

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034759**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.03.17

(21) Номер заявки  
201791951

(22) Дата подачи заявки  
2016.02.26

(51) Int. Cl. *C07D 277/82* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

(54) **ПРОЛЕКАРСТВА РИЛУЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/127,684

(32) 2015.03.03

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2016/019787

(87) WO 2016/140879 2016.09.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БИОХЭЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Вробел Джей Эдвард, Ритц Аллен Б.,  
Пеллетьер Джеффри Клод, Смит  
Гэрри Роберт, Биан Хайян (US)**

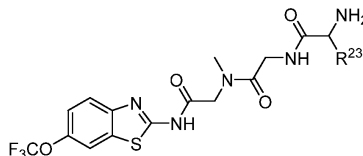
(74) Представитель:  
**Угрюмов В.М., Глухарёва А.О.,  
Гизатуллина Е.М., Карпенко О.Ю.,  
Строкова О.В., Лыу Т.Н., Дементьев  
В.Н. (RU)**

(56) WO-A1-2013138753  
WO-A2-2013192610

MCDONNELL et al., "Riluzole prodrugs for melanoma and ALS: design, synthesis, and in vitro metabolic profiling", *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2012, Vol. 20, No. 18, p. 5642-5648, See abstract; figure 1; and compound 24

PELLETIER et al., "Intramolecular rearrangement of  $\alpha$ -amino acid amide derivatives of 2-aminobenzothiazoles", *Tetrahedron Letters*, [Epub.] 22 May 2014, Vol. 55, No. 30, p. 4193-4195, See abstract; and table 1  
US-B2-8247412

(57) Изобретение относится к пролекарствам рилузола формулы



где значения  $R^{23}$  указаны в формуле изобретения. Пролекарства при введении пациенту расщепляются в плазме с высвобождением рилузола и при этом обладают повышенной устойчивостью к метаболизму в печени и высокой биодоступностью. Раскрыты способы получения указанных соединений. Соединения и фармацевтические композиции, содержащие их, могут быть использованы для лечения злокачественных опухолей, неврологических состояний или состояний ЦНС.

**B1****034759****034759****B1**

### **Ссылка на родственные заявки**

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/127684, поданной 3 марта 2015 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

### **Декларация федерально финансируемого исследования**

Правительство США имеет оплаченную лицензию в этом изобретении и право в ограниченных обстоятельствах требовать от патентообладателя лицензирования других на разумных условиях, как это предусмотрено условиями номеров грантов R43 CA156781-01 и R44 CA156781-02, предоставленных Национальным онкологическим институтом.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

В настоящем изобретении описаны соединения и способы, используемые в качестве пролекарственных средств, пригодных для лечения злокачественных опухолей, включая в себя меланому, посредством высвобождения рилузола.

### **Предшествующий уровень техники изобретения**

Недавно проведенная фаза 0 клинического испытания на людях рилузола (Rilutek™) продемонстрировала значительную эффективность у некоторых пациентов с меланомой через 14 дней лечения. Рилузол, единственное одобренное FDA лекарственное средство для лечения амиотрофического бокового склероза (ALS), показал клинические или рентгенологические признаки опухолевого ответа у четырех из 12 пациентов со стадией III и IV меланомы, злокачественной опухоли с плохим прогнозом и строго ограниченными вариантами лечения.

Применение рилузола (RILUTEK®) при злокачественных опухолях или других заболеваниях значительно ограничено из-за высокого уровня изменчивости метаболизма в печени лекарственного средства, дозозависимых эффектов на печень и отрицательного влияния приема пищи. Утвержденный USPI отмечает, что таблетки рилузола следует принимать по меньшей мере за 1 ч до или через 2 ч после еды, чтобы избежать связанного с пищевыми продуктами снижения биодоступности, которое может препятствовать достижению или поддержанию терапевтических концентраций в крови.

Такие требования к голоданию составляют 6 ч голодания в день при введении два раза в день. Несмотря на одобрение рилузола более 20 лет назад, эти многочисленные клинические ограничения рилузола сохраняются и ограничивают клиническое применение рилузола при других патологических состояниях. Авторы настоящего изобретения описывают в настоящем документе пролекарства рилузола с целью улучшения клинической эффективности основанной на рилузоле терапии, повышения соблюдения пациентами режима и схемы лечения и облегчения страданий людей. Метастатическая меланома характеризуется несколькими вариантами лечения, а текущий терапевтический стандарт лечения предусматривает дакарбазин, который является высокоцитотоксическим лекарственным средством с серьезными побочными эффектами, включая в себя рвоту, головную боль и потерю волос. Лечение дакарбазинном характеризуется средним повышением продолжительности жизни без прогрессирования всего на 1,5 месяца. Рилузол (Рилутек™) представляет собой в целом нетоксичное лекарственное средство и в настоящее время является единственным одобренным FDA способом лечения амиотрофического бокового склероза (болезнь Альцгеймера или Лу Герига).

Недавно авторами настоящего изобретения было показано, что рилузол обладает поразительной противомеланомной активностью в клеточных анализах *in vitro*, у мышей и в фазе 0 клинических испытаниях на людях. В клинике четыре из двенадцати пациентов с меланомой показали значительные клинические или рентгенологические данные об опухолевом ответе стадии III и IV. Эти результаты наряду с умеренным профилем побочных эффектов, который показал рилузол среди пациентов с ALS, свидетельствуют о том, что это лекарственное средство характеризуется значительным потенциалом для применения в качестве улучшенного лечения метастатической меланомы. Однако терапевтическая ценность самого рилузола при ALS и в конечном итоге для меланомы очень ограничена наблюдаемым быстрым пре-системным метаболизмом в печени и исключительно высоким уровнем вариабельности от пациента к пациенту в степени опосредованного Cyp1A2 окислительного метаболизма.

Рилузол также считается клинически значимым при дополнительных патологических состояниях, включая в себя различные состояния центральной нервной системы ("ЦНС") и депрессии/тревоги. К ним относятся, без ограничения, биполярное расстройство, устойчивая к лечению и большая депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальная тревожность, аффективные расстройства, когнитивные расстройства, деменция, тревожное возбуждение, апатия, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность, растормаживание, нарушения обучения, потеря памяти, расстройства личности, биполярные расстройства, синдром Ретта, расстройства пищевого поведения, расстройство поведения, нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, надъядерный паралич, лобно-височная деменция, лобно-височная дегенерация, делирий, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, слабое когнитивное расстройство, вызванное болезнью Альцгеймера, наркомания, тиннитус, умственная отсталость, мышечная атрофия позвоночника, лучевая терапия, рассеянный склероз, хроническая мозжечковая атаксия, наслед-

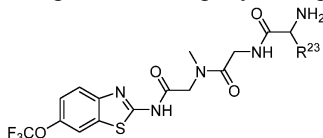
ственная спиноцеребеллярная атаксия, спиноцеребеллярная атаксия, спорадическая атаксия, эпизодическая атаксия, атаксия Фридрейха, мультисистемная атрофия, атаксия, связанная с мишенями-антителами к GAD и онконевральным антигеном, существенный тремор, спондилотическая цервикальная миелопатия, травма спинного мозга, наследственная мозжечковая атаксия, синдром Туретта, расстройство аутистического спектра, шизофрения, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви и болезнь Хантингтона. Однако у рилузола могут быть проблемы с метаболизмом в печени. Пролекарства рилузола обеспечат более предсказуемые фармакокинетические свойства и метаболические профили для исходного соединения, приводя к улучшению терапевтического эффекта в каждом из вышеуказанных патологических состояний. Рилузол был одобрен на 25 лет без решения фармакокинетических и метаболических ограничений лекарственного средства. Сущностная характеристика самого лекарственного средства не следует из противопоставленного сублингвального введения рилузола. Рилузол характеризуется очень низкой растворимостью в воде, плохими вкусовыми качествами, зависящей от pH химической стабильностью и интенсивным и постоянным онемением или ощущением жжения во всей полости рта. Техники, направленные на снижение этих нежелательных эффектов, такие как применение хелатирующих средств, будут способствовать только пероральному глотанию и абсорбции в желудке, а не к сублингвальной абсорбции.

Было также продемонстрировано, что рилузол является клинически значимым при генерализованном тревожном расстройстве (GAD) и применим для ослабления высвобождения пресинаптического глутамата. Рилузол также применим для нормализации, усиления или потенцирования поглощения глутамата глией (Cotic et al., US 8779779).

Существует назревшая потребность в новых способах лечения меланомы, которые одновременно являются модифицирующими течение заболевания и эффективны при лечении пациентов, которые не поддаются лечению. Настоящее изобретение направлено на необходимость идентификации новых способов лечения меланомы путем идентификации новых пролекарств рилузола, которые обладают повышенной устойчивостью к метаболизму в печени и доставляются в системную циркуляцию пероральным путем. Настоящее изобретение также может лечить или предотвращать различные неврологические состояния или состояния ЦНС, а также состояния депрессии/тревоги. Пролекарства рилузола расщепляются для высвобождения рилузола в плазме посредством ферментативного или общего биофизического процесса высвобождения.

#### Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к производным рилузола формулы



включая его энантимеры и фармацевтически приемлемые соли,

где  $R^{23}$  выбран из группы, состоящей из H,  $CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$  и  $CH_2Ph$ .

Соединения могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или состояний, связанных со злокачественной опухолью, особенно меланомой. Указанные способы предусматривают введение субъекту эффективного количества соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением, возможно, в сочетании со вспомогательным веществом и/или противоопухолевым средством.

Злокачественные опухоли, которые могут подвергаться лечению или предотвращению путем введения субъекту эффективного количества соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, аномера, энантиомера или гидрата, возможно со вспомогательным веществом и/или противоопухолевым средством, включая в себя злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль легких, злокачественную опухоль почек, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль головного мозга, включая в себя глиому и глиобластому, и лейкоз. Настоящее изобретение также относится к композиции подъязычного или замедленного высвобождения, которая может содержать эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, аномеров, энантимеров, гидратов или пролекарств для лечения злокачественных опухолей в сочетании с иммунотерапией (в том числе по отдельности или в комбинации с вакцинами, анти-PD1, анти-PDL1, анти-CTLA4 или другой иммунотерапией или мишенями ингибиторов контрольных точек, включая в себя CTLA4, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, Ig, иммуноглобулин, LAG3, ген 3 активации лимфоцитов, mAb, моноклональные антитела, PD1, белок 1 запрограммированной клеточной гибели, PDL, лиганд PD1, TIM3, белок 3 Т-клеточной мембраны, CD40L, A2aR, рецептор A2a аденозина, B7RP1, связанный с B7 белок 1, BTLA, аттенуатор В и Т лимфоцитов, GAL9, галектин 9, HVEM, посредник входа герпесвируса, ICOS, индуцируемый Т-клеточный костимулятор, IL, интерлейкин, KIR, киллерный иммуноглобулиноподобный ре-

цептор, LAG3, ген 3 активации лимфоцитов, PD1, белок 1 запрограммированной клеточной гибели, PDL, лиганд PD1; TGF $\beta$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; TIM3, T-клеточный мембранный белок 3; CD27).

Соединения могут быть использованы для лечения или профилактики различных неврологических состояний или состояний ЦНС, а также состояний депрессии/тревоги, в которых рилузол является клинически значимым, включая в себя, без ограничения, биполярное расстройство, устойчивую к лечению и большую депрессию, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальную тревожность, аффективные расстройства, когнитивные расстройства, деменцию, тревожное возбуждение, апатию, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность, растормаживание, нарушения обучения, потерю памяти, расстройства личности, биполярные расстройства, синдром Ретта, расстройства питания, расстройство поведения, нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, слабое когнитивное расстройство, слабое когнитивное расстройство, вызванное болезнью Альцгеймера, наркоманию, тиннитус, умственную отсталость, обсессивно-компульсивное расстройство, мышечную атрофию позвоночника, лучевую терапию, рассеянный склероз, хроническую мозжечковую атаксию, наследственную спинocerebellарную атаксию, спинocerebellарную атаксию, спорадическую атаксию, эпизодическую атаксию, атаксию Фридрейха, мультисистемную атрофию, атаксию, связанную с мишенями-антителами к GAD и онконевральным антигеном, существенный тремор, спондилитическую цервикальную миелопатию, травму спинного мозга, наследственную мозжечковую атаксию, синдром Туретта, расстройство аутистического спектра, шизофрению, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию с тельцами Леви и болезнь Хантингтона, причем указанный способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением, возможно со вспомогательным веществом или другим лекарственным средством ЦНС, таким как ингибитор обратного захвата серотонина (SRI).

Соединения могут быть использованы для повышения активности ингибитора обратного захвата серотонина (SRI) у нуждающегося в этом индивидуума. Способы предусматривают совместное введение индивидууму эффективного количества соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением и SRI.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор обратного захвата серотонина может представлять собой циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, тразодон, венлафаксин, мirtазепин, кломипрамин или комбинации с другими психотропными лекарственными средствами, включая в себя антипсихотическое средство, противосудорожное средство, трициклический антидепрессант, ингибитор моноаминоксиоксидазы, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, селективный ингибитор обратного захвата серотонин-норепинеффрина, ингибитор обратного захвата норадреналина-дофамина, ингибитор обратного захвата антагониста серотонина-2, бензодиазепин, стимулирующее бодрствование средство, противоманиакальное средство или комбинацию одного или нескольких из вышеизложенного.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения пролекарств рилузола по настоящему изобретению.

Эти и другие объекты, признаки и преимущества станут очевидными для специалистов в настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Все проценты, отношения и пропорции в настоящем документе приведены по массе, если не указано иное. Все температуры представлены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), если не указано иное. Все указанные документы относятся к соответствующей части, включенной в настоящий документ посредством ссылки; цитирование любого документа не должно толковаться как признание того, что он представляет собой предшествующий уровень техники в отношении настоящего изобретения.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1 - кривая зависимости "время-концентрация" для примера 125 и высвобожденного рилузола при внутривенном и пероральном введении;

фиг. 2 - исследование ксенотрансплантата меланомы (C8161) у голых мышей с примером 125 и рилузолом, полученными перорально (RIL=рилзуол);

фиг. 3 - кривые зависимости "время-концентрация" для 2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]ацетамида (пример 204) и высвобожденного рилузола при внутривенном и пероральном введении;

фиг. 4 - исследование ксенотрансплантата меланомы (C8161) у голых мышей с примером 204 и рилузолом, полученными перорально (RIL=рилзуол);

фиг. 5 - РК у голодных мышей-самцов для примера 204 при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг и пероральном введении в дозе 5 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола;

фиг. 6 - РК у яванского макака для примера 204 при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг и пероральном введении в дозе 5 мг/кг. Мониторинг появления рилузола.

### Подробное описание настоящего изобретения

Пролекарства по настоящему изобретению способны лечить и предупреждать злокачественные заболевания, такие как меланома, путем высвобождения рилузола *in vivo*. Пролекарства рилузола обладают повышенной устойчивостью к метаболизму в печени и доставляются в системную циркуляцию путем перорального введения, а затем расщепляются для высвобождения рилузола в плазме посредством ферментативного или общего биофизического процесса высвобождения. Рилузол обладает поразительной активностью против меланомы *in vitro* у мышей и в клинических испытаниях фазы 0 у людей. Пролекарства по настоящему изобретению также способны лечить и предотвращать другие патологические состояния, в которых рилузол является клинически значимым, включая в себя, без ограничения, амиотрофический боковой склероз (ALS), биполярное расстройство, устойчивую к лечению и большую депрессию, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальную тревожность, аффективные расстройства, когнитивные расстройства, деменцию, тревожное возбуждение, апатию, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность, растормаживание, нарушения обучения, потерю памяти, расстройства личности, биполярные расстройства, синдром Ретта, расстройства питания, расстройство поведения, нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, слабое когнитивное расстройство, слабое когнитивное расстройство, вызванное болезнью Альцгеймера, наркоманию, тиннитус, умственную отсталость, обсессивно-компульсивное расстройство, мышечную атрофию позвоночника, лучевую терапию, рассеянный склероз, хроническую мозжечковую атаксию, наследственную спиноцеребеллярную атаксию, спиноцеребеллярную атаксию, спорадическую атаксию, эпизодическую атаксию, атаксию Фридрейха, мультисистемную атрофию, атаксию, связанную с мишенями-антителами к GAD и онконевральный антигеном, существенный тремор, спондилотическую цервикальную миелопатию, травму спинного мозга, наследственную мозжечковую атаксию, синдром Туретта, расстройство аутистического спектра, шизофрению, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию с тельцами Леви и болезнь Хантингтона.

По всему описанию, где композиции описаны как обладающие, включающие в себя или содержащие конкретные соединения или где способы описаны как обладающие, включающие в себя или содержащие конкретные стадии способа, было предусмотрено, что композиции по настоящему изобретению также в основном состоят из или состоят из перечисленных компонентов, и что способы по настоящему изобретению также в основном состоят из или состоят из перечисленных стадий способа.

В настоящей заявке, если указанный элемент или компонент включен в и/или выбран из перечня перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть одним из перечисленных элементов или компонентов и может быть выбран из группы, состоящей из двух или нескольких перечисленных элементов или компонентов.

Применение в описании форм единственного числа включает в себя множественное число (и наоборот), если конкретно не указано иное. Кроме того, при применении термина "приблизительно" до количественного значения настоящее изобретение также включает в себя это конкретное количественное значение, если конкретно не указано иное.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения при условии, что настоящее изобретение остается выполняемым. Более того, две или несколько стадий действий могут быть проведены одновременно.

Для целей настоящего изобретения термины "соединение", "аналог" и "химическое соединение" одинаково хорошо подходят для описанного в настоящем документе пролекарственного средства, включая в себя все энантиомерные формы, диастереомерные формы, соли и тому подобное, а также термины "соединение", "аналог" и "химическое соединение" используются взаимозаменяемо в настоящем описании.

Описанные в настоящем документе соединения могут содержать асимметричный атом (также называемый хиральным центром), а некоторые из соединений могут содержать один или несколько асимметричных атомов или центров, что, таким образом, может приводить к образованию оптических изомеров (энантиомеров) и диастереомеров. Настоящее изобретение и раскрытые в настоящем документе соединения включают в себя такие энантиомеры и диастереомеры, а также рацемические и расщепленные, энантиомерно чистые R- и S-стереоизомеры, а также другие смеси стереоизомеров R и S и их фармацевтически приемлемые соли. Оптические изомеры могут быть получены в чистом виде посредством стандартных процедур, известных специалистам в настоящей области техники, которые включают в себя, без ограничения, образование диастереомерной соли, кинетическое оптическое расщепление и асимметричный синтез. Настоящее изобретение также охватывает цис- и транс-изомеры соединений, содержащих алкенильные фрагменты (например, алкены и имины). Также понятно, что настоящее изобретение охватывает все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистом виде стандартными способами разделения, известными специалистам в настоящей области техники, и включают в себя, без ограничения, колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению, которые могут со-

держат кислотный фрагмент, могут быть получены с использованием органических и неорганических оснований. Рассматриваются как моно-, так и полианионные соли в зависимости от количества гидроксильных групп, доступных для депротонирования. Подходящие соли, образованные с основаниями, включают в себя соли металлов, такие как соли щелочных или щелочно-земельных металлов, например соли натрия, калия или магния; аммиачные соли и соли органических аминов, такие как соли, образованные морфолином, тиоморфолином, пиперидином, пирролидином, моно-, ди- или три(низший алкил)амин (например, этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин) или моно-, ди- или тригидрокси(низший алкил)амин (например, моно-, ди- или триэтаноламин). Конкретные неорганические примеры неорганических оснований включают в себя  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Также могут образовываться внутренние соли. Аналогично, когда раскрытое в настоящем документе соединение содержит основной фрагмент, соли могут быть образованы с использованием органических и неорганических кислот. Например, соли могут быть образованы из следующих кислот: уксусной, пропионовой, молочной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, винной, янтарной, дихлоруксусной, этенсульфоновой, муравьиной, fumarовой, глюконовой, глутаминовой, гиппуриновой, бромистоводородной, соляной, молочной, малеиновой, яблочной, малоновой, миндальной, метансульфоновой, муциновой, нафталинсульфоновой, азотной, щавелевой, палмовой, пантотеновой, фосфорной, фталевой, пропионовой, янтарной, серной, винной, толуолсульфоновой и камфорсульфоновой, а также других известных фармацевтически приемлемых кислот.

Когда любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или в любой формуле, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае (например, в  $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ , каждый  $\text{R}^{13}$  может быть таким же или отличным от другого). Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый в настоящем документе термин "психоневрологическое расстройство" представляет собой психическое или неврологическое расстройство, которое связано с нервной системой. Например, психоневрологическое расстройство может включать в себя тревожные расстройства, аффективные расстройства, нейродегенеративные расстройства, нарушения нервно-психического развития, аутизм, общее расстройство развития, болевые расстройства, невропатические боли, ALS, когнитивные расстройства, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, шизофрению, делирий, болезнь Альцгеймера, депрессию, манию, нарушения дефицита внимания, наркоманию, деменцию, тревожное возбуждение, апатию, беспокойство, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность и расторможенность, нарушения обучения, потерю памяти, деменцию, расстройства личности, биполярные расстройства, биполярную депрессию, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивные расстройства, трихотилломанию, расстройства пищевого поведения и тому подобное. Более конкретно, психоневрологические расстройства включают в себя те, которые перечислены в Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств (Американская психиатрическая ассоциация, 5-е изд.): нарушения нервно-психического развития, интеллектуальные нарушения, интеллектуальное нарушение (нарушение интеллектуального развития), глобальная задержка развития, неспецифическое интеллектуальное нарушение (нарушение интеллектуального развития), коммуникативные расстройства, расстройство речи, неспособность различать звуки речи, нарушение беглой речи в детском возрасте (заикание), социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство, неспецифическое коммуникативное расстройство, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), неспецифический синдром дефицита внимания с гиперактивностью, специфическое расстройство обучения, двигательные расстройства, диспраксия, стереотипное двигательное расстройство, тиковые расстройства, расстройство Туретта, стойкое (хроническое) двигательное или вокальное тиковое расстройство, временное тиковое расстройство, другое специфическое тиковое расстройство, неспецифическое тиковое расстройство, другие нарушения нервно-психического развития, неспецифическое нарушение нервно-психического развития, шизофренический спектр и другие психотические расстройства, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, шизофреноподобное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, основное депрессивное или маниакальное аффективное расстройство, сопровождающееся первичными симптомами шизофрении, индуцированное веществами/лекарственными средствами психотическое расстройство, психотическое расстройство из-за другого медицинского показания, кататония, другой специфический шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, неспецифический шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, биполярные и связанные с ними расстройства, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства, связанные с травмой и стрессами расстройства, реактивное расстройство привязанностей, другое заболевание, связанное с травмой и стрессовым расстройством, расстройство расторможенной социальной функции, посттравматическое стрессорное расстройство, острое стрессовое расстройство, нарушение адаптации, другое специфическое связанное с травмой или стрессом расстройство, неспецифическое связанное с травмой или стрессом расстройство, диссоциативные расстройства,

диссоциативное расстройство идентичности, диссоциативная амнезия, синдром деперсонализации/дереализации, проявляющиеся соматическими симптомами расстройства, энкопрез, другие расстройства экскреции, расстройство поведения, расстройство самоконтроля и поведения в DSM-5, оппозиционно-вызывающее расстройство, синдром эпизодического нарушения контроля, кондуктивное расстройство, другое специфическое расстройство поведения, кондуктивное расстройство, неспецифическое расстройство поведения и кондуктивное расстройство, связанные с веществами и наркоманией расстройства, связанные с веществами расстройства, связанные с алкоголем расстройства, астроцитомы, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, злокачественная опухоль кожи (немеланома), злокачественная опухоль желчного протока, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль кости, семейство сарком Юинга, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, гликома головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли, опухоли зародышевых клеток, краниофарингиома, эпендимомы, злокачественная опухоль молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркита, неходжкинская лимфома, карциноидная опухоль, гастроинтестинальная карцинома, опухоли сердца, первичная лимфома, злокачественная опухоль шейки матки, холангиокарцинома, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные новообразования, злокачественная опухоль толстой кишки, злокачественная опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, грибковые мукозы и синдром Сезари, протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, злокачественная опухоль эндометрия, эпендимомы, злокачественная опухоль пищевода, эстеионейробластома, опухоль внечерепных зародышевых клеток, экстракраниальная эмбрионально-клеточная опухоль, злокачественную опухоль глаз, внутриглазную меланому, ретинобластому, злокачественная опухоль фаллопиевой трубы, фиброзная гистиоцитома кости, злокачественные новообразования и остеосаркома, злокачественная опухоль желчного пузыря, злокачественная опухоль желудка, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенная опухоль, опухоль яичника, опухоль яичка, гестационная трофобластическая болезнь, глиома, лейкоз ворсистых клеток, злокачественная опухоль головы и шеи, гепатоцеллюлярная злокачественная опухоль (печени), гистиоцитоз, клеток Лангерганса, лимфома Ходжкина, гипофарингиальная злокачественная опухоль, опухоли островковых клеток, панкреатические нейроэндокринные опухоли, саркома капюши, почки, почечных клеток, опухоль Вильмса, гистиоцитоз клеток Лангерганса, злокачественная опухоль гортани, лейкоз, острый лимфобластный (ALL), острый миелоидный (AML), хронический лимфоцитарный (ХЛЛ), хронический миелоидный (ХМЛ), злокачественная опухоль ворсистых клеток, губ и полости рта, злокачественная опухоль печени (первичный), злокачественная опухоль легких, немелкоклеточная, мелкоклеточная, лимфома, Ходжкина, неходжкинская, макроглобулинемия, Вальденстрем, злокачественная опухоль молочной железы, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шейки матки с окклюзионным первичным, срединная карцинома, включающая ген NUT, злокачественная опухоль рта, множественные эндокринные неоплазийные синдромы, множественная миелома/плазмноклеточная опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные новообразования, миелоидный лейкоз, хронический (ХМЛ), миелоидный лейкоз, острая (AML) миелома, множественные, миелолиферативные новообразования, злокачественная опухоль носовой полости и параназального синуса, злокачественная опухоль носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, злокачественная опухоль полости рта, злокачественная опухоль губ и ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная остеогистиоцитоксантома, злокачественная опухоль яичников, пограничная опухоль яичника, злокачественная опухоль поджелудочной железы, панкреатические нейроэндокринные опухоли (опухоли островковых клеток), папилломатоз, параганглиома, параназальный синус и злокачественная опухоль носовой полости, злокачественная опухоль паращитовидной железы, злокачественная опухоль полового члена, злокачественная опухоль гортани, феохромоцитомы, опухоль гипофиза, плазмноклеточная опухоль/множественная миелома, плевроролочная бластома, беременность и злокачественная опухоль молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), первичная перитонеальная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль прямой кишки, почечноклеточная злокачественная опухоль, почечной лоханки и уретры, переходноклеточная злокачественная опухоль, ретинобластома, рабдомиосаркома, злокачественная опухоль слюнных желез, рабдомиосаркома, матки, злокачественная опухоль тонкой кишки, саркома мягкой ткани, плоско-клеточная карцинома, плоскоклеточный рак шеи с окклюзионным первичным, метастатический, злокачественная опухоль желудка, Т-клеточная лимфома, злокачественная опухоль яичек, злокачественная опухоль горла, тимомы и тимическая карцинома, злокачественную опухоль щитовидной железы, переходноклеточная злокачественная опухоль почечной лоханки и уретры, неизвестная первичная, уретры и почечной лоханки, переходноклеточная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль мочеиспускательного канала, злокачественная опухоль матки, эндометрия, саркома матки, злокачественная опухоль влагалища, злокачественная опухоль вульвы, макроглобулинемия Уолденстрема, опухоль Уильмса.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" включает в себя любое лечение состояния

или заболевания у субъекта или, в частности, человека, и может предусматривать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но оно до сих пор у него не диагностировано; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. прекращение его развития; облегчение заболевания или состояния, то есть вызывание регрессии состояния; или (iii) улучшение или ослабление состояний, вызванных заболеванием, то есть симптомов заболевания. "Лечение" может сочетаться с другими стандартными способами лечения или быть самостоятельным.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное" и "эффективная доза" относится к веществу или количеству, которое вызывает желаемую биологическую активность или эффект.

Используемый в настоящем документе термин "пролекарство рилузола" означает соединение, которое расщепляется для высвобождения рилузола в плазме посредством ферментативного или общего биофизического процесса высвобождения.

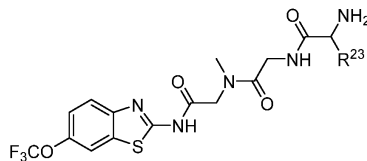
Используемый в настоящем документе термин "пролекарственное средство" означает соединение, которое расщепляется для высвобождения рилузола в плазме посредством ферментативного или общего биофизического процесса высвобождения.

Используемый в настоящем документе термин "противоопухолевое средство" означает соединение, которое применимо для лечения или профилактики злокачественной опухоли, включая в себя, без ограничения, меланому, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль яичек, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль почек, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль мозга и лейкоз.

За исключением случаев, когда они отмечены, термины "субъект" или "пациент" используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и нечеловекообразные приматы, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, крысы и мыши и другие животные. Соответственно используемый в настоящем документе термин "субъект" или "пациент" означает любого пациента-млекопитающего или субъекта-млекопитающего, которому могут быть введены соединения по настоящему изобретению. Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения для идентификации субъектов-пациентов для лечения в соответствии со способами по настоящему изобретению применяются общепринятые способы скрининга для определения факторов риска, связанных с нацеленным или предполагаемым заболеванием или состоянием, или для определения статуса существующего заболевания или состояния у субъекта. Эти способы скрининга включают в себя, например, рутинные клинические исследования субъекта для определения факторов риска, которые могут быть связаны с нацеленным или предполагаемым заболеванием или состоянием. Эти и другие рутинные способы позволяют клиницисту выбирать нуждающихся в терапии пациентов с использованием способов и соединений по настоящему изобретению.

Пролекарственные средства.

Пролекарственными средствами по настоящему изобретению являются N-замещенные аналоги рилузола и они включают в себя все энантиомерные формы и их фармацевтически приемлемые соли формулы



где R<sup>23</sup> выбран из группы, состоящей из H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>Ph.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение, выбранное из группы 2-амино-N- {[метил( {[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил} метил)карбамоил]метил}ацетамид;

(2S)-2-амино-N- {[метил( {[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил} метил)карбамоил]метил}пропанамид;

(2S)-2-амино-N- {[метил( {[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил} метил)карбамоил]метил}-3-фенилпропанамид;

(2S)-2-амино-3-метил-N- {[метил( {[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил} метил)карбамоил]метил}бутанамид;

(2S)-2-амино-4-метил-N- {[метил( {[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил} метил)карбамоил]метил}пентанамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте настоящее изобретение относится к композиции для лечения злокачественной опухоли или неврологических состояний или состояний ЦНС, содержащей эффективное количество по



меньшей мере одного вышеуказанного соединения и по меньшей мере одного вспомогательного средства.

Противоопухолевые дополнительные средства включают в себя без ограничения вемурафениб, ипилимумаб, маситиниб, сорафениб, леналидомид, облимерсен, траметиниб, дабрафениб, RO5185426, велипариб, бозентан, YM155, CNTO 95, CR011-vcMMAE, CY503, леватиниб, авастин, тазидотин, рамцирумаб, IPI-504, тасисулам, KW2871, MPC-6827, RAF265, довитиниб, эверолимус, MEK162, BKM120, нилотиниб, реолисин, 825A, тремелиумаб, PI-88, элескломол, STA9090 и алловектин-7.

В целях настоящего изобретения соединение, изображенное при помощи рацемической формулы, будет обозначать с таким же успехом любой из двух энантиомеров или их смесей, или в случае, если присутствует второй хиральный центр, все диастереомеры.

В целях настоящего изобретения соединение, изображенное при помощи рацемической формулы, будет обозначать с таким же успехом любой из двух энантиомеров или их смесей, или в случае, если присутствует второй хиральный центр, все диастереомеры.

Во всех представленных в настоящем изобретении вариантах осуществления не предусмотрено, что примеры подходящих необязательных заместителей ограничивают объем заявленного изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать любые представленные в настоящем изобретении заместители или комбинации заместителей.

#### Процесс.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с описанными в настоящем документе процедурами из коммерчески доступных исходных материалов, известных в литературе соединений или легко получаемых промежуточных продуктов с использованием стандартных способов и процедур синтеза, известных специалистам в настоящей области техники. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул и трансформаций и манипуляций функциональных групп могут быть легко получены из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в этой области. Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (то есть температуры реакции, времена, мольные отношения реагентов, растворители, давление и т.д.), могут применяться другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в настоящей области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисты в области органического синтеза поймут, что характер и порядок представленных синтетических стадий могут варьировать с целью оптимизации образования описанных в настоящем документе соединений.

Описанные в настоящем документе процессы могут контролироваться в соответствии с любым подходящим способом, известным в настоящей области техники. Например, образование продукта может контролироваться с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматография, такая как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), газовая хроматография (GC), гель-проникающая хроматография (GPC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Получение соединений может включать в себя создание и удаление защитных групп с различных химических групп. Специалист в настоящей области техники может легко определить необходимость создания и удаления защитных групп и выбора подходящих защитных групп. Химия защитных групп может быть найдена, например, в публикации Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Реакции или описанные в настоящем документе способы могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители, как правило, практически не реагируют с реагентами, промежуточными продуктами и/или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, то есть температурах, которые могут варьировать от температуры замораживания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Соединения этих идей могут быть получены способами, известными в области органической химии. Реагенты, используемые при получении соединений этих идей, могут быть коммерчески получены или могут быть получены стандартными способами, описанными в литературе. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способом, проиллюстрированным на общих схемах синтеза:

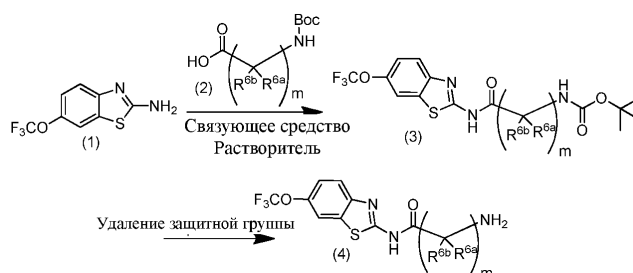
#### **Общие схемы синтеза для получения соединений**

Реагенты, используемые при получении соединений по настоящему изобретению, могут быть получены на коммерческих условиях или могут быть получены посредством стандартных описанных в литературе процедур. В соответствии с настоящим изобретением соединения в роде могут быть получены

посредством одной из следующих реакционных схем.

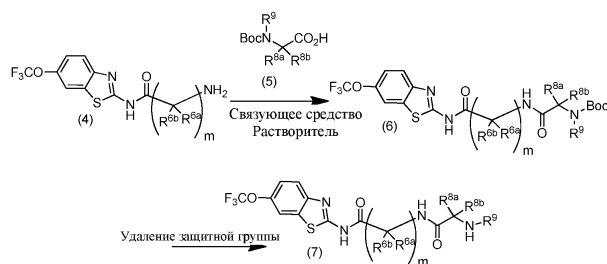
Соединения могут быть получены в соответствии со способом, описанным в схемах 1-21.

Схема 1



Рилузол (1), известное соединение, подвергают взаимодействию с соединением формулы (2), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как *N,N*-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (3). Соединение формулы (3) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (4).

Схема 2



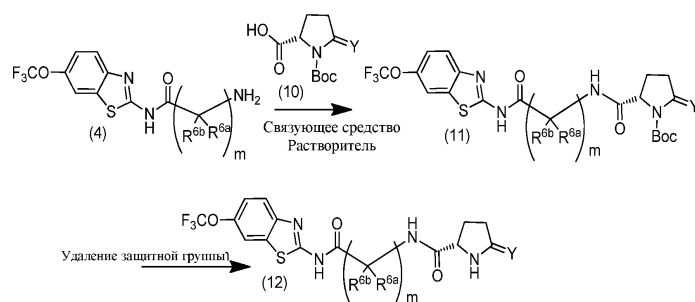
Соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с соединением формулы (5), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как *N,N*-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (6). Соединение формулы (6) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (7).

Схема 3



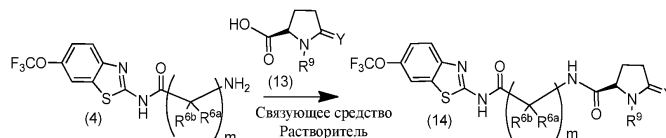
Соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с соединением (8), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как *N,N*-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (9).

Схема 4



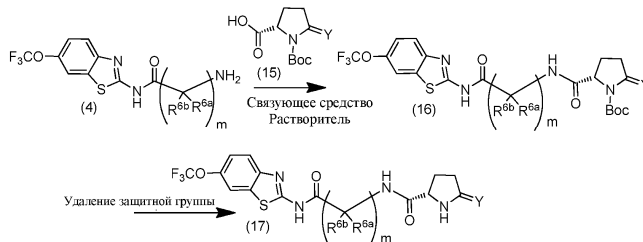
Соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с соединением (10), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (11). Соединение формулы (11) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (12).

Схема 5



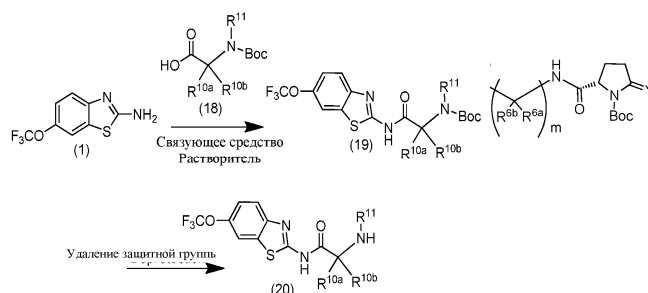
Соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с соединением (13), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (14).

Схема 6



Соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с соединением (15), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (16). Соединение формулы (16) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (17).

Схема 7



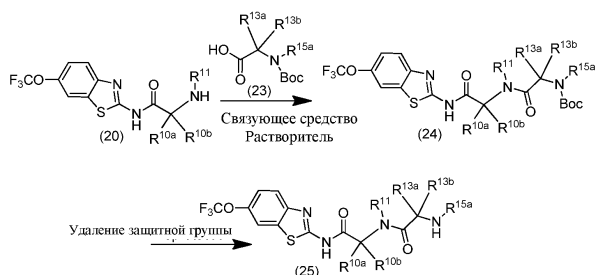
Рилузол (1), известное соединение, подвергают взаимодействию с соединением формулы (18), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (19). Соединение формулы (19) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (20).

Схема 8

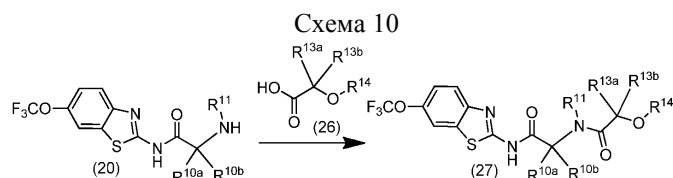


Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (21), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (22).

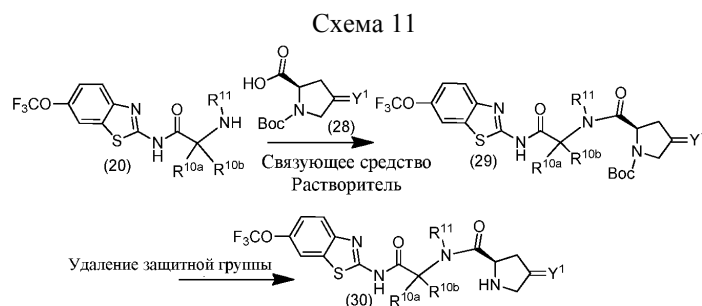
Схема 9



Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (23), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (24). Соединение формулы (24) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (25).



Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (26), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (24).

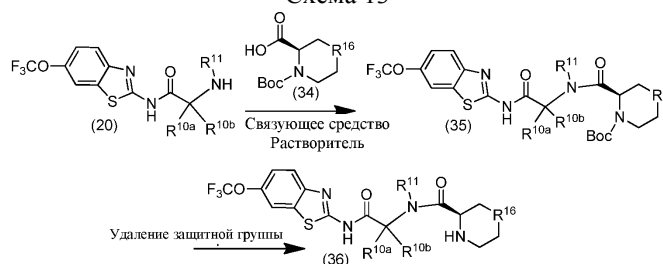


Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (28), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (29). Соединение формулы (29) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (30).



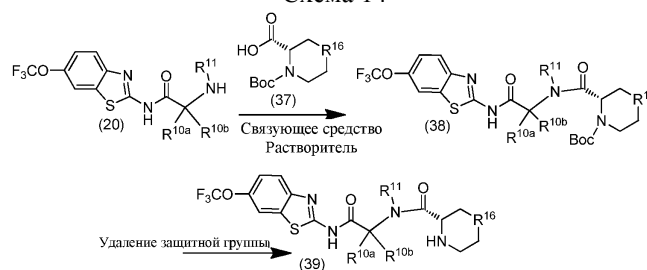
Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (31), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (32). Соединение формулы (32) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (33).

Схема 13



Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (34), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (35). Соединение формулы (35) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (36).

Схема 14



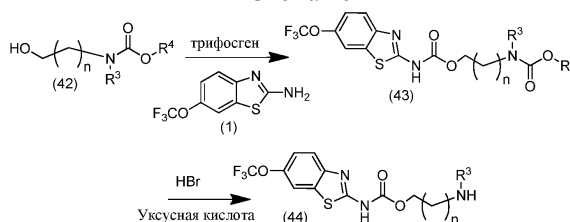
Соединение формулы (20) подвергают взаимодействию с соединением (37), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого связующего средства, как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат, 1-гидрокси-7-азабензотриазол и т.п., необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (38). Соединение формулы (38) подвергают взаимодействию с такой кислотой, как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в таком растворителе, как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., для получения соединения формулы (39).

Схема 15

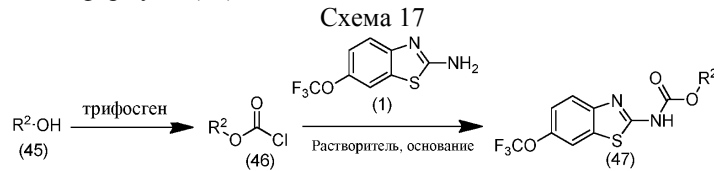


Соединение формулы (25) подвергают взаимодействию с соединением (40), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в таком растворителе, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (41).

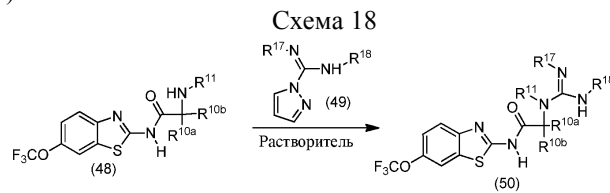
Схема 16



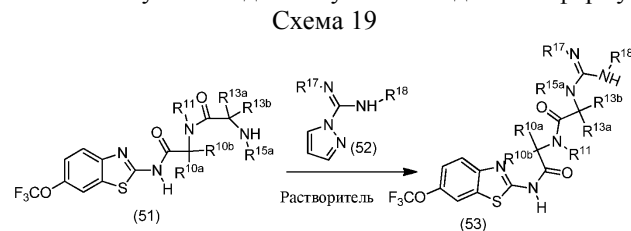
Соединение формулы (42), известное соединение или соединение, полученное известными способами, подвергают взаимодействию с трифосгеном в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид, хлороформ и т.п. Полученный продукт затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (1) в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (43). Соединение формулы (44) подвергают взаимодействию с бромистым водородом в присутствии уксусной кислоты, необязательно в присутствии растворителя, такого как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (44).



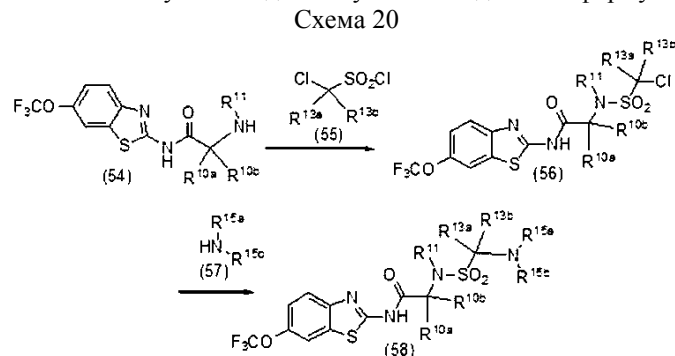
Соединение формулы (45), известное соединение или соединение, полученное известными способами, подвергают взаимодействию с трифосгеном в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид, хлороформ и т.п., для получения соединения формулы (46). Соединение формулы (46) подвергают взаимодействию с соединением формулы (1) в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением, для получения соединения формулы (43).



Соединение формулы (48), известное соединение или соединение, полученное известными способами, подвергают взаимодействию с соединением формулы (49), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (50).

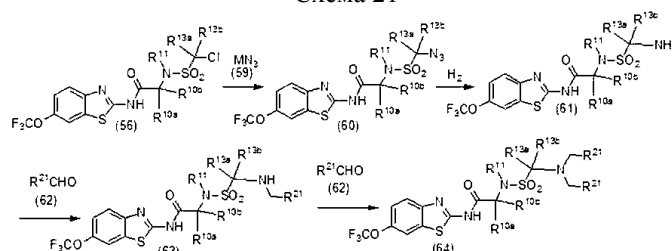


Соединение формулы (51), известное соединение или соединение, полученное известными способами, подвергают взаимодействию с соединением формулы (52), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (53).



Соединение формулы (54), известное соединение или соединение, полученное известными способами, подвергают взаимодействию с соединением формулы (55), известным соединением или соединением, полученным с использованием известных способов, в присутствии такого основания, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (56). Соединение формулы (56) подвергают взаимодействию с соединением формулы (57), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (58).

Схема 21



Соединение формулы (56) подвергают взаимодействию с соединением формулы (59), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где М представляет собой противоион, такой как натрий, калий, тетрабутиламмоний и т.п., в присутствии такого растворителя, как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (60). Соединение формулы (60) подвергают взаимодействию с водородом в присутствии такого катализатора, как палладий на угле, палладий на сульфате бария, ацетат палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлоробис-(трифенилфосфин)палладий(II), палладий-на-угле, бис-(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) и т.п., в таком органическом растворителе, как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., с получением соединения формулы (61). Соединение формулы (61) подвергают взаимодействию с соединением формулы (62), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого источника гидрида, как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия и т.п., необязательно в присутствии такой кислоты, как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота и т.п., в таком органическом растворителе, как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (63). Соединение формулы (63) подвергают взаимодействию с соединением формулы (62), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии такого источника гидрида, как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия и т.п., необязательно в присутствии такой кислоты, как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота и т.п., в таком органическом растворителе, как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно с нагреванием, необязательно с микроволновым облучением для получения соединения формулы (64).

Схемы 1-21 описывают получение соединений, содержащих хиральные центры. Специалисты в области органического синтеза поймут, что химию, описанную в схемах 1-21, можно применять для получения энантиомера соединений, описанных с использованием исходного материала, содержащего противоположную стереохимию. В случае соединений с несколькими хиральными центрами специалисты в области органического синтеза поймут, что химию, описанную в схемах 1-21, можно применять для получения соединений по настоящему раскрытию из исходных материалов, содержащих желаемую хиральность и каждый хиральный центр.

### Примеры

В примерах 1-267 представлены способы получения типичных соединений. Квалифицированному практику будет известно, как заменять соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, известные специалистам настоящей области техники, для получения дополнительных соединений по настоящему изобретению.

Следующие способы использовали для очистки и анализа соединений настоящего раскрытия. Специалистам настоящей области техники будет понятно, что альтернативные способы могут быть использованы для анализа и очистки соединений настоящего раскрытия.

Способ А: данные LC/MS определяли с Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18,

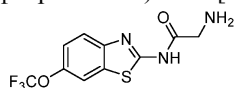


4,6×75 мм, 3,5 мкм) с 2996 детектором на диодной матрице 210-400 нм; система растворителей - 5-95% ацетонитрила в воде (с 0,1% TFA) в течение 9 мин с применением линейного градиента, а время удержания было в минутах. Масс-спектроскопию выполняли на Waters ZQ с применением электрораспыления в положительном режиме.

Способ В: препаративную HPLC с обращенной фазой проводили на колонке Waters Sunfire (19×50 мм, C18, 5 мкм) с 10-мин градиентом подвижной фазы 10% ацетонитрила/воды - 90% ацетонитрила/воды с 0,1% TFA в качестве буфера с применением длины волны детектора 214 и 254 нм. Впрыскивание и собирание фракции выполняли при помощи прибора для подачи жидкости Gilson 215 с применением программного обеспечения Trilution LC.

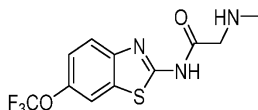
Способ С: данные LC/MS определяли на приборе Shimadzu LC 20AD с колонкой Phenomenex Luna C18 (3 мкм) 50×3,0 мм. Подвижная фаза состояла из воды и ацетонитрила с 0,1% буфером уксусной кислоты. Градиент - 10-90% ацетонитрила в течение 3 мин и удержание в 90% ацетонитрила в течение 2 мин. Определение проводили на детекторе на диодной матрице 210-400 нм и время удержания было в минутах. Масс-спектры определяли на приборе Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 с применением ионизации электрораспылением.

Пример 1. Синтез 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида



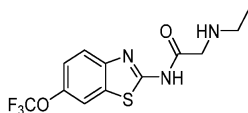
К раствору 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (0,50 г, 2,1 ммоль), N-(трет-бутилоксикарбонил)глицина (0,56 г, 3,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,41 г, 3,2 ммоль, 0,57 мл) в диметилформамиде (7 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (HATU, 1,2 г, 3,2 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×75 мл), 1н. HCl (75 мл), водой (75 мл), 1 М раствором карбоната натрия (75 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток подвергали методу хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане (50-75%) с получением продукта в виде белого пенящегося твердого вещества (0,78 г, 95%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=5,92 мин, (M+H)<sup>+</sup>=392. Продукт растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане и перемешивали в течение 2 ч. Растворители выпаривали в совместимом с HCl испарителе Gepevas с получением белого твердого моно-HCl продукта (0,69 г, 100%, общий выход 95%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=3,53 мин, (M+H)<sup>+</sup>=292.

Пример 2. Синтез 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида



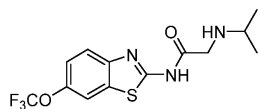
2-(Метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (0,50 г, 2,1 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)саркозина (0,60 г, 3,2 ммоль). Выход промежуточного соединения=0,96 г (100%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=5,92 мин, (M+H)<sup>+</sup>=406. Выход конечного продукта (0,82 г, 100%, в общем 100%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=3,60 мин, (M+H)<sup>+</sup>=306.

Пример 3. Синтез 2-(этиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида



2-(Этиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (117 мг, 0,5 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-2-(этиламино)уксусной кислоты (122 мг, 0,6 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 182 мг (87%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=6,20 мин, (M+H)<sup>+</sup>=420. Выход конечного продукта (142 мг, в общем 87%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=3,67 мин, (M+H)<sup>+</sup>=320.

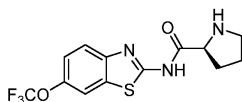
Пример 4. Синтез 2-(изопропиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида



2-(Изопропиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (117 мг, 0,5 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-2-(изопропиламино)уксусной кислоты (131 мг, 0,6 ммоль). Выход Вос-

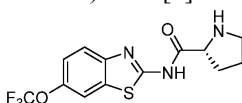
защищенного промежуточного соединения 146 мг (67%). LC/MS способ А:  $R_t=6,39$  мин,  $(M+H)^+=434$ . Выход конечного продукта (110 мг, в общем 67%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+H)^+=334$ .

Пример 5. Синтез (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



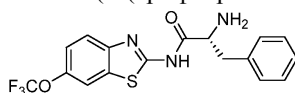
К раствору 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (50 мг, 0,21 ммоль), N-трет-бутилоксикарбонил-L-пролина (69 мг, 0,32 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (42 мг, 0,32 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (41 мг, 0,32 ммоль, 57 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,35 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиний йодид (82 мг, 0,32 ммоль) и желтый раствор перемешивали в течение 72 ч. Добавляли воду (0,25 мл) и метанол (1 мл) и смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В). Фракции продукта объединяли и растворители удаляли на испарителе Genevac. Получали 59 мг (59%) пенящегося твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_t=6,21$  мин,  $(M+H)^+=432$ . Продукт растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане и перемешивали в течение 2 ч. Растворители выпаривали в совместимом с HCl испарителе Genevac с получением белого твердого моно-HCl продукта (45 мг, 100%, общий выход 59%). LC/MS способ А:  $R_t=3,72$  мин,  $(M+H)^+=332$ .

Пример 6. Синтез (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



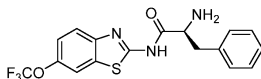
(R)-N-(6-(Трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (50 мг, 0,21 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-пролина (69 мг, 0,32 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 64 мг (71%). LC/MS способ А:  $R_t=6,21$  мин,  $(M+H)^+=432$ . Выход конечного продукта (46 мг, в общем 60%). LC/MS способ А:  $R_t=3,72$  мин,  $(M+H)^+=332$ .

Пример 7. Синтез (R)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



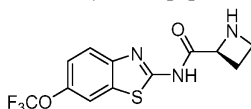
(R)-2-Амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (100 мг, 0,42 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-фенилаланина (170 мг, 0,64 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 91 мг (44%). LC/MS способ А:  $R_t=6,67$  мин,  $(M+H)^+=482$ . Выход конечного продукта (70 мг, 89%, в общем 39%). LC/MS способ А:  $R_t=3,99$  мин,  $(M+H)^+=382$ .

Пример 8. Синтез (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида гидрохлорида



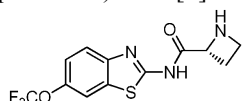
(S)-2-Амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида гидрохлорид получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (100 мг, 0,42 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-L-фенилаланина (170 мг, 0,64 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 70 мг (34%). LC/MS способ А:  $R_t=6,66$  мин,  $(M+H)^+=482$ . Выход конечного продукта (50 мг, 82%, в общем 28%). LC/MS способ А:  $R_t=3,99$  мин,  $(M+H)^+=382$ .

Пример 9. Синтез (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



(S)-N-(6-(Трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (0,50 г, 2,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-L-азетидин-2-карбоновой кислоты (0,64 г, 3,2 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 0,62 г (71%). LC/MS способ А:  $R_t=6,13$  мин, чистота > 95%,  $(M+H)^+=418$ . Выход конечного продукта (0,52 г, 100%, в общем 71%). LC/MS способ А:  $R_t=3,66$  мин, чистота > 90%,  $(M+H)^+=318$ .

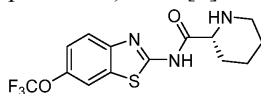
Пример 10. Синтез (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



(R)-N-(6-(Трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно мето-

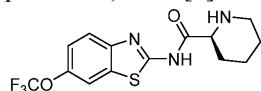
дике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (0,50 г, 2,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-азетидин-2-карбоновой кислоты (0,64 г, 3,2 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 0,60 г (69%). LC/MS способ А:  $R_t=6,13$  мин,  $(M+H)^+=418$ . Выход конечного продукта (0,51 г, 100%, в общем 69%). LC/MS способ А:  $R_t=3,66$  мин,  $(M+H)^+=318$ .

Пример 11. Синтез (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



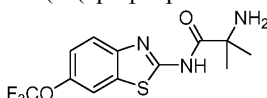
(R)-N-(6-(Трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (234 мг, 1,0 ммоль) и (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,3 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 78 мг (17%). LC/MS способ А:  $R_t=6,72$  мин,  $(M+H)^+=446$ . Выход конечного продукта (61 мг, 100%, в общем 17%). LC/MS способ А:  $R_t=3,78$  мин,  $(M+H)^+=346$ .

Пример 12. Синтез (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



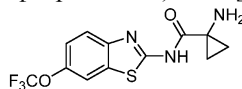
(S)-N-(6-(Трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 5 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (234 мг, 1,0 ммоль) и (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,3 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 78 мг (17%). LC/MS способ А:  $R_t=6,72$  мин,  $(M+H)^+=446$ . Выход конечного продукта (61 мг, 100%, в общем 17%). LC/MS способ А:  $R_t=3,78$  мин,  $(M+H)^+=346$ .

Пример 13. Синтез 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамид



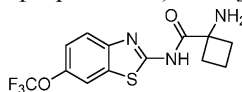
2-Амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (234 мг, 1,0 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-2-амино-2-метилпропанамид (305 мг, 1,5 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 280 мг (67%). LC/MS способ А:  $R_t=6,22$  мин,  $(M+H)^+=420$ . Выход конечного продукта (205 мг, 100%, в общем 67%). LC/MS способ А:  $R_t=3,68$  мин,  $(M+H)^+=320$ .

Пример 14. Синтез 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид



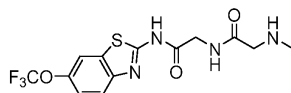
1-Амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (234 мг, 1,0 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (261 мг, 1,3 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 281 мг (67%). LC/MS способ А:  $R_t=6,08$  мин,  $(M+H)^+=418$ . Выход конечного продукта (227 мг, 100%, в общем 67%). LC/MS способ А:  $R_t=3,65$  мин,  $(M+H)^+=318$ .

Пример 15. Синтез 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамид



1-Амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамид получали согласно методике примера 1 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (234 мг, 1,0 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-аминоциклобутанкарбоновой кислоты (280 мг, 1,3 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 281 мг (65%). LC/MS способ А:  $R_t=6,34$  мин,  $(M+H)^+=432$ . Выход конечного продукта (248 мг, 100%, в общем 65%). LC/MS способ А:  $R_t=3,75$  мин,  $(M+H)^+=332$ .

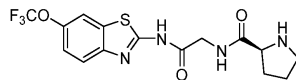
Пример 16. Синтез 2-(метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



К раствору 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (0,40 г, 1,2 ммоль), N-(трет-бутилоксикарбонил)саркозина (0,28 г, 1,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,39 г, 3,0 ммоль, 0,54 мл) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 0,57 г, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соле-

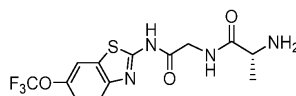
вым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали до светло-желтого пенящегося твердого вещества, которое растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали 2 ч и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 344 мг (76%) белого кристаллического продукта. LC/MS способ А:  $R_t=3,62$  мин,  $(M+H)^+=363$ .

Пример 17. Синтез (S)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид



(S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методикам примера 16 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (60 мг, 0,25 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)пролина (89 мг, 0,32 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 62 мг (51%). LC/MS способ А:  $R_t=6,34$  мин,  $(M+H)^+=432$ . Выход конечного продукта (64 мг, 100%, в общем 51%). LC/MS способ А:  $R_t=3,74$  мин,  $(M+H)^+=389$ .

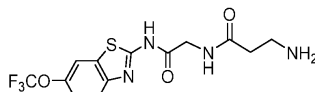
Пример 18. Синтез (R)-2-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



Раствор 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль), N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-аланина (15 мг, 79 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (20 мг, 0,16 ммоль, 28 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (30 мг, 79 мкмоль) и встряхивали в течение 18 ч. Продукт выделяли при помощи прямого ввода при HPLC с обращенной фазой (способ В) и выпаривания фракций продукта на испарителе Genevac. Масса продукта составляла 23 мг (82%). Соединение растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане, встряхивали 2 ч, затем выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде белого твердого вещества (20 мг, 82%) моно-HCl соли. LC/MS способ А:  $R_t=3,59$  мин,  $(M+H)^+=363$ .

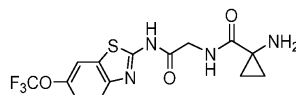
Следующие соединения получали с применением того же способа и масштаба, что и в примере 18.

Пример 19. Синтез 3-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



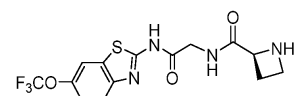
3-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-β-аланина (15 мг, 79 мкмоль). Выход=5,5 мг (23%). LC/MS способ А:  $R_t=3,57$  мин,  $(M+H)^+=363$ .

Пример 20. Синтез 1-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопропан-1-карбоксамид



1-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-1-(трет-бутилоксикарбонил)аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (16 мг, 79 мкмоль). Выход=20 мг (80%). LC/MS способ А:  $R_t=3,60$  мин,  $(M+H)^+=375$ .

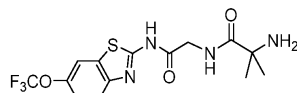
Пример 21. Синтез (S)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)азетидин-2-карбоксамид



(S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-N-(трет-бутилоксикарбонил)азетидин-2-карбоновой кислоты (16 мг, 79 мкмоль). Выход=20 мг (80%). LC/MS способ А:  $R_t=3,62$  мин,  $(M+H)^+=375$ .

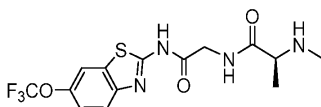
Пример 22. Синтез 2-амино-2-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-

ил)амино)этил)пропанамида



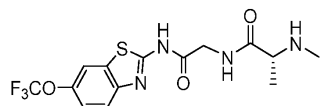
2-Амино-2-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)аминоизомасляной кислоты (16 мг, 79 мкмоль). Выход=20 мг (80%). LC/MS способ А:  $R_t=3,63$  мин,  $(M+H)^+=377$ .

Пример 23. Синтез (S)-2-(метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



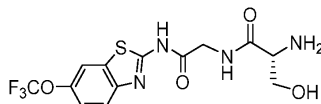
(S)-2-(Метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-метил-D-аланина (16 мг, 79 мкмоль). Выход=20 мг (80%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=377$ .

Пример 24. Синтез (R)-2-(метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



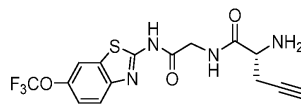
(R)-2-(Метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-метил-D-аланина (16 мг, 79 мкмоль). Выход=18 мг (72%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=377$ .

Пример 25. Синтез (R)-2-амино-3-гидрокси-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



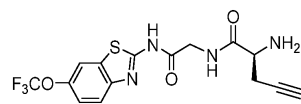
(R)-2-Амино-3-гидрокси-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-серина (16 мг, 79 мкмоль). Выход=16 мг (63%). LC/MS способ А:  $R_t=3,50$  мин,  $(M+H)^+=379$ .

Пример 26. Синтез (R)-2-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пент-4-инамида



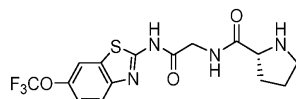
(R)-2-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пент-4-инамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-(R)-2-амино-4-пентинилкарбоновой кислоты (17 мг, 79 мкмоль). Выход=22 мг (85%). LC/MS способ А:  $R_t=3,71$  мин,  $(M+H)^+=387$ .

Пример 27. Синтез (S)-2-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пент-4-инамида



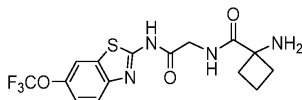
(S)-2-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пент-4-инамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-(S)-2-амино-4-пентинилкарбоновой кислоты (17 мг, 79 мкмоль). Выход=22 мг (85%). LC/MS способ А:  $R_t=3,71$  мин,  $(M+H)^+=387$ .

Пример 28. Синтез (R)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксиамида



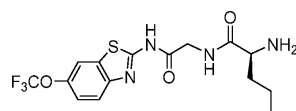
(R)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-пролина (17 мг, 79 мкмоль). Выход=21 мг (81%). LC/MS способ А:  $R_t=3,70$  мин,  $(M+H)^+=389$ .

Пример 29. Синтез 1-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклобутан-1-карбоксамид



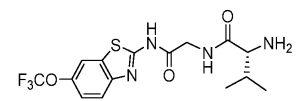
1-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклобутан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и 1-(N-(трет-бутилоксикарбонил)амино)циклобутанкарбоновой кислоты (17 мг, 79 мкмоль). Выход=1,5 мг (5,8%). LC/MS способ А:  $R_t=3,69$  мин,  $(M+H)^+=389$ .

Пример 30. Синтез (S)-2-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамида



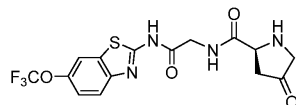
(S)-2-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-2-(N-(трет-бутилоксикарбонил)амино)пентановой кислоты (17 мг, 79 мкмоль). Выход=19 мг (73%). LC/MS способ А:  $R_t=3,88$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

Пример 31. Синтез (R)-2-амино-3-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)бутанамида



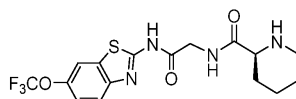
(R)-2-Амино-3-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)бутанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (R)-2-(N-(трет-бутилоксикарбонил)валина (17 мг, 79 мкмоль). Выход=21 мг (81%). LC/MS способ А:  $R_t=3,83$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

Пример 32. Синтез (S)-4-оксо-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид



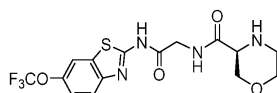
(S)-4-Оксо-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-N-трет-бутилоксикарбонил-4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 79 мкмоль). Выход=16 мг (60%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=403$ .

Пример 33. (S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперидин-2-карбоксамид



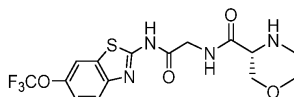
(S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 79 мкмоль). Выход=20 мг (75%). LC/MS способ А:  $R_t=3,73$  мин,  $(M+H)^+=403$ .

Пример 34. Синтез (S)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)морфолин-3-карбоксамид



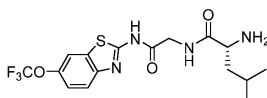
(S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)морфолин-3-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-N-трет-бутилоксикарбонилморфолин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 79 мкмоль). Выход=24 мг (89%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

Пример 35. Синтез (R)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)морфолин-3-карбоксамид



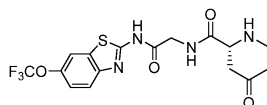
(R)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)морфолин-3-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (R)-N-трет-бутилоксикарбонилморфолин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 79 мкмоль). Выход=25 мг (93%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

Пример 36. Синтез (R)-2-амино-4-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамида



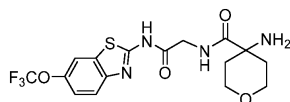
(R)-2-Амино-4-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-лейцина (18 мг, 79 мкмоль). Выход=21 мг (78%). LC/MS способ А:  $R_t=4,01$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

Пример 37. Синтез (R)-4-оксо-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперидин-2-карбоксамид



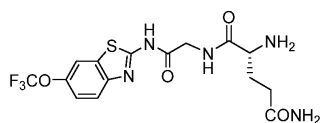
(R)-4-Оксо-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (R)-N-трет-бутилоксикарбонил-4-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (19 мг, 79 мкмоль). Выход=15 мг (54%). LC/MS способ А:  $R_t=3,68$  мин,  $(M+H)^+=417$ .

Пример 38. Синтез 4-амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



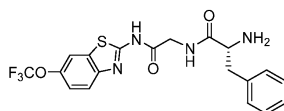
4-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и 4-N-трет-бутилоксикарбониламино-2,3,5,6-тетрагидропиран-4H-4-карбоновой кислоты (19 мг, 79 мкмоль). Выход=24 мг (87%). LC/MS способ А:  $R_t=3,63$  мин,  $(M+H)^+=419$ .

Пример 39. Синтез (R)-2-Амино-N1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентандиамида



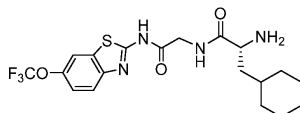
(R)-2-Амино-N1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентандиамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-глутамин (20 мг, 79 мкмоль). Выход=24 мг (72%). LC/MS способ А:  $R_t=3,47$  мин,  $(M+H)^+=420$ .

Пример 40. Синтез (R)-2-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-3-фенилпропанамид



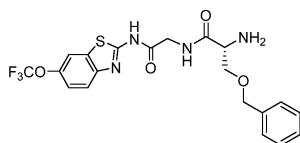
(R)-2-Амино-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-3-фенилпропанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-фенилаланина (21 мг, 79 мкмоль). Выход=22 мг (76%). LC/MS способ А:  $R_t=4,11$  мин,  $(M+H)^+=439$ .

Пример 41. Синтез (R)-2-амино-3-циклогексил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид



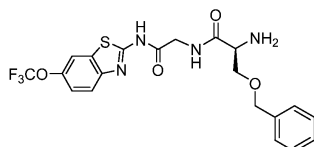
(R)-2-Амино-3-циклогексил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-О-циклогексилаланина (21 мг, 79 мкмоль). Выход=15 мг (51%). LC/MS способ А:  $R_t=4,43$  мин,  $(M+H)^+=445$ .

Пример 42. Синтез (R)-2-амино-3-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид



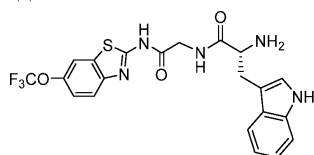
(R)-2-Амино-3-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-О-бензил-О-серина (23 мг, 79 мкмоль). Выход=25 мг (81%). LC/MS способ А:  $R_t=4,30$  мин,  $(M+H)^+=469$ .

Пример 43. Синтез (S)-2-амино-3-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид



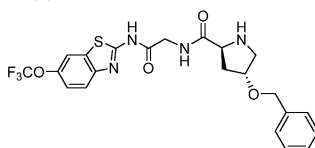
(S)-2-Амино-3-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-О-бензил-L-серина (23 мг, 79 мкмоль). Выход=26 мг (84%). LC/MS способ А:  $R_t=4,30$  мин,  $(M+H)^+=469$ .

Пример 44. Синтез (R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид



(R)-2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-L-триптофана (24 мг, 79 мкмоль). Выход=22 мг (70%).

Пример 45. Синтез (2S,4R)-4-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид

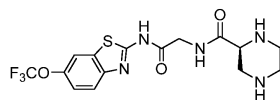


(2S,4R)-4-(Бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и трет-бутил(2S,4R)-4-(бензилокси)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилата (25 мг, 79 мкмоль). Вы-



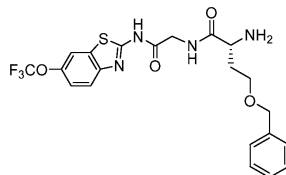
ход=24 мг (74%). LC/MS способ А:  $R_f=4,13$  мин,  $(M+H)^+=495$ .

Пример 46. Синтез (S)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперазин-2-карбоксамид



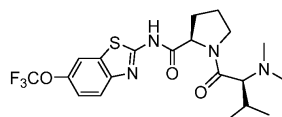
(S)-N-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперазин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и (S)-N,N'-ди-(трет-бутилоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (26 мг, 79 мкмоль). Выход=23 мг (70%). LC/MS способ А:  $R_f=3,23$  мин,  $(M+H)^+=404$ .

Пример 47. Синтез (R)-2-амино-4-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)бутанамида



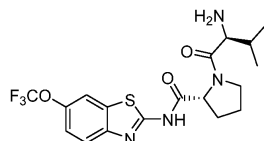
(R)-2-Амино-4-(бензилокси)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)бутанамида получали согласно методике примера 18 из 2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида из примера 1 выше (20 мг, 61 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-О-бензил-D-гомосерина (27 мг, 79 мкмоль). Выход=26 мг (77%). LC/MS способ А:  $R_f=4,39$  мин  $(M+H)^+=482$ .

Пример 48. Синтез (R)-1-(N,N-диметил-L-валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



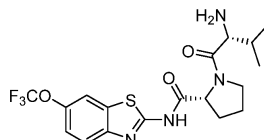
Раствор (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид из примера 6 выше (0,11 г, 0,30 ммоль), N,N-диметил-L-валина (52 мг, 0,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (46 мг, 0,36 ммоль, 65 мкл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (137 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали 72 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В, прямое ведение реакционной смеси). Фракции продукта объединяли и выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта моно-ТФА соли в виде белого порошка (31 мг, 18%). LC/MS способ А:  $R_f=4,06$  мин,  $(M+H)^+=459$ .

Пример 49. Синтез (R)-1-(L-валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



Раствор (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид из примера 6 выше (25 мг, 0,68 мкмоль), N-трет-бутилоксикарбонил-L-валина (18 мг, 81 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (10 мкмоль, 18 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (39 мг, 10 мкмоль) и перемешивали 72 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В, прямое ведение реакционной смеси). Фракции продукта объединяли и выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде белого порошка, который перемешивали в течение 2 ч в 4н. HCl/1,4-диоксане (2 мл). Растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (27 мг, за две стадии 85%). LC/MS способ А:  $R_f=4,23$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

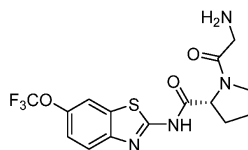
Пример 50. Синтез (R)-1-D-валил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



(R)-1-D-Валил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали со-

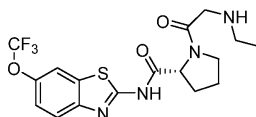
гласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-валина (26 мг, 0,13 ммоль). Выход=35 мг, за две стадии 75%. LC/MS способ А:  $R_t=4,24$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

Пример 51. Синтез (R)-1-глицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



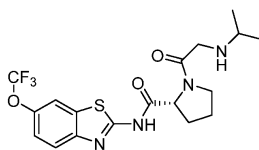
(R)-1-Глицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (25 мг, 0,13 ммоль). Выход=42 мг, за две стадии 100%. LC/MS способ А:  $R_t=3,78$  мин,  $(M+H)^+=388,94$ .

Пример 52. (R)-1-N-Этилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



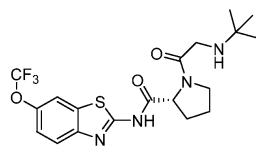
(R)-1-N-Этилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (74 мг, 0,2 ммоль) и N-Вос-N-этилглицина (61 мг, 0,30 ммоль) Выход=88 мг, за две стадии 97%. LC/MS способ А:  $R_t=3,94$  мин,  $(M+H)^+=417,02$ .

Пример 53. Синтез (R)-1-N-изопропилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



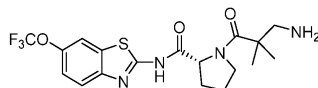
(R)-1-N-Изопропилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (74 мг, 0,2 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-изопропилглицина (65 мг, 0,30 ммоль). Выход=98 мг, за две стадии 100%. LC/MS способ А:  $R_t=4,03$  мин,  $(M+H)^+=431,09$ .

Пример 54. Синтез (R)-1-N-трет-бутилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



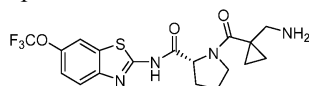
(R)-1-N-трет-Бутилглицинил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (74 мг, 0,2 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-третбутилглицина (69 мг, 0,30 ммоль). Выход=86 мг, за две стадии 89%. LC/MS способ А:  $R_t=4,13$  мин,  $(M+H)^+=445,10$ .

Пример 55. Синтез (R)-1-(3-амино-2,2-диметилпропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



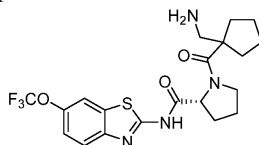
(R)-1-(3-Амино-2,2-диметилпропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-3-амино-2,2-диметилпропановой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=53 мг, за две стадии 100%. LC/MS способ А:  $R_t=4,01$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

Пример 56. Синтез (R)-1-(1-(аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



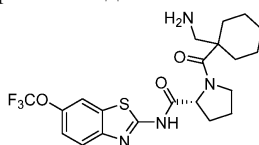
(R)-1-(1-(Аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (74 мг, 0,2 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопропанкарбоновой кислоты (56 мг, 0,26 ммоль). Выход=93 мг, за две стадии 100%. LC/MS способ А:  $R_t=3,92$  мин,  $(M+H)^+=429,05$ .

Пример 57. Синтез (R)-1-(1-(аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



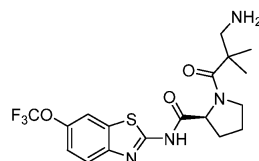
(R)-1-(1-(Аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (74 мг, 0,2 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопентанкарбоновой кислоты (63 мг, 0,26 ммоль). Выход=91 мг, за две стадии 92%. LC/MS способ А:  $R_t=4,21$  мин,  $(M+H)^+=457,13$ .

Пример 58. Синтез (R)-1-(1-(аминометил)циклогексан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



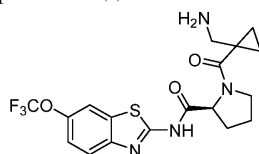
(R)-1-(1-(Аминометил)циклогексан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклогексан карбоновой кислоты (33 мг, 0,13 ммоль). Выход=28 мг, за две стадии 55%. LC/MS способ А:  $R_t=4,54$  мин,  $(M+H)^+=471,08$ .

Пример 59. Синтез (S)-1-(3-амино-2,2-диметилпропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



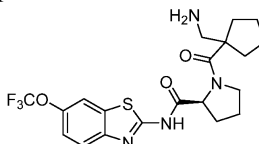
(S)-1-(3-Амино-2,2-диметилпропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-2-амино-2,2-диметилпропанкарбоновой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=45 мг, за две стадии 96%. LC/MS способ А:  $R_t=4,03$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

Пример 60. Синтез (S)-1-(1-(аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



(S)-1-(1-(Аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопропан карбоновой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=42 мг, за две стадии 90%. LC/MS способ А:  $R_t=3,94$  мин,  $(M+H)^+=428,98$ .

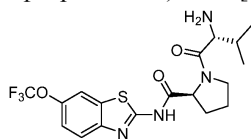
Пример 61. Синтез (S)-1-(1-(аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



(S)-1-(1-(Аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирро-

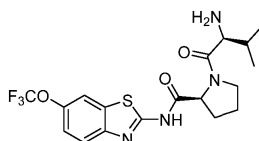
лидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопентанкарбоновой кислоты (29 мг, 0,13 мкмоль). Выход=33 мг, за две стадии 67%. LC/MS способ А:  $R_t=4,21$  мин,  $(M+H)^+=457,07$ .

Пример 62. (S)-1-(D-Валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



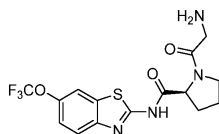
(S)-1-(D-Валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (25 мг, 68 мкмоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-валина (18 мг, 82 мкмоль). Выход=33 мг (за две стадии 48%). LC/MS способ А:  $R_t=4,23$  мин,  $(M+H)^+=431,13$ .

Пример 63. Синтез (S)-1-(L-валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



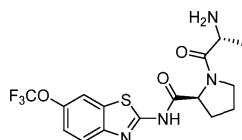
(S)-1-(L-Валил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)валина (24 мг, 0,12 мкмоль). Выход=35 мг (за две стадии 75%). LC/MS способ А:  $R_t=4,23$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

Пример 64. Синтез (S)-1-глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



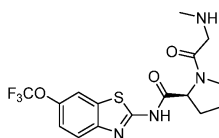
(S)-1-Глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)глицина (21 мг, 0,12 мкмоль). Выход=45 мг (за две стадии 100%). LC/MS способ А:  $R_t=3,78$  мин,  $(M+H)^+=388,94$ .

Пример 65. Синтез (S)-1-(D-аланил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



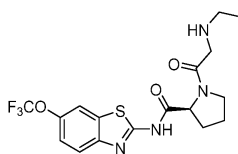
(S)-1-(D-Аланил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-аланина (23 мг, 0,12 мкмоль). Выход=55 мг (за две стадии 100%). LC/MS способ А:  $R_t=3,82$  мин,  $(M+H)^+=403,01$ .

Пример 66. Синтез (S)-1-(метилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



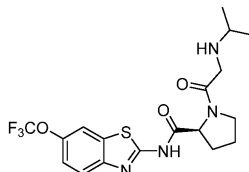
(S)-1-(Метилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 мкмоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)саркозина (23 мг, 0,12 мкмоль). Выход=31 мг (за две стадии 71%). LC/MS способ А:  $R_t=3,85$  мин,  $(M+H)^+=403,01$ .

Пример 67. Синтез (S)-1-(этилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



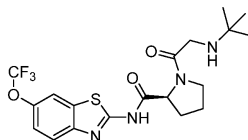
(S)-1-(Этилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-этилглицина (24 мг, 0,12 ммоль). Выход=35 мг (за две стадии 65%). LC/MS способ А:  $R_t=3,94$  мин,  $(M+H)^+=416,95$ .

Пример 68. Синтез (S)-1-(изопропилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



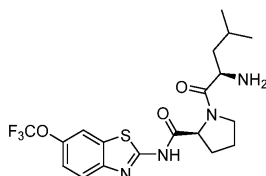
(S)-1-(Изопропилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-изопропилглицина (26 мг, 0,12 ммоль). Выход=43 мг (за две стадии 79%). LC/MS способ А:  $R_t=4,06$  мин,  $(M+H)^+=431,02$ .

Пример 69. Синтез (S)-1-(трет-бутилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



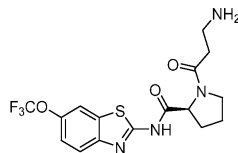
(S)-1-(трет-Бутилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (65 мг, 0,18 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-трет-бутилглицина (61 мг, 0,26 ммоль). Выход=62 мг (за две стадии 73%). LC/MS способ А:  $R_t=4,16$  мин,  $(M+H)^+=445,10$ .

Пример 70. Синтез (S)-1-(D-лейцил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



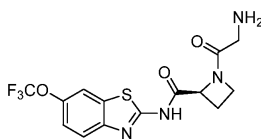
(S)-1-(D-Лейцил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-лейцина (26 мг, 0,12 ммоль). Выход=33 мг (за две стадии 69%). LC/MS способ А:  $R_t=4,18$  мин,  $(M+H)^+=445,03$ .

Пример 71. Синтез (S)-1-(3-аминопропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



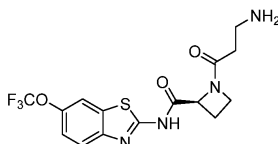
(S)-1-(3-Аминопропаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-бета-аланина (23 мг, 0,12 ммоль). Выход=46 мг (за две стадии 100%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=403,01$ .

Пример 72. Синтез (S)-1-глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



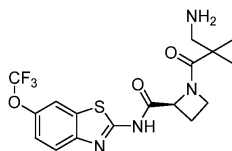
(S)-1-Глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (26 мг, 0,13 ммоль). Выход=21 мг (за две стадии 43%). LC/MS способ A:  $R_t=3,69$  мин,  $(M+H)^+=374,94$ .

Пример 73. Синтез (S)-1-(3-аминопроаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



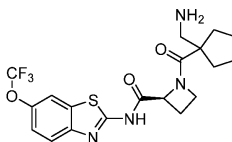
(S)-1-(3-Аминопроаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (37 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-β-аланина (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=18 мг (за две стадии 36%). LC/MS способ A:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+H)^+=388,94$ .

Пример 74. Синтез (S)-1-(1-(аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



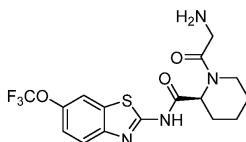
(S)-1-(1-(Аминометил)циклопропан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамидной TFA соли (46 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопропанкарбоновой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=49 мг (за две стадии 93%). LC/MS способ A:  $R_t=3,90$  мин,  $(M+H)^+=414,98$ .

Пример 75. Синтез (S)-1-(1-(аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид



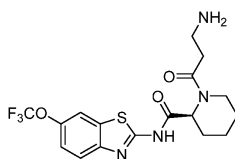
(S)-1-(1-(Аминометил)циклопентан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-2-карбоксамидной TFA соли (46 мг, 0,1 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопентанкарбоновой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=49 мг (за две стадии 88%). LC/MS способ A:  $R_t=4,16$  мин,  $(M+H)^+=443,06$ .

Пример 76. Синтез (S)-1-глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



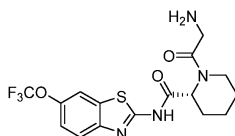
(S)-1-Глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид гидрохлорида (41 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (26 мг, 0,13 ммоль). Выход=43 мг (за две стадии 98%). LC/MS способ A:  $R_t=4,08$  мин,  $(M+H)^+=402,94$ .

Пример 77. Синтез (S)-1-(3-аминопроаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



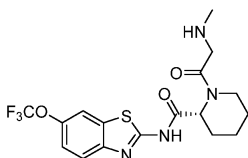
(S)-1-(3-Аминопроаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексан-2-карбоксамид гидрохлорида (41 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-β-аланина (29 мг, 0,13 ммоль). Выход=42 мг (за две стадии 98%). LC/MS способ А:  $R_t=4,15$  мин,  $(M+H)^+=416,95$ .

Пример 78. Синтез (R)-1-(3-аминопроаноил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



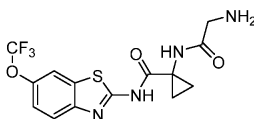
(R)-1-Глицил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексан-2-карбоксамид гидрохлорида (30 мг, 0,073 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (17 мг, 0,098 ммоль). Выход=18 мг (за две стадии 55%). LC/MS способ А:  $R_t=4,17$  мин,  $(M+H)^+=402,94$ .

Пример 79. Синтез (R)-1-(метилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид



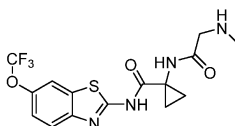
(R)-1-(Метилглицил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексан-2-карбоксамид гидрохлорида (30 мг, 0,073 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (18 мг, 0,098 ммоль). Выход=28 мг (за две стадии 82%). LC/MS способ А:  $R_t=4,25$  мин,  $(M+H)^+=416,95$ .

Пример 80. Синтез 1-(2-аминоацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид



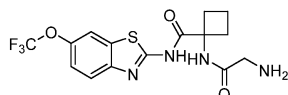
1-(2-Аминоацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид гидрохлорида (36 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (23 мг, 0,13 ммоль). Выход=35 мг (за две стадии 85%). LC/MS способ А:  $R_t=3,90$  мин,  $(M+H)^+=375,01$ .

Пример 81. Синтез 1-(2-(метиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид



1-(2-(Метиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид гидрохлорида (36 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-метилглицина (25 мг, 0,13 ммоль). Выход=28 мг (за две стадии 66%). LC/MS способ А:  $R_t=3,94$  мин,  $(M+H)^+=389,01$ .

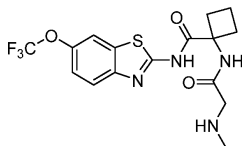
Пример 82. Синтез 1-(2-аминоацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид



1-(2-Аминоацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид по-

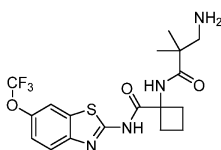
лучали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (33 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (23 мг, 0,13 ммоль). Выход=36 мг (за две стадии 85%). LC/MS способ A:  $R_t=4,06$  мин,  $(M+H)^+=388,94$ .

Пример 83. Синтез 1-(2-(метиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида



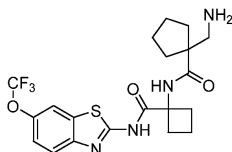
1-(2-(Метиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (33 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-метилглицина (25 мг, 0,13 ммоль). Выход=22 мг (за две стадии 50%). LC/MS способ A:  $R_t=4,13$  мин,  $(M+H)^+=403,01$ .

Пример 84. Синтез 1-(3-амино-2,2-диметилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида



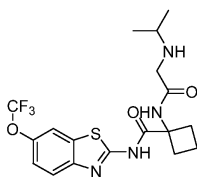
1-(3-Амино-2,2-диметилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (37 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-2,2-диметил-бета-аланина (30 мг, 0,15 ммоль). Выход=30 мг (за две стадии 55%). LC/MS способ A:  $R_t=4,20$  мин,  $(M+H)^+=431,16$ .

Пример 85. Синтез 1-(аминометил)-N-(1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)циклобутил)циклопентан-1-карбоксамида



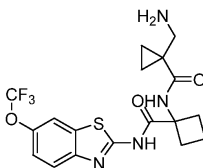
1-(Аминометил)-N-(1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)циклобутил)циклопентан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (37 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопентанкарбоновой кислоты (33 мг, 0,15 ммоль). Выход=23 мг (за две стадии 47%). LC/MS способ A:  $R_t=4,40$  мин,  $(M+H)^+=457,13$ .

Пример 86. Синтез 1-(2-(изопропиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида



1-(2-(Изопропиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (37 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-изопропилглицина (30 мг, 0,15 ммоль). Выход=30 мг (за две стадии 64%). LC/MS способ A:  $R_t=4,31$  мин,  $(M+H)^+=431,16$ .

Пример 87. Синтез 1-(2-(изопропиламино)ацетида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида

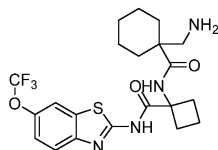


1-(1-(Аминометил)циклопропан-1-карбоксамида)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-



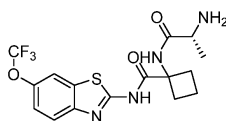
(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (55 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклопропанкарбоновой кислоты (48 мг, 0,22 ммоль). Выход=48 мг (за две стадии 69%). LC/MS способ А:  $R_t=4,19$  мин,  $(M+H)^+=429,19$ .

Пример 88. Синтез 1-(аминометил)-N-(1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)циклобутил)циклогексан-1-карбоксамида



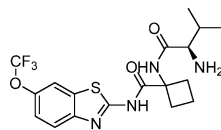
1-(Аминометил)-N-(1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)циклобутил)циклогексан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (55 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-1-(аминометил)циклогексанкарбоновой кислоты (58 мг, 0,22 ммоль). Выход=43 мг (за две стадии 57%). LC/MS способ А:  $R_t=4,50$  мин,  $(M+H)^+=471,21$ .

Пример 89. Синтез (R)-1-(2-аминопропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида



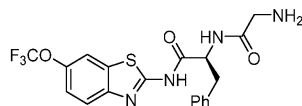
(R)-1-(2-Аминопропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (55 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-аланина (42 мг, 0,22 ммоль). Выход=27 мг (за две стадии 41%). LC/MS способ А:  $R_t=4,10$  мин,  $(M+H)^+=403,15$ .

Пример 90. Синтез (R)-1-(2-амино-3-метилбутанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида



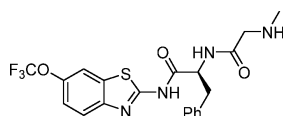
(R)-1-(2-Амино-3-метилбутанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида получали согласно способу примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида гидрохлорида (55 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-валина (49 мг, 0,22 ммоль). Выход=57 мг (за две стадии 81%). LC/MS способ А:  $R_t=4,32$  мин,  $(M+H)^+=431,16$ .

Пример 91. Синтез (S)-2-(2-аминоацетидамо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



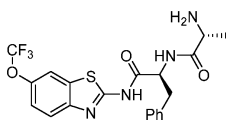
(S)-2-(2-Аминоацетидамо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (19 мг, 0,05 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (13 мг, 0,065 ммоль). Выход=20 мг (за две стадии 84%). LC/MS способ А:  $R_t=4,36$  мин,  $(M+H)^+=438,98$ .

Пример 92. Синтез (S)-2-(2-(метиламино)ацетидамо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



(S)-2-(2-(Метиламино)ацетидамо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (19 мг, 0,05 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-метилглицина (14 мг, 0,065 ммоль). Выход=13 мг (за две стадии 53%). LC/MS способ А:  $R_t=4,41$  мин,  $(M+H)^+=453,05$ .

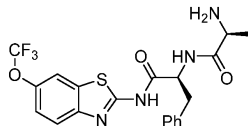
Пример 92. Синтез (S)-2-((R)-2-аминопропанамидо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



(S)-2-((R)-2-Аминопропанамидо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанами́д получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-аланина (28 мг, 0,15 ммоль). Выход=43 мг (за две стадии 88%).

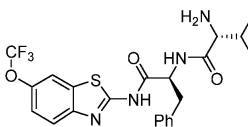
LC/MS способ А:  $R_t=4,32$  мин,  $(M-14+H)^+=438,98$ .

Пример 93. Синтез (S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



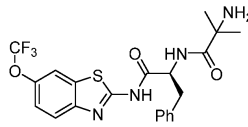
(S)-2-((S)-2-Аминопропанамидо)-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанами́д получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-L-аланина (28 мг, 0,15 ммоль). Выход=43 мг (за две стадии 88%). LC/MS способ А:  $R_t=4,32$  мин,  $(M-14+H)^+=438,98$ .

Пример 94. Синтез (R)-2-амино-3-метил-N-((S)-1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)бутанамида



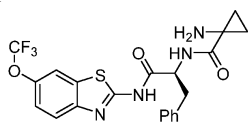
(R)-2-Амино-3-метил-N-((S)-1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)бутанами́д получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-валина (33 мг, 0,15 ммоль). Выход=46 мг (за две стадии 89%). LC/MS способ А:  $R_t=3,62$  мин,  $(M-14+H)^+=467,06$ .

Пример 95. Синтез (S)-2-амино-2-метил-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



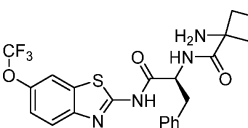
(S)-2-Амино-2-метил-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанами́д получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилсаркозина (33 мг, 0,15 ммоль). Выход=52 мг (за две стадии 100%). LC/MS способ А:  $R_t=4,38$  мин,  $(M-14+H)^+=452,99$ .

Пример 96. Синтез (S)-1-амино-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид



(S)-1-Амино-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и 1-N-трет-бутилоксикарбонил-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль). Выход=41 мг (за две стадии 82%). LC/MS способ А:  $R_t=4,33$  мин,  $(M-14+H)^+=451,01$ .

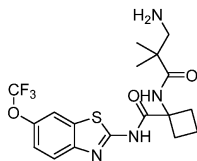
Пример 97. Синтез (S)-1-амино-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид



(S)-1-Амино-N-(1-оксо-3-фенил-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-3-фенил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (42 мг, 0,10 ммоль) и 1-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоциклобутанкарбоновой кислоты (32 мг, 0,15 ммоль). Выход=41 мг (за две стадии 80%). LC/MS способ А:  $R_t=4,43$  мин,  $(M-14+H)^+=465,16$ .

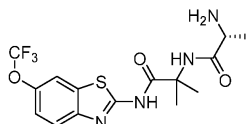
Пример 98. Синтез 1-(3-амино-2,2-диметилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-

ил)циклобутан-1-карбоксамид



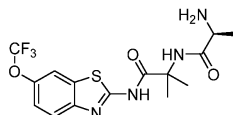
1-(3-Амино-2,2-диметилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 1-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид (42 мг, 0,10 ммоль) и 3-((N-трет-бутилоксикарбонил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты (32 мг, 0,15 ммоль). Выход=41 мг (за две стадии 80%). LC/MS способ А:  $R_t=4,43$  мин,  $(M+H)^+=465,16$ .

Пример 99. Синтез (R)-2-(2-аминопропанамидо)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



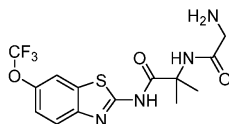
(R)-2-(2-Аминопропанамидо)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,14 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-аланина (40 мг, 0,21 ммоль). Выход=35 мг (за две стадии 59%). LC/MS способ А:  $R_t=3,99$  мин,  $(M+H)^+=390,98$ .

Пример 100. Синтез (S)-2-(2-аминопропанамидо)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



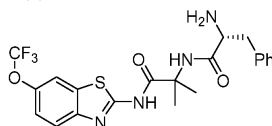
(S)-2-(2-Аминопропанамидо)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,14 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)аланина (40 мг, 0,21 ммоль). Выход=36 мг (за две стадии 60%). LC/MS способ А:  $R_t=4,00$  мин,  $(M+H)^+=390,98$ .

Пример 101. Синтез 2-(2-аминоацетида)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



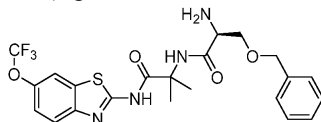
2-(2-Аминоацетида)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,14 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)глицина (37 мг, 0,21 ммоль). Выход=40 мг (за две стадии 69%). LC/MS способ А:  $R_t=3,93$  мин,  $(M+H)^+=376,91$ .

Пример 102. Синтез (R)-2-амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-3-фенилпропанамида



(R)-2-Амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-3-фенилпропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (36 мг, 0,10 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-D-фенилаланина (34 мг, 0,13 ммоль). Выход=24 мг (за две стадии 49%). LC/MS способ А:  $R_t=4,62$  мин,  $(M+H)^+=467,13$ .

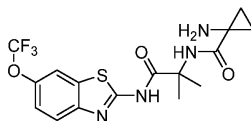
Пример 103. Синтез (S)-2-амино-3-(бензилокси)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



(S)-2-Амино-3-(бензилокси)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-

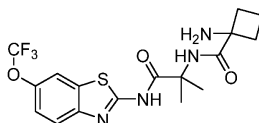
(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (36 мг, 0,10 ммоль) и (S)-2-(N-трет-бутилоксикарбонил)амино-3-(бензилокси)пропановой кислоты (38 мг, 0,13 ммоль). Выход=51 мг (за две стадии 95%). LC/MS способ А:  $R_t=4,76$  мин,  $(M+H)^+=497,13$ .

Пример 104. Синтез 1-амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид



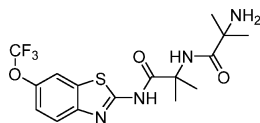
1-Амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 1-N-(трет-бутилоксикарбонил)аминоциклопропанкарбоновой кислоты (40 мг, 0,19 ммоль). Выход=41 мг (за две стадии 62%). LC/MS способ А:  $R_t=4,03$  мин,  $(M+H)^+=403,01$ .

Пример 105. Синтез 1-амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид



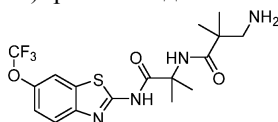
1-Амино-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 1-N-(трет-бутилоксикарбонил)аминоциклобутанкарбоновой кислоты (41 мг, 0,19 ммоль). Выход=37 мг (за две стадии 54%). LC/MS способ А:  $R_t=4,13$  мин,  $(M+H)^+=417,15$ .

Пример 106. Синтез 2-амино-2-метил-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



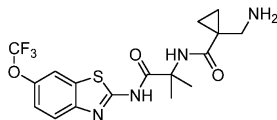
2-Амино-2-метил-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 2-N-(трет-бутилоксикарбонил)амино-2-метилпропановой кислоты (40 мг, 0,19 ммоль). Выход=10 мг (за две стадии 15%). LC/MS способ А:  $R_t=4,02$  мин,  $(M+H)^+=405,05$ .

Пример 107. Синтез 3-амино-2,2-диметил-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



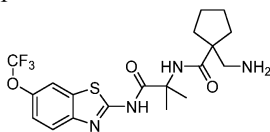
3-Амино-2,2-диметил-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 3-N-(трет-бутилоксикарбонил)амино-2,2-диметилпропановой кислоты (40 мг, 0,18 ммоль). Выход=5,8 мг (за две стадии 8,5%). LC/MS способ А:  $R_t=4,06$  мин,  $(M+H)^+=419,12$ .

Пример 108. Синтез 1-(аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид



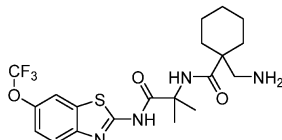
1-(Аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 1-(N-трет-бутилоксикарбониламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (39 мг, 0,18 ммоль). Выход=20 мг (29%, за две стадии). LC/MS способ А:  $R_t=4,05$  мин,  $(M+H)^+=417,09$ .

Пример 109. Синтез 1-(аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида



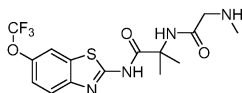
1-(Аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 1-((N-трет-бутилоксикарбониламино)метил)циклопентанкарбоновой кислоты (44 мг, 0,18 ммоль). Выход=8,0 мг (за две стадии 11%). LC/MS способ А:  $R_t=4,24$  мин,  $(M+H)^+=445,17$ .

Пример 110. Синтез 1-(аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида



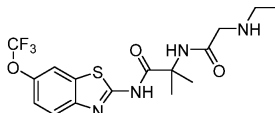
1-(Аминометил)-N-(2-метил-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и 1-((N-трет-бутилоксикарбонил)аминометил)циклогексанкарбоновой кислоты (44 мг, 0,18 ммоль). Выход=8,0 мг (за две стадии 11%). LC/MS способ А:  $R_t=3,26$  мин,  $(M+H)^+=459,24$ .

Пример 111. Синтез 2-метил-2-(2-(метиламино)ацетиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



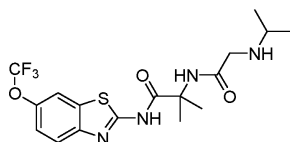
2-Метил-2-(2-(метиламино)ацетиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-метилглицина (34 мг, 0,18 ммоль). Выход=25 мг (за две стадии 39%). LC/MS способ А:  $R_t=3,99$  мин,  $(M+H)^+=391,05$ .

Пример 112. Синтез 2-(2-(этиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



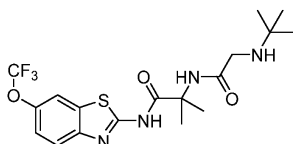
2-(2-(Этиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-этилглицина (37 мг, 0,18 ммоль). Выход=29 мг (за две стадии 44%). LC/MS способ А:  $R_t=4,07$  мин,  $(M+H)^+=405,12$ .

Пример 113. Синтез 2-(2-(изопропиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



2-(2-(Изопропиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-изопропилглицина (39 мг, 0,18 ммоль). Выход=29 мг (за две стадии 42%). LC/MS способ А:  $R_t=4,17$  мин,  $(M+H)^+=419,12$ .

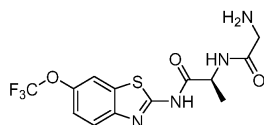
Пример 114. Синтез 2-(2-(трет-бутиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



2-(2-(трет-Бутиламино)ацетиламино)-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида

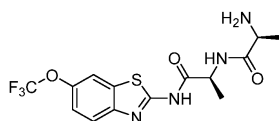
получали согласно методике примера 49 из 2-амино-2-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (53 мг, 0,15 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N-трет-бутилглицина (39 мг, 0,18 ммоль). Выход=18 мг (за две стадии 22%). LC/MS способ А:  $R_t=4,26$  мин,  $(M+H)^+=433,13$ .

Пример 115. Синтез (S)-2-(2-аминоацетиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



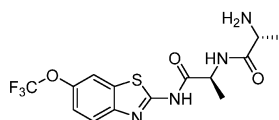
(S)-2-(2-Аминоацетиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,146 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилглицина (33 мг, 0,19 ммоль). Выход=35 мг (за две стадии 50%). LC/MS способ А:  $R_t=3,73$  мин,  $(M+H)^+=362,98$ .

Пример 116. Синтез (S)-2-амино-N-((S)-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



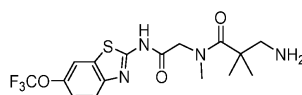
(S)-2-Амино-N-((S)-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,146 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонилаланина (41 мг, 0,22 ммоль). Выход=38 мг (за две стадии 53%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+Na)^+=398,93$ .

Пример 117. Синтез (R)-2-амино-N-((S)-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамида



(R)-2-Амино-N-((S)-1-оксо-1-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из (S)-2-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида (50 мг, 0,146 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-D-аланина (41 мг, 0,22 ммоль). Выход=23 мг (за две стадии 32%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+H)^+=376,98$ .

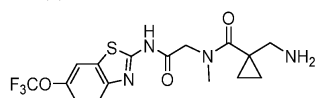
Пример 118. Синтез 3-амино-N,2,2-триметил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (25 мг, 73 мкмоль), 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты (19 мг, 88 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (24 мг, 180 мкмоль, 33 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (33 мг, 88 мкмоль) и перемешивали в течение 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В, прямой ввод). Продукт выпаривали на испарителе Genevac с получением 36 мг (81%). Очищенный продукт растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. HCl/1,4-диоксан выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества, моно-HCl соли. Выход=33 мг (100%, за две стадии 81%). LC/MS способ А:  $R_t=3,88$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

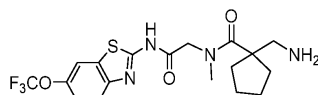
Соединения примеров 119-125 получали в одинаковом масштабе и способом примера 118 выше.

Пример 119. Синтез 1-(аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопропан-1-карбоксамида



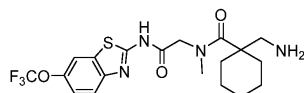
1-(Аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопропан-1-карбоксамида получали согласно методике примера 118 из 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (19 мг, 88 мкмоль). Выход=31 мг (98%, за две стадии 80%). LC/MS способ А:  $R_t=3,81$  мин,  $(M+H)^+=403$ .

Пример 120. Синтез 1-(аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопентан-1-карбоксамид



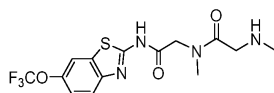
1-(Аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклопентан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 118 из 1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (21 мг, 88 мкмоль). Выход=33 мг (100%, за две стадии 77%). LC/MS способ А:  $R_t=4,07$  мин,  $(M+H)^+=431$ .

Пример 121. Синтез 1-(аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексан-1-карбоксамид



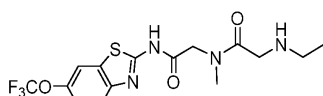
1-(Аминометил)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексан-1-карбоксамид получали согласно методике примера 118 из 1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (23 мг, 88 мкмоль). Выход=23 мг (100%, за две стадии 48%). LC/MS способ А:  $R_t=4,21$  мин,  $(M+H)^+=445$ .

Пример 122. Синтез N-метил-2-(метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



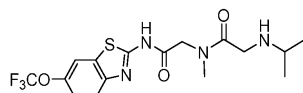
N-Метил-2-(метиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 118 из N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (17 мг, 88 мкмоль). Выход=30 мг (100%, за две стадии 86%). LC/MS способ А:  $R_t=3,70$  мин,  $(M+H)^+=377$ .

Пример 123. Синтез 2-(этиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



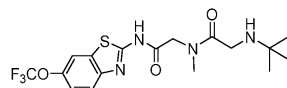
2-(Этиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 118 из N-(трет-бутоксикарбонил)-N-этилглицина (18 мг, 88 мкмоль). Выход=32 мг (100%, за две стадии 86%). LC/MS способ А:  $R_t=3,78$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

Пример 124. Синтез 2-(изопропиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



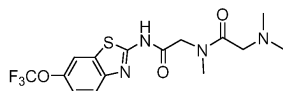
2-(Изопропиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 118 из N-(трет-бутоксикарбонил)-N-изопропилглицина (19 мг, 88 мкмоль). Выход=34 мг (100%, 81% за две стадии). LC/MS способ А:  $R_t=3,88$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

Пример 125. Синтез 2-(трет-N-бутиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



2-(трет-Бутиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 118 из N-(трет-бутоксикарбонил)-N-трет-бутилглицина (20 мг, 88 мкмоль). Выход=29 мг (100%, за две стадии 68%). LC/MS способ А:  $R_t=3,99$  мин,  $(M+H)^+=419$ .

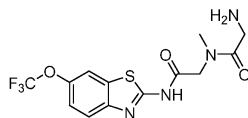
Пример 126. Синтез 2-(диметиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



2-(Диметиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 49 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) и N,N-диметилглицина гидрохлорида (25 мг, 0,18 ммоль). Очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением продукта в виде моно-TFA соли.

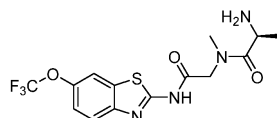
Выход=64 мг (79%). LC/MS способ В:  $R_t=1,41$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

Пример 127. Синтез 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



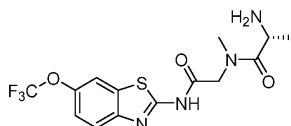
2-Амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 49 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (36 мг, 0,21 ммоль). Выход=38 мг (за две стадии 65%). LC/MS способ А:  $R_t=3,64$  мин,  $(M+H)^+=362,98$ .

Пример 128. Синтез (S)-2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



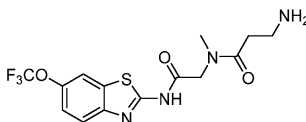
(S)-2-Амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)аланина (41 мг, 0,22 ммоль). Выход=45 мг (за две стадии 75%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+Na)^+=398,93$ .

Пример 129. Синтез (R)-2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



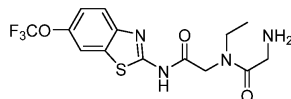
(R)-2-Амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-D-аланина (41 мг, 0,22 ммоль). Выход=45 мг (за две стадии 75%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+Na)^+=398,93$ .

Пример 130. Синтез 3-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамида



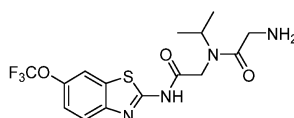
3-Амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пропанамид получали согласно методике примера 49 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (34 мг, 0,10 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-бета-аланина (33 мг, 0,17 ммоль). Выход=35 мг (за две стадии 58%). LC/MS способ А:  $R_t=3,69$  мин,  $(M+H)^+=376,91$ .

Пример 131. Синтез 2-амино-N-этил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



2-Амино-N-этил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 49 из 2-(этиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (35 мг, 0,10 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (23 мг, 0,13 ммоль). Выход=32 мг (за две стадии 77%). LC/MS способ А:  $R_t=3,76$  мин,  $(M+H)^+=376,98$ .

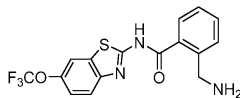
Пример 132. Синтез 2-амино-N-изопропил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



2-Амино-N-изопропил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 49 из 2-(изопропиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорида (37 мг, 0,10 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (23 мг, 0,13 ммоль). Выход=32 мг (за две стадии 75%). LC/MS способ А:  $R_t=3,88$  мин,  $(M+H)^+=390,91$ .

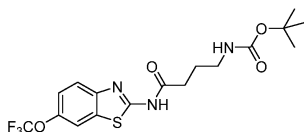


## Пример 133. Синтез 2-(аминометил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бензамида



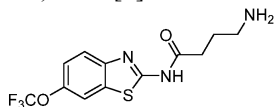
Раствор 2-амино-6-(трифторметокси)бензо[d]тиазола (100 мг, 0,43 ммоль), 2-N-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)бензойной кислоты (161 мг, 0,64 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (83 мг, 0,64 ммоль, 115 мкл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (243 мг, 0,64 ммоль) и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2×25 мл) и 1н. HCl (25 мл). Растворители выпаривали и остаток подвергали методу хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом 10% этилацетата в гексане - 50% этилацетата в гексане. Продукт (87 мг, 43%) растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане, перемешивали в течение 2 ч, затем выпаривали досуха. Получали белый порошкообразный моногидрохлоридный продукт массой 77 мг (100%, за две стадии 43%). LC/MS способ A:  $R_t=3,97$  мин,  $(M+H)^+=368$ .

Пример 134. Синтез трет-бутил(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)карбамата



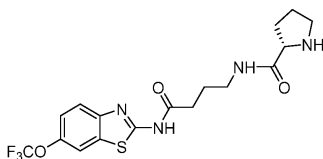
Раствор 2-амино-6-(трифторметокси)бензо[d]тиазола (2,0 г, 8,5 ммоль), N-(трет-бутилоксикарбонил)-4-аминомасляной кислоты (2,6 г, 12,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,7 г, 12,8 ммоль, 2,3 мл) в N,N-диметилформамиде (40 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (4,9 г, 12,8 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Этилацетат (200 мл) добавляли к реакционной смеси и ее промывали водой (2×150 мл), 1н. HCl (2×100 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением светло-желтого кристаллического твердого вещества (2,9 г, 81%). LC/MS способ A:  $R_t=5,88$  мин,  $(M+H)^+=420,42$ .

Синтез 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида



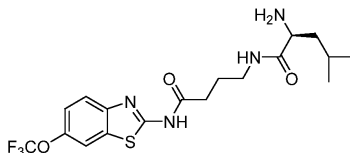
Раствор трет-бутил(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)карбамата (2,8 г, 6,7 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (35 мл) перемешивали в течение 18 ч. Белый осадок отфильтровывали на средней стеклянной фритте и промывали 1,4-диоксаном и эфиром. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 2,55 г (97%). LC/MS способ A:  $R_t=3,68$  мин,  $(M+H)^+=320,30$ .

Синтез (S)-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид



Раствор 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (17 мг, 0,13 ммоль, 23 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-(трет-бутил)-2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)(S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилатом (22 мг, 70 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ B) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (29 мг), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (26 мг, 83%). LC/MS способ A:  $R_t=3,85$  мин,  $(M+H)^+=417$ .

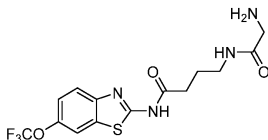
Пример 135. Синтез (S)-2-амино-4-метил-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пентанамида



Раствор 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N,N-

диизопрропилэтиламина (17 мг, 0,13 ммоль, 23 мкл) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 2,5-диоксопирролидин-1-ил(трет-бутоксикарбонил)-*L*-лейцином (23 мг, 70 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (29 мг), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (28 мг, 87%). LC/MS способ А:  $R_t=4,14$  мин,  $(M+H)^+=433$ .

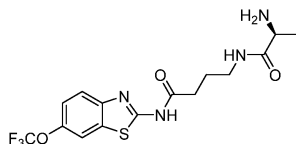
Пример 136. Синтез 4-(2-аминоацетиламино)-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида



Раствор 4-амино-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль), *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-глицина (13 мг, 76 мкмоль) и *N,N*-диизопрропилэтиламина (18 мг, 0,14 ммоль, 25 мкл) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (27 мг, 70 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (17 мг, 54%), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, за две стадии 46%). LC/MS способ А:  $R_t=3,71$  мин,  $(M+H)^+=377$ .

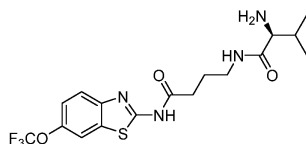
Соединения примеров 137-146 получали в одинаковом масштабе и способом примера 136 выше.

Пример 137. Синтез (*S*)-4-(2-аминопропанамида)-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида



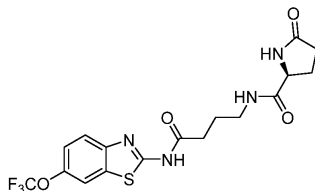
(*S*)-4-(2-Аминопропанамида)-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-аланина с выходом 16 мг (за две стадии 59%). LC/MS способ А:  $R_t=3,75$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

Пример 138. Синтез (*S*)-2-амино-3-метил-*N*-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)бутил)бутанамида



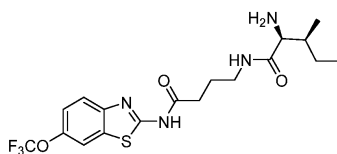
(*S*)-2-Амино-3-метил-*N*-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)бутил)бутанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-валина с выходом 16 мг (за две стадии 59%). LC/MS способ А:  $R_t=3,95$  мин,  $(M+H)^+=419$ .

Пример 139. Синтез (*S*)-5-оксо-*N*-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид



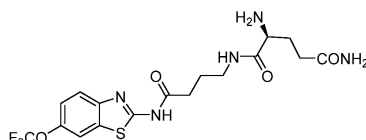
(*S*)-5-Оксо-*N*-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-*N*-(6-(трифторметокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и *L*-пироглутамата с выходом 14 мг (за две стадии 47%). LC/MS способ А:  $R_t=4,22$  мин,  $(M+H)^+=431$ .

Пример 140. Синтез (2S,3S)-2-амино-3-метил-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пентанамида



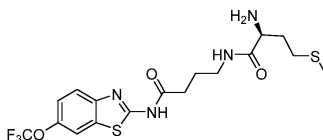
(2S,3S)-2-Амино-3-метил-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пентанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-изолейцина с выходом 14 мг (за две стадии 47%). LC/MS способ А:  $R_t=4,11$  мин,  $(M+H)^+=433$ .

Пример 141. Синтез (S)-4-амино-5-оксо-5-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)пентановой кислоты



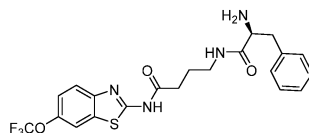
(S)-4-Амино-5-оксо-5-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)пентановую кислоту получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамина с выходом 16 мг (за две стадии 52%). LC/MS способ А:  $R_t=3,62$  мин,  $(M+H)^+=448$ .

Пример 142. Синтез (S)-2-амино-4-(метилтио)-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)бутанамида



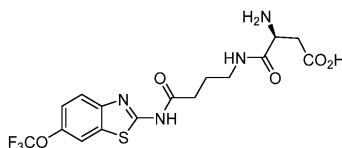
(S)-2-Амино-4-(метилтио)-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)бутанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-метионина с выходом 16 мг (за две стадии 51%). LC/MS способ А:  $R_t=4,02$  мин,  $(M+H)^+=451$ .

Пример 143. (S)-4-(2-Амино-3-фенилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида



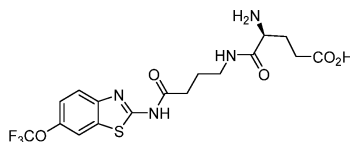
(S)-4-(2-Амино-3-фенилпропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-фенилаланина с выходом 16 мг (за две стадии 50%). LC/MS способ А:  $R_t=4,20$  мин,  $(M+H)^+=467$ .

Пример 144. Синтез (S)-3-амино-4-оксо-4-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)бутановой кислоты



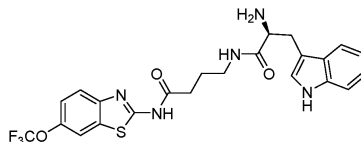
(S)-3-Амино-4-оксо-4-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)бутановой кислоты получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и бета-трет-бутилового сложного эфира N-(трет-бутоксикарбонил)аспарагиновой кислоты с выходом 18 мг (за две стадии 60%). LC/MS способ А:  $R_t=3,72$  мин,  $(M+H)^+=435$ .

Пример 145. Синтез (S)-4-амино-5-оксо-5-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)пентановой кислоты



(S)-4-Амино-5-оксо-5-((4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)амино)пентановую кислоту получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и гамма-трет-бутилового сложного эфира N-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамина с выходом 16 мг (за две стадии 52%). LC/MS способ А:  $R_t=3,72$  мин,  $(M+H)^+=449$ .

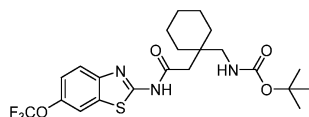
Пример 146. Синтез (S)-4-(2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида



(S)-4-(2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамид получали согласно методике примера 136 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (25 мг, 65 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-триптофана с выходом 20 мг (за две стадии 71%). LC/MS способ А:  $R_t=4,24$  мин,  $(M+H)^+=506$ .

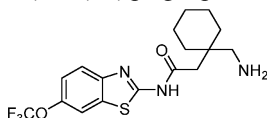
Пример 147. Синтез (S)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид.

Синтез трет-бутил((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)карбамата



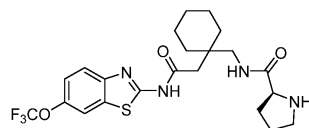
Раствор 2-амино-6-(трифторметокси)бензо[d]тиазола (0,50 г, 2,1 ммоль), 2-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)уксусной кислоты (0,74 г, 2,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,35 г, 2,7 ммоль, 2,30,48 мл) в N,N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (1,0 г, 2,7 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат (100 мл) и ее промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (100 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт подвергали методу хроматографии на силикагеле с градиентом 20-25% этилацетата в гексане с получением продукта в виде белого кристаллического твердого вещества (0,44 г, 43%). LC/MS способ А:  $R_t=7,36$  мин,  $(M+H)^+=488$ .

Синтез 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида



Раствор трет-бутил((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)карбамата (0,42 г, 0,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 18 ч. Растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,38 г, 100%). LC/MS способ А:  $R_t=4,27$  мин, чистота > 95%,  $(M+H)^+=388$ .

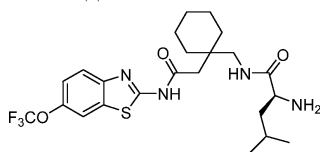
Синтез (S)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



Раствор 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (15 мг, 0,12 ммоль, 21 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-(трет-бутил)-2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)(S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилатом (18 мг, 56 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта, который растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (21 мг, 92%). LC/MS способ А:  $R_t=4,75$  мин,  $(M+H)^+=485$ .

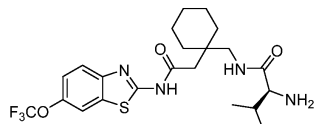
Соединения примеров 148 и 149 получали в одинаковом масштабе и способом примера 147 выше.

Пример 148. Синтез (S)-2-амино-4-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пентанамида



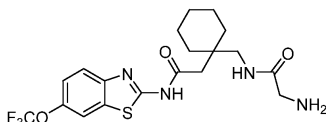
(S)-2-Амино-4-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пентанамид получали согласно методике примера 147 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил-L-лейцината с выходом 23 мг (за две стадии 94%). LC/MS способ А:  $R_t=5,04$  мин,  $(M+H)^+=501$ .

Пример 149. Синтез (S)-2-амино-3-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида



(S)-2-Амино-3-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамид получали согласно методике примера 147 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил-L-валината с выходом 15 мг (за две стадии 66%). LC/MS способ А:  $R_t=4,87$  мин,  $(M+H)^+=487$ .

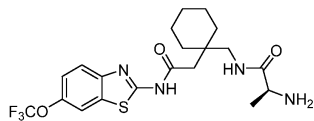
Пример 150. Синтез 2-амино-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)ацетамида



Раствор 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-L-глицина (10 мг, 57 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (15 мг, 0,12 ммоль, 22 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (22 мг, 57 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (13 мг, 51%), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, за две стадии 47%). LC/MS способ А:  $R_t=4,53$  мин,  $(M+H)^+=445$ .

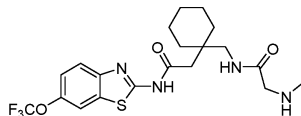
Соединения примеров 151-160 получали в одинаковом масштабе и способом примера 150 выше.

Пример 151. Синтез (S)-2-амино-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пропанамида



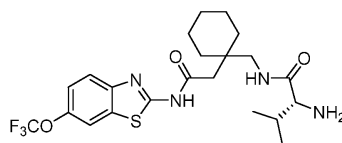
(S)-2-Амино-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пропанамид получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-[(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-аланина с выходом 9 мг (за две стадии 39%). LC/MS способ А:  $R_t=4,61$  мин,  $(M+H)^+=459$ .

Пример 152. Синтез 2-(метиламино)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)ацетамида



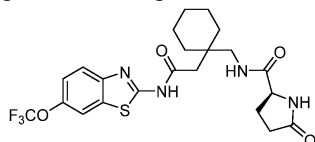
2-(Метиламино)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)ацетамид получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-[(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)саркозина с выходом 15 мг (за две стадии 65%). LC/MS способ А:  $R_t=4,60$  мин,  $(M+H)^+=459$ .

Пример 153. Синтез (R)-2-амино-3-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида



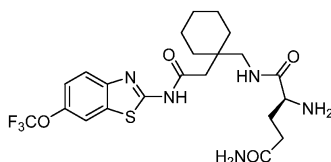
(R)-2-Амино-3-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-D-валина с выходом 11 мг (за две стадии 45%). LC/MS способ А:  $R_t=4,86$  мин,  $(M+H)^+=487$ .

Пример 154. Синтез (S)-5-оксо-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамида



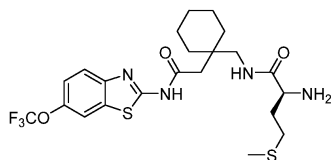
(S)-5-Оксо-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и L-пироглутамата с выходом 12 мг (за две стадии 45%). LC/MS способ А:  $R_t=4,41$  мин,  $(M+H)^+=499$ .

Пример 155. Синтез (S)-2-амино-N1-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пентандиамида



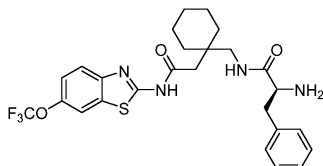
(S)-2-Амино-N1-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пентандиамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-глутамина с выходом 5 мг (за две стадии 19%). LC/MS способ А:  $R_t=4,42$  мин,  $(M+H)^+=516$ .

Пример 156. Синтез (S)-2-амино-4-(метилтио)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида



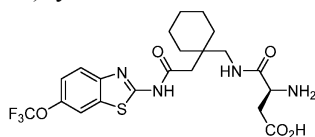
(S)-2-Амино-4-(метилтио)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-метионина с выходом 12 мг (за две стадии 46%). LC/MS способ А:  $R_t=4,90$  мин,  $(M+H)^+=519$ .

Пример 157. Синтез (S)-2-амино-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)-3-фенилпропанамида



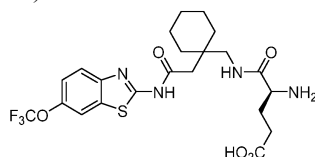
(S)-2-Амино-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)-3-фенилпропанамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-фенилаланина с выходом 13 мг (за две стадии 49%). LC/MS способ А:  $R_t=5,10$  мин,  $(M+H)^+=535$ .

Пример 158. Синтез (S)-3-амино-4-оксо-4-(((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)амино)бутановой кислоты



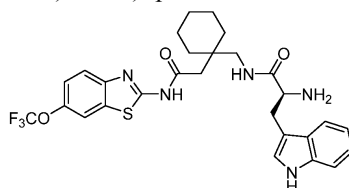
(S)-3-Амино-4-оксо-4-(((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)амино)бутановую кислоту получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и бета-трет-бутилового сложного эфира N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аспартила с выходом 13 мг (за две стадии 51%). LC/MS способ А:  $R_t=4,51$  мин,  $(M+H)^+=503$ .

Пример 159. Синтез (S)-4-амино-5-оксо-5-(((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)амино)пентановой кислоты



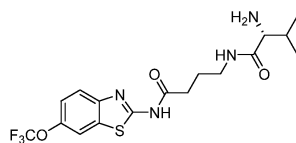
(S)-4-Амино-5-оксо-5-(((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)амино)пентановую кислоту получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и гамма-трет-бутилового сложного эфира N-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамина с выходом 14 мг (за две стадии 54%). LC/MS способ А:  $R_t=4,52$  мин,  $(M+H)^+=517$ .

Пример 160. Синтез (S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пропанамида



(S)-2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)-N-(((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пропанамида получали согласно методике примера 150 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (20 мг, 47 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-триптофана с выходом 11 мг (за две стадии 38%). LC/MS способ А:  $R_t=5,06$  мин,  $(M+H)^+=574$ .

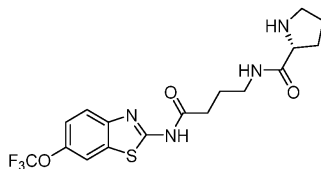
Пример 161. Синтез (R)-2-амино-3-метил-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)бутанамида



Раствор 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (20 мг, 56 мкмоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-D-валина (16 мг, 73 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (22 мг, 0,17 ммоль, 30 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (28 мг, 73 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (21 мг, 72%), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (19 мг, за две стадии 72%). LC/MS способ А:  $R_t=4,01$  мин,  $(M+H)^+=419$ .

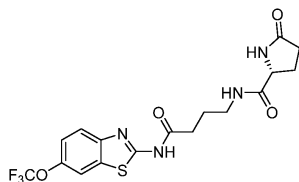
Соединения примеров 162 и 163 получали в одинаковом масштабе и способом примера 161 выше.

Пример 162. Синтез (R)-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид



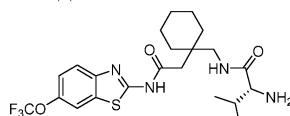
(R)-N-(4-Оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 161 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (20 мг, 56 мкмоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-D-пролина с выходом 25 мг (за две стадии 76%). LC/MS способ А:  $R_t=3,91$  мин,  $(M+H)^+=417$ .

Пример 163. Синтез (R)-5-оксо-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид



(R)-5-Оксо-N-(4-оксо-4-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)бутил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 161 из 4-амино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида (20 мг, 56 мкмоль) и D-пироглутамата с выходом 9 мг (за две стадии 37%). LC/MS способ А:  $R_t=4,28$  мин,  $(M+H)^+=431$ .

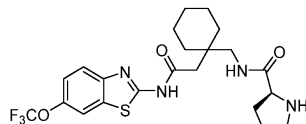
Пример 164. Синтез (R)-2-амино-3-метил-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)бутанамида



Раствор 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (25 мг, 56 мкмоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-D-валина (16 мг, 73 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (22 мг, 0,17 ммоль, 30 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (28 мг, 73 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (10 мг, 30%), которую растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (8 мг, за две стадии 27%). LC/MS способ А:  $R_t=4,86$  мин,  $(M+H)^+=487$ .

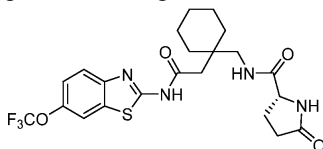
Соединения примеров 165 и 166 получали в одинаковом масштабе и способом примера 164 выше.

Пример 165. Синтез (S)-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



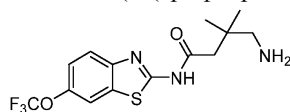
(S)-N-((1-(2-Оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 164 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (25 мг, 56 мкмоль) и (трет-бутоксикарбонил)-D-пролина с выходом 10 мг (за две стадии 34%). LC/MS способ А:  $R_t=3,91$  мин,  $(M+H)^+=417$ .

Пример 166. Синтез (R)-5-оксо-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



(R)-5-Оксо-N-((1-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)циклогексил)метил)пирролидин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 164 из 2-(1-(аминометил)циклогексил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (25 мг, 56 мкмоль) и D-пироглутамата с выходом 12 мг (за две стадии 43%). LC/MS способ А:  $R_t=5,52$  мин,  $(M+H)^+=499$ .

Пример 167. Синтез 4-амино-3,3-диметил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида



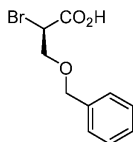
Раствор 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина (37 мг, 0,16 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (55 мг