	<p>Один диастереомер</p>
<p><b>114</b> (Схема A)</p>  <p><i>N</i>-[5-({<i>цис</i>-3-[(6-(ацетиламино)пиридазин-3-ил]метил}циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	409,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,02 (с, 1 H), 8,50 (д, <i>J</i> = 4,02 Гц, 1 H), 8,21 (д, <i>J</i> = 9,03 Гц, 1 H), 7,78 (тд, <i>J</i> = 7,59, 1,88 Гц, 1 H), 7,55 (д, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,78 Гц, 1 H), 7,30 (дд, <i>J</i> = 7,03, 5,27 Гц, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 3,73 (т, <i>J</i> = 8,41 Гц, 1 H), 2,99 (д, <i>J</i> = 7,53 Гц, 2 H), 2,65 – 2,78 (м, 1 H), 2,32 – 2,36 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,01 – 2,21 (м, 5 H).</p>	<p>Один диастереомер</p>

<p><b>115</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-[6-(<i>транс</i>-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклобутил}метил пиридазин-3-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	423,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,03 (с, 1 H), 8,49 (д, <i>J</i> = 4,02 Гц, 1 H), 8,22 (д, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 7,78 (тд, <i>J</i> = 7,65, 1,76 Гц, 1 H), 7,58 (д, <i>J</i> = 9,03 Гц, 1 H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,78 Гц, 1 H), 7,29 (дд, <i>J</i> = 6,90, 5,24 Гц, 1 H), 3,90 – 4,04 (м, 3 H), 3,21 (д, <i>J</i> = 7,78 Гц, 2 H), 2,77 – 2,89 (м, 1 H), 2,65 – 2,72 (м, 1 H), 2,23 – 2,43 (м, 5 H).</p>	Один диастереомер
<p><b>116*</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>цис</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-карбоксамида</p>	501,0	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,75 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1 H), 8,70 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 H), 8,57 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1 H), 8,28 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 7,96 – 8,01 (м, 2 H), 7,53 – 7,64 (м, 4 H), 4,29 (с, 2 H), 3,57 – 3,61 (м, 1 H), 3,07 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,42 – 2,56 (м, 1 H), 2,39 – 2,41 (м, 1 H), 2,25 – 2,27 (м, 1 H), 1,95 – 2,05 (м, 2 H), 1,71 – 1,73 (м, 1 H), 1,61 – 1,63 (м, 1 H).</p>	Rt(Пик 2) = 2,50 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 мм колонка 5 - 40% MeOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>117*</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>цис</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-карбоксамида</p>	501,0	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,75 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1 H), 8,70 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 8,55 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1 H), 8,28 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,96 – 8,00 (м, 2 H), 7,56 – 7,61 (м, 2 H), 7,49 – 7,52 (м, 2 H), 4,26 (с, 2 H), 3,56 – 3,61 (м, 1 H), 3,06 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,55 – 2,57 (м, 1 H), 2,40 – 2,42 (м, 1 H), 2,24 – 2,26 (м, 1 H), 1,94 – 2,04 (м, 2 H), 1,61 – 1,73 (м, 2 H).</p>	Rt(Пик 1) = 2,26 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 мм колонка 5 - 40% MeOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>118</b> (Схема А)</p>  <p>2-фенил-<i>N</i>-{6-[(<i>цис</i>)-3-({5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклобутил)метил]пиридазин-3-ил}ацетамид</p>	431,2	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 9,04 (с, 1 H), 8,39 – 8,42 (м, 1 H), 7,27 – 7,41 (м, 6 H), 5,27 (ш с, 1 H), 3,88 (с, 1 H), 3,56 – 3,61 (м, 1 H), 3,34 – 3,35 (м, 2 H), 3,02 – 3,04 (м, 2 H), 2,72 – 2,76 (м, 1 H), 2,55 – 2,60 (м, 2 H), 1,28 – 1,31 (м, 3 H).</p>	Один диастереомер

<p><b>119</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	<p>474,0 [M+Na]<sup>+</sup></p>	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,62 (с, 1 H), 8,31 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,61 – 7,63 (м, 1 H), 7,24 – 7,26 (м, 5 H), 3,90 (с, 2 H), 3,46 – 3,51 (м, 1 H), 2,95 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,61 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,24 – 2,60 (м, 4 H), 1,89 – 2,01 (м, 2 H), 1,58 – 1,61 (м, 1 H), 1,21 – 1,29 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 H).</p>	<p>Rt = 4,23 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 150 мм колонка 5 - 40% EtOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>120</b> (Схема А)</p>  <p>2-метил-<i>N</i>-{5-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	<p>465,9</p>	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,67 (с, 1 H), 8,36 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,67 – 7,69 (м, 1 H), 7,24 – 7,26 (м, 5 H), 3,95 (с, 2 H), 3,49 – 3,52 (м, 1 H), 2,89 – 3,01 (м, 3 H), 2,29 – 2,55 (м, 4 H), 1,92 – 1,94 (м, 2 H), 1,58 – 1,61 (м, 1 H), 1,27 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 6 H).</p>	<p>Rt = 3,92 минут Chiralpak AS-H 4,6 x 150 мм колонка 5 - 40% EtOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>121*</b> (Схема А)</p>  <p>3-метокси-<i>N</i>-{5-[(<i>транс</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	<p>482,2</p>	<p>(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 10,90 (ш с, 1 H), 10,52 (ш с, 1 H), 8,69 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 H), 8,38 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,69 – 7,73 (м, 1 H), 7,29 – 7,31 (м, 3 H), 3,95 (с, 2H), 3,73 – 3,76 (м, 2 H), 3,51 – 3,54 (м, 1 H), 3,46 (с, 3 H), 3,02 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,79 – 2,82 (м, 2 H), 2,51 – 2,53 (м, 1 H), 2,36 – 2,39 (м, 1 H), 2,21 – 2,24 (м, 1 H), 1,94 – 1,99 (м, 2 H), 1,63 – 1,66 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 1,08 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 50 мм колонка 60% ПС w. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>122*</b> (Схема А)</p>  <p>3-метокси-<i>N</i>-{5-[(<i>цис</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пропанамид</p>	<p>482,2</p>	<p>(400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 8,54 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,85 – 7,87 (м, 1 H), 7,63 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1 H), 7,49 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 7,35 – 7,38 (м, 1 H), 3,74 – 3,77 (м, 2 H), 3,55 – 3,57 (м, 1 H), 3,37 (с, 3 H), 3,05 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,74 – 2,77 (м, 2 H), 2,55 – 2,57 (м, 2 H), 2,25 – 2,31 (м, 2 H), 1,96 – 1,98 (м, 2 H), 1,64 – 1,67 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 0,68 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 50 мм колонка 60% ПС w. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 3 мл/мин.</p>
<p><b>123</b> (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{5-[(<i>транс</i>)-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	<p>523,2 [M+Na]<sup>+</sup></p>	<p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,33 (с, 1 H), 8,50 (т, <i>J</i> = 5,40 Гц, 2 H), 8,22 (д, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 7,77 (тд, <i>J</i> = 7,78, 1,76 Гц, 2 H), 7,63 (д, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 7,41 (д, <i>J</i> = 7,78 Гц, 2 H), 7,25 – 7,33 (м, 2 H), 4,00 (с, 4 H), 3,86 (с, 1 H), 3,27 (д, <i>J</i> = 7,78 Гц, 2 H), 2,68 (д, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 2,41 – 2,48 (м, 2 H), 2,26 – 2,28 (м, 2 H).</p>	<p>Один диастереомер</p>

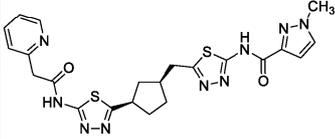
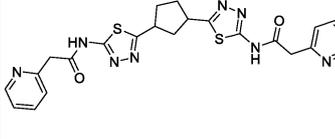
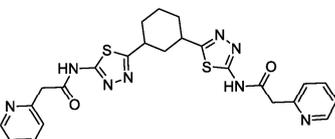
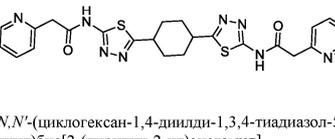
<p><b>124</b> (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-N-{{5-[(транс-3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}циклобутил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	<p>523,2 [M+Na]<sup>+</sup></p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,31 – 11,35 (м, 1 H), 8,47 – 8,53 (м, 2 H), 8,20 – 8,25 (м, 1 H), 7,75 – 7,81 (м, 2 H), 7,62 – 7,67 (м, 1 H), 7,38 – 7,44 (м, 2 H), 7,26 – 7,32 (м, 2 H), 3,97 – 4,02 (м, 4 H), 3,60 – 3,67 (м, 1 H), 3,41 – 3,44 (м, 1 H), 3,21 – 3,26 (м, 2 H), 2,65 – 2,70 (м, 2 H), 2,32 – 2,36 (м, 1 H), 2,03 – 2,21 (м, 1 H).</p>	<p>Один диастереомер</p>
<p><b>125</b> (Схема А)</p>  <p>2-метил-N-{{6-[(транс-3-{6-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)циклобутил]пиридазин-3-ил}пропанамид</p>	<p>474,0 [M+Na]<sup>+</sup></p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 10,96 – 11,02 (м, 1 H), 8,47 – 8,54 (м, 1 H), 8,22 – 8,30 (м, 1 H), 7,73 – 7,82 (м, 1 H), 7,59 – 7,67 (м, 1 H), 7,38 – 7,45 (м, 1 H), 7,26 – 7,33 (м, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 3,83 – 3,90 (м, 1 H), 3,23 – 3,30 (м, 3 H), 2,77 – 2,85 (м, 1 H), 2,64 – 2,72 (м, 1 H), 2,40 – 2,45 (м, 2 H), 2,32 – 2,37 (м, 1 H), 2,27 – 2,28 (м, 1 H), 1,21 (д, <i>J</i> = 6,78 Гц, 6 H).</p>	<p>Один диастереомер</p>
<p><b>126*</b> (Схема А)</p>  <p>2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-N-{{5-[(транс-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	<p>518,2</p>	<p>(400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 8,54 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 8,39 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 8,25 – 8,26 (м, 1 H), 7,85 – 7,87 (м, 1 H), 7,62 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,48 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,35 – 7,38 (м, 1 H), 6,26 (с, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,84 (с, 2 H), 3,54 – 3,58 (м, 1 H), 3,40 – 3,41 (м, 2 H), 3,03 – 3,05 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,54 – 2,56 (м, 1 H), 2,32 – 2,53 (м, 1 H), 2,22 – 2,26 (м, 1 H), 1,95 – 1,97 (м, 2 H), 1,60 – 1,66 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 2) = 5,91 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 2,4 мл/мин.</p>
<p><b>127*</b> (Схема А)</p>  <p>2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-N-{{5-[(транс-3-({6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил}метил)циклопентил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	<p>518,2</p>	<p>(400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) δ м.ч. 8,54 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 8,39 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 8,25 – 8,26 (м, 1 H), 7,85 – 7,87 (м, 1 H), 7,62 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,48 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,35 – 7,38 (м, 1 H), 6,26 (с, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,84 (с, 2 H), 3,54 – 3,58 (м, 1 H), 3,40 – 3,41 (м, 2 H), 3,03 – 3,05 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,54 – 2,56 (м, 1 H), 2,32 – 2,53 (м, 1 H), 2,22 – 2,26 (м, 1 H), 1,95 – 1,97 (м, 2 H), 1,60 – 1,66 (м, 2 H).</p>	<p>Rt(Пик 1) = 4,98 минут Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO<sub>2</sub>, 2,4 мл/мин.</p>

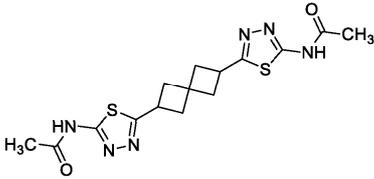
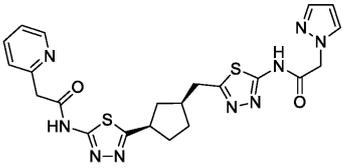
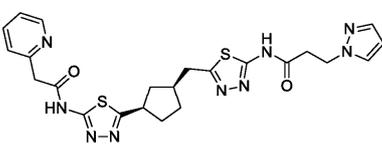
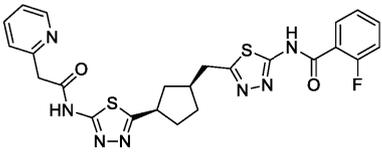
<p><b>128*</b> (Схема А)</p>  <p>2-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-<i>N</i>-{5-[(<i>rac</i>)-3-(6-[(пиридин-2-илацетил)амино]пиридазин-3-ил)метил]циклопентил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид</p>	518,0	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 10,98 (с, 1 H), 8,67 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1 H), 8,37 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,68 – 7,72 (м, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,24 – 7,31 (м, 4 H), 6,83 (с, 1 H), 3,98 (с, 2 H), 3,79 (с, 2 H), 3,69 (с, 3 H), 3,48 v 3,50 (м, 1 H), 2,99 – 3,00 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,53 – 2,55 (м, 1 H), 2,33 – 2,36 (м, 1 H), 2,28 (м, 1 H), 1,88 – 1,96 (м, 2 H), 1,58 – 1,63 (м, 2 H).	Rt(Пик 1) = 1,65 минут Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 мм колонка 5 - 40% MeOH (мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>129</b> (Схема А)</p>  <p>(<i>rac</i>)-2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{6-[(<i>rac</i>)-3-(5-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил} пиридазин-3-ил}ацетамид</p>	508,2	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,54 – 8,55 (м, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,83 – 7,85 (м, 1 H), 7,61 – 7,63 (м, 1 H), 7,48 – 7,50 (м, 1 H), 7,35 – 7,37 (м, 1 H), 4,39 (с, 1 H), 3,90 (с, 2 H), 3,75 – 3,77 (м, 1 H), 3,55 – 3,56 (м, 1 H), 3,33 – 3,35 (м, 2 H), 3,03 – 3,04 (м, 1 H), 2,70 – 2,72 (м, 1 H), 2,53 – 2,55 (м, 1 H), 2,33 – 2,35 (м, 1 H), 2,22 – 2,25 (м, 1 H), 2,23 – 2,25 (м, 1 H), 1,95 – 1,97 (м, 4 H), 1,63 – 1,68 (м, 3 H).	Рацемический Цис
<p><b>130*</b> (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{6-[(<i>rac</i>)-3-(5-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил} пиридазин-3-ил}ацетамид</p>	508,2	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,54 – 8,55 (м, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,83 – 7,85 (м, 1 H), 7,61 – 7,63 (м, 1 H), 7,48 – 7,50 (м, 1 H), 7,35 – 7,37 (м, 1 H), 4,39 (с, 1 H), 3,90 (с, 2 H), 3,75 – 3,77 (м, 1 H), 3,55 – 3,56 (м, 1 H), 3,33 – 3,35 (м, 2 H), 3,03 – 3,04 (м, 1 H), 2,70 – 2,72 (м, 1 H), 2,53 – 2,55 (м, 1 H), 2,33 – 2,35 (м, 1 H), 2,22 – 2,25 (м, 1 H), 2,23 – 2,25 (м, 1 H), 1,95 – 1,97 (м, 4 H), 1,63 – 1,68 (м, 3 H).	Rt(Пик 2) = 1,29 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 50 мм колонка 60% ИПС мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.
<p><b>131*</b> (Схема А)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-{6-[(<i>rac</i>)-3-(5-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илацетил]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил} пиридазин-3-ил}ацетамид</p>	508,2	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,54 – 8,55 (м, 1 H), 8,40 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,83 – 7,85 (м, 1 H), 7,61 – 7,63 (м, 1 H), 7,48 – 7,50 (м, 1 H), 7,35 – 7,37 (м, 1 H), 4,39 (с, 1 H), 3,90 (с, 2 H), 3,75 – 3,77 (м, 1 H), 3,55 – 3,56 (м, 1 H), 3,33 – 3,35 (м, 2 H), 3,03 – 3,04 (м, 1 H), 2,70 – 2,72 (м, 1 H), 2,53 – 2,55 (м, 1 H), 2,33 – 2,35 (м, 1 H), 2,22 – 2,25 (м, 1 H), 2,23 – 2,25 (м, 1 H), 1,95 – 1,97 (м, 4 H), 1,63 – 1,68 (м, 3 H).	Rt(Пик 1) = 0,91 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 50 мм колонка 60% ИПС мас. 0,05% ДЭА) @ 100 бар CO <sub>2</sub> , 3 мл/мин.

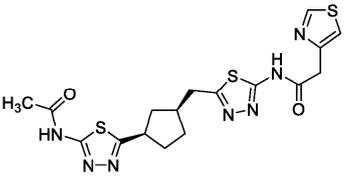
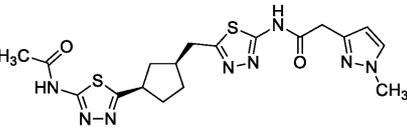
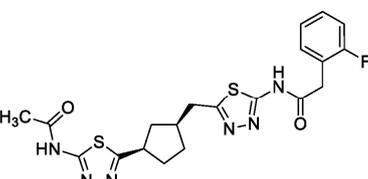
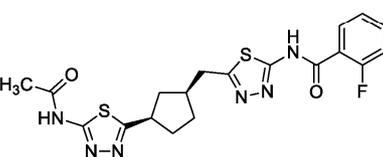
<p><b>132</b> (Схема А)</p>  <p><i>N</i>-[6-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(2-фенилацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил]метилпиридазин-3-ил]-2-фенилацетамид</p>	445,0	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 12,35 (ш с, 1 H), 11,28 (с, 1 H), 8,22 – 8,29 (м, 1 H), 7,55 – 7,60 (м, 1 H), 7,26 – 7,37 (м, 5 H), 3,96 – 3,98 (м, 1 H), 3,72 – 3,74 (м, 2 H), 3,34 – 3,36 (м, 1 H), 3,20 – 3,22 (м, 1 H), 2,99 – 3,01 (м, 1 H), 2,68 – 2,69 (м, 1 H), 2,27 – 2,38 (м, 3 H), 2,09 – 2,23 (м, 3 H).</p>	Один диастереомер
<p><b>133*</b> (Схема С)</p>  <p>2-(пиридин-2-ил)-<i>N</i>-[5-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(пиридин-2-иламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид</p>	479,2	<p>(700 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 11,41 (ш с, 1 H), 8,48 – 8,49 (м, 1 H), 8,27 – 8,28 (м, 1 H), 7,76 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,74 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1 H), 7,27 – 7,29 (м, 1 H), 7,05 (дд, <i>J</i> = 8,3, 0,8 Гц, 1 H), 6,95 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 3,47 (квин, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,08 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 H), 2,42 (дт, <i>J</i> = 15, 7,5 Гц, 2 H), 2,25 – 2,32 (м, 2 H), 2,09 – 2,26 (м, 2 H), 1,86 – 1,92 (м, 2 H), 1,46 – 1,60 (м, 2 H).</p>	Rt(Пик 1) = 2,38 минут Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм колонка 40% MeOH (мас. 0,2% ДЭА) @ 120 бар CO <sub>2</sub> , 4 мл/мин.
<p><b>134</b> (Схема В)</p>  <p><i>N,N'</i>-спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диилдипропанамид</p>	407,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 3,76 (квин, <i>J</i> = 8,45 Гц, 2 H), 2,63 – 2,69 (м, 2 H), 2,38 – 2,48 (м, 8 H), 2,29 (дд, <i>J</i> = 11,27, 8,78 Гц, 2 H), 1,08 (т, <i>J</i> = 7,46 Гц, 6 H).</p>	Один ( <i>S</i> ) Энантиомер
<p><b>135</b> (Схема D)</p>  <p>2-метил-<i>N</i>-[5-(6-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(2-(пропанамило)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)спиро[3,3]гепт-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид</p>	484,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 8,47 (д, <i>J</i> = 4,39 Гц, 1 H), 7,76 (тд, <i>J</i> = 7,68, 1,61 Гц, 1 H), 7,38 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1 H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 6,88, 5,22 Гц, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,71 – 3,80 (м, 2 H), 2,73 (квин, <i>J</i> = 6,88 Гц, 1 H), 2,62 – 2,68 (м, 2 H), 2,35 – 2,46 (м, 4 H), 2,24 – 2,30 (м, 2 H), 1,09 (д, <i>J</i> = 6,88 Гц, 6 H).</p>	Рацемический
<p><b>136</b> (Схема В)</p>  <p>2-метил-<i>N</i>-[5-(6-(5-((1-метил-1<i>H</i>-пирозол-3-ил)ацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)спиро[3,3]гепт-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропанамид</p>	487,2	<p>(600 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ м.ч. 7,57 (с, 1 H), 6,24 (д, <i>J</i> = 1,90 Гц, 1 H), 3,71 – 3,80 (м, 7 H), 2,74 (дт, <i>J</i> = 13,61, 6,80 Гц, 1 H), 2,63 – 2,68 (м, 2 H), 2,36 – 2,47 (м, 4 H), 2,25 – 2,31 (м, 2 H), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,88 Гц, 6 H).</p>	Рацемический

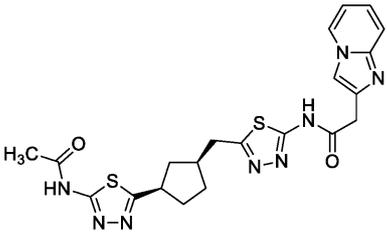
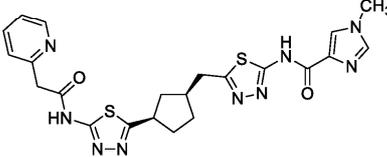
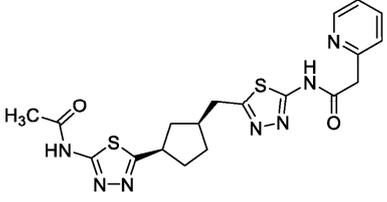
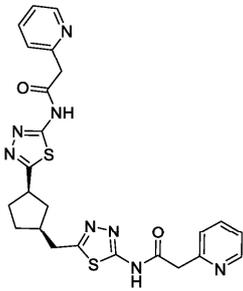
\* Соединения представляют собой один энантиомер; однако абсолютная стереохимия остается неизвестной (стереохимия изображена основываясь на биологической активности соединения с известной абсолютной стереохимией).

\*\* Соединения представляют собой рацематы, содержащие два *цис*-энантиомера.

Номер примера (Схема) структура и название соединения	М.м., которое наблюдает ся	ЖХ- МС Rt (мин.)	Способ
<p>137** (Схема С)</p>  <p>(рац)-1-метил-N-((5-(((1H-имидazol-3-ил)ацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>	510,0	2,435	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм), 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО), от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API- ES положительный.</p>
<p>138*** (Схема В)</p>  <p>N,N'-[циклопентан-1,3-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил]бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид]</p>	507	1,733	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм), 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО), от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API- ES положительный.</p>
<p>139*** (Схема В)</p>  <p>N,N'-[циклогексан-1,3-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил]бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид]</p>	521	1,707	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм), 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,05% NH4OH). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). Исходный 5% В более 0,5 мин. до 100% В после 3,4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API- ES положительный.</p>
<p>140*** (Схема В)</p>  <p>N,N'-[циклогексан-1,4-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил]бис[2-(пиридин-2-ил)ацетамид]</p>	521	1,695	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм), 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,05% NH4OH). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). Исходный 5% В более 0,5 мин. до 100% В после 3,4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API- ES положительный.</p>

<p><b>141***</b> <b>(Схема В)</b></p>  <p><i>N,N'</i>-((спиро[3,3]гептан-2,6-диилди-1,3,4-тиадиазол-5,2-диил)ди)ацетамид</p>	379	1,744	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>142**</b> <b>(Схема С)</b></p>  <p>(рац)-2-(1H-пиразол-1-ил)-N-(5-((1H-3-((пиридин-2-илацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид</p>	510	2,370	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>143**</b> <b>(Схема С)</b></p>  <p>(рац)-3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(5-((1H-3-((пиридин-2-илацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид</p>	524	2,414	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>144**</b> <b>(Схема С)</b></p>  <p>(рац)-2-фтор-N-(5-((1H-3-((пиридин-2-илацетил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопентил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид</p>	524	2,648	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (w 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>

<p><b>145**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1,3-тиазол-4-ил)ацетамид</p>	450	2,514	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (w 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>146**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид</p>	447	2,049	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,05% NH<sub>4</sub>OH). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). Исходный 5% В более 0,5 мин. до 100% В после 3,4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>147**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид</p>	461	2,851	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>148**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((1<i>S</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил}метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-фторбензамид</p>	447	2,090	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,05% NH<sub>4</sub>OH). В : MeCN. 5% В в течение 0,5 мин. до 100% В после 3,4 mins holding at 100% until 4,2 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>

<p><b>149**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((<i>цис</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(имидазо[1,2-<i>а</i>]пиридин-2-ил)ацетамид</p>	469	2,277	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>150**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-1-метил-N-(5-[[<i>цис</i>]-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1H-имидазол-4-карбоксамид</p>	510	2,272	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>151**</b> (Схема С)</p>  <p>(рац)-N-[5-((<i>цис</i>)-3-[5-(ацетиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклопентил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	444	2,071	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (w 0,05% NH<sub>4</sub>OH). В : MeCN. 5% В более 0,5 мин. до 100% В после 3,4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>
<p><b>152**</b> (Схема В)</p>  <p>(рац)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-[[<i>цис</i>]-3-{5-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклопентил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил ацетамид</p>	521	2,293	<p>Xbridge C18 2,2 x 50 мм (5мкм). 40°C. Подвижная фаза А : вода (мас. 0,375% ТФО). В : MeCN (мас. 0,2875% ТФО). от 1 до 5% В более 0,6 мин. до 100% В после 4 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. API-ES положительный.</p>

\*\* Соединения представляют собой рацематы, содержащие два *цис*-энантиомера.

\*\*\* Соединения представляют собой рацематы, или смеси диастереомеров, полученные из коммерческих дикислот.

Анализ общего L-глутамата в лизате раковых клеток.

Линии раковых клеток (BT20, HCT116, SKOV3, HCC70, SUM149, MDA-MB-231 и т.д.) высевали в 96-луночные планшеты и использовали для анализа общего L-глутамата, когда монослой был примерно 80% сплошным. Среду заменяли и свежую среду, содержащую L-глутамин, добавляли в 96-луночные планшеты непосредственно перед инкубированием клеток с исследуемыми соединениями. Исследуемые соединения разбавляли в 100% ДМСО, применяя двукратное или трехкратное серийное разбавление. Небольшие объемы разбавлений исследуемых соединений добавляли в 96-луночные планшеты так, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,5% об./об. в клеточной культуральной среде. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха в течение 2 ч. После 2-часовой инкубации клетки промывали 2 раза водой. После последнего промывания водой 100 мкл 50 мМ Трис-НСl, рН 7,4 и 0,01% Твин-20 добавляли в каждую лунку и планшет замораживали при температуре -80°C. 96-Луночный планшет замораживали и размораживали в общей сложности 3 раза и затем обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин при 4°C на бане для обработки ультразвуком. После обработки ультразвуком 96-луночный планшет центрифугировали в течение 5 мин на 1000 об/мин и 10 мкл супернатанта переносили в 384-луночный планшет для анализа.

Общий L-глутамат (L-глутаминовая кислота) в супернатанте клеточного лизиса определяли с использованием глутаматоксидазы, пероксидазы хрена и реагента Amplex Red (10-ацетил-3,7-дигидроксибензоксазина, Invitrogen # A22177). В этом анализе L-глутамат окисляется глутаматоксидазой с получением  $\alpha$ -кетоглутарата (2-оксопентандикарбоновой кислоты), NH<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (перекись водорода) использовали с помощью пероксидазы хрена (HRP), чтобы окислять реагент Amplex Red до резорфина, представляющего собой флуоресцентную молекулу. Когда резорфин возбуждается светом с длиной волны 530-560 нм, он излучает свет приблизительно 585 нм. Для выявления общего L-глутамата в 10 мкл лизата 15 мкл ферментной смеси добавляли в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа. Смесь фермента состояла из 50 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 0,01% Твин-20, 50 мкМ реагента Amplex Red (конечная концентрация), 0,04 ед./мл L-глутаматоксидазы (конечная концентрация) и 0,225 ед./мл HRP (конечная концентрация). 384-Луночный планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем интенсивность флуоресценции каждой лунки измеряли на 585 нм с использованием длины волны возбуждения 530-560 нм в флуориметре для планшетов, таком как LJI Analyst или планшетный ридер Tecan Infinite.

Стандартные кривые были построены для этого анализа с использованием разбавлений стандарта L-глутамата. IC<sub>50</sub> рассчитывали путем построения графика относительных флуоресцентных единиц против логарифма концентрации ингибитора и корректировки данных относительно четырехпараметрического логистического уравнения.

Ссылка: Chapman J. и Zhou M. (1999) Microplate-based fluorometric methods for the enzymatic determination of l-glutamate: application in measuring l-glutamate in food samples. *Analytica Chim. Acta* 402: 47-52.

Результаты анализа для исследуемых соединений приводятся в табл. 3.

Таблица 3

№ Примера	BT20 клетки IC <sub>50</sub> (нМ)
1	0,7
2	1,0
3	6,4
4	21,6
5	104,4
6	Н/О
7	3359,7
8	1,4
9	17,0
10	33,3
11	47,9
12	>50000,0
13	23,8
14	3,2
15	10,6
16	398,7
17	12,2
18	79,7
19	1467,4
20	136,7
21	>6650,5
22	1,4
23	9,9
24	78,9
25	1,0

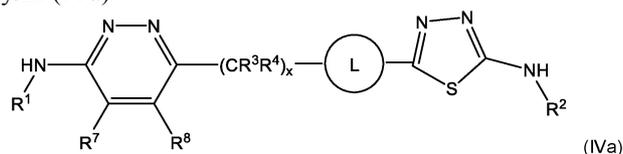
033919

26	1,3
27	241,9
28	3017,2
29	166,6
30	1,9
31	638,9
32	200,9
33	7,0
34	941,5
35	50,7
36	284,0
37	19,4
38	136,0
39	H/O
40	4576,2
41	>40442,6
42	2373,8
43	94,4
44	5,5
45	294,7
46	349,0
47	511,5
48	989,3
49	788,8
50	8749,3
51	64,5
52	29,8
53	6,8
54	1276,4
55	391,2
56	2701,6
57	21,4
58	276,2
59	7758,6
60	274,3
61	1,6
62	38,5
63	109,8
64	71,2
65	1821,0
66	1287,9
67	H/O
68	7,2
69	2,5
70	0,2
71	2,7
72	0,9
73	0,7
74	3,4
75	1,2
76	3,0
77	0,4
78	3,0
79	1,2
80	0,2
81	4,5
82	0,2
83	2,4
84	0,5
85	8,2
86	4,8
87	7,5
88	13,0
89	3,9
90	1,3
91	1,5
92	0,2
93	10,4
94	8,5
95	1,4
96	0,3
97	2,7

98	0,5
99	0,3
100	2,4
101	338,7
102	2,0
103	0,8
104	8,6
105	9,5
106	13,7
107	10,2
108	0,3
109	1,3
110	2,3
111	1,2
112	0,2
113	5,6
114	6,5
115	2,0
116	5,9
117	1,4
118	0,2
119	0,2
120	0,4
121	4,0
122	0,4
123	1,8
124	4,7
125	3,2
126	0,5
127	0,7
128	2,0
129	2,2
130	1,8
131	3,2
132	1,7
133	1,7
134	1,3
135	2,2
136	1,9
137	4,4
138	120,3
139	195,5
140	380,3
141	297,6
142	13,2
143	4,2
144	0,7
145	7,2
146	6,9
147	0,5
148	12,6
149	6,9
150	1,5
151	4,6
152	2,8

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (IVa)



в котором

L представляет собой -(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил)-, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, гидрокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10a</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя R<sup>15</sup> группами;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(O)R<sup>10b</sup> или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными

одной или двумя  $R^{15}$  группами;

$R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^7$  и  $R^8$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген, циано,  $C_1$ - $C_2$ -алкил, гидрокси,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси или  $-N(R^{11})(R^{12})$ , где  $C_1$ - $C_2$ -алкил и  $C_1$ - $C_2$ -алкокси, каждый независимо, необязательно является замещенным галогеном или гидрокси;

$R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_6$ -членный гетероциклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_5$ - $C_{10}$ -членный гетероарил), где  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил,  $C_4$ - $C_6$ -членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и  $C_5$ - $C_{10}$ -членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкилами, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами;

каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, где  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил, каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и метокси; где гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где гетероарильное кольцо не может содержать два смежных атома кислорода или два смежных атома серы;

где гетероциклоалкил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где атом серы может быть окисленным одним или двумя атомами кислорода и где гетероциклоалкильное кольцо не может содержать два смежных атома кислорода или два смежных атома серы;

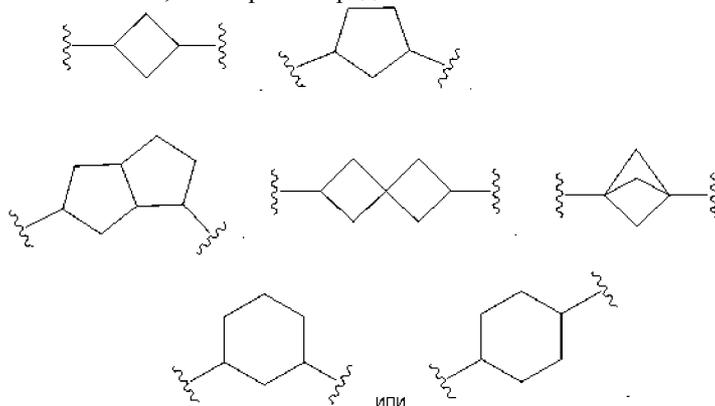
w равен 0, 1, 2 или 3;

x равен 1 и

z равен 0, 1, 2 или 3;

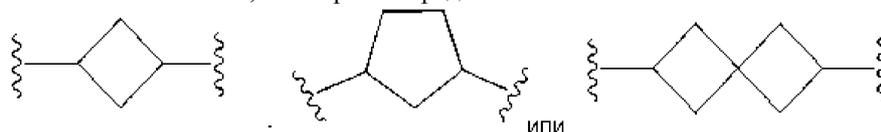
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или соль по п.1, в котором L представляет собой



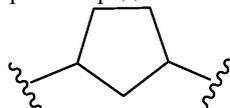
необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, гидрокси и  $C_1$ - $C_4$ -алкокси.

3. Соединение или соль по п.2, в котором L представляет собой



необязательно замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, гидрокси и  $C_1$ - $C_4$ -алкокси.

4. Соединение или соль по п.3, в котором L представляет собой



5. Соединение или соль по какому-либо из пп.2-4, в котором

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$  и  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,

$-C(O)R^{10b}$  или 5-6-членный гетероарил, где  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил являются независимо необязательно замещенными одной или двумя  $R^{15}$  группами; или

$R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

6. Соединение или соль по п.5, в котором  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^{10a}$  и  $R^2$  представляет собой  $-C(O)R^{10b}$ .

7. Соединение или соль по п.6, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -4-6-членный гетероциклоалкил),  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ - $C_{10}$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-10-членный гетероарил), где  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил и 5-10-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним, двумя или тремя галогенами, циано,  $C_1$ - $C_6$ -алкил, гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{11}$  или  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$  группами.

8. Соединение или соль по п.7, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил) и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -( $C_6$ -арил) или  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил), где  $C_6$ -арил и 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одним или двумя галогенами или  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

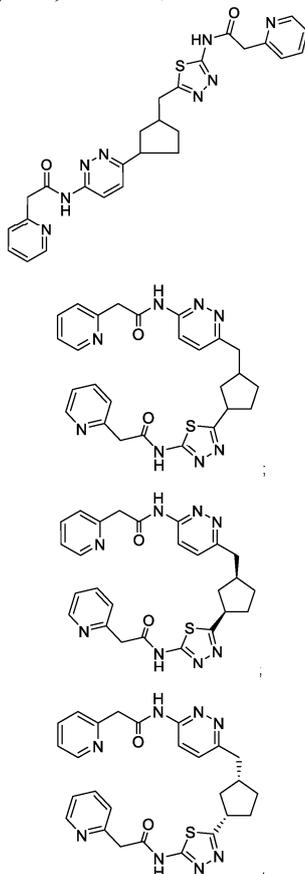
9. Соединение или соль по п.8, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил), и  $R^{10b}$  представляет собой  $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил в  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$ , каждый независимо, необязательно является замещенным одной или двумя  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

10. Соединение или соль по п.9, в котором каждый  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой водород и каждый  $z$  равен 1.

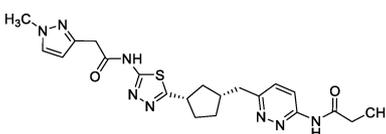
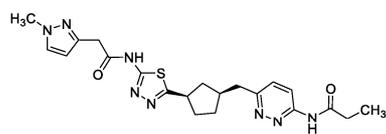
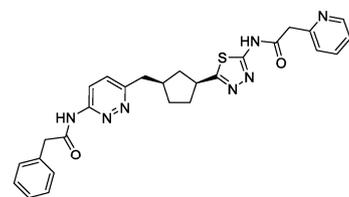
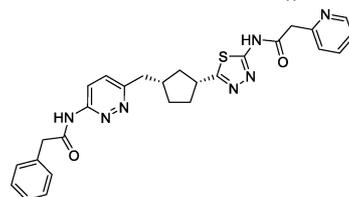
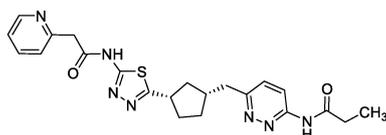
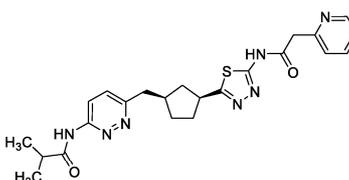
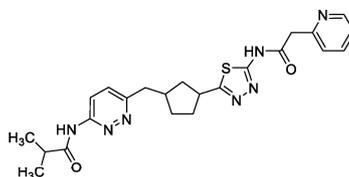
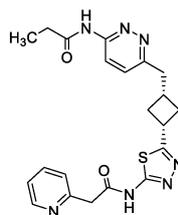
11. Соединение или соль по п.10, в котором  $R^{10a}$  представляет собой  $-CH_2$ -пиридинил и  $R^{10b}$  представляет собой  $-CH_2$ -пиридинил, где каждый пиридинил является необязательно замещенным одной или двумя  $C_1$ - $C_4$ -алкильными группами.

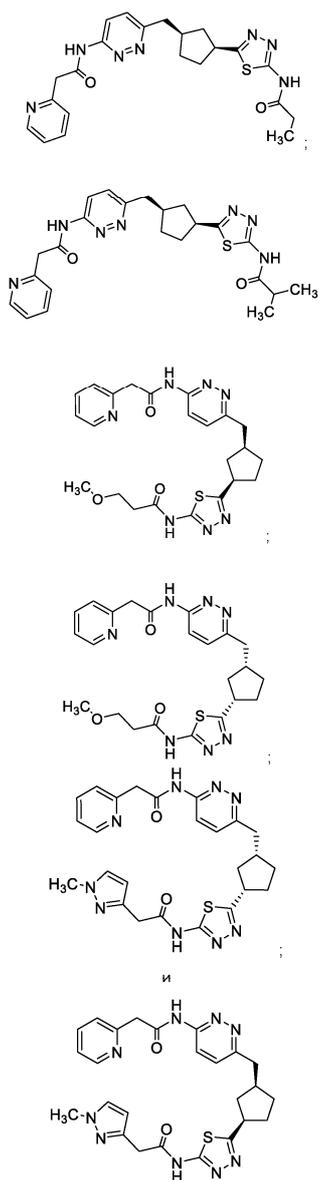
12. Способ лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включающий введение млекопитающему такого количества соединения по какому-либо из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



033919





или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Способ лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включающий введение млекопитающему такого количества соединения по п.13 или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста.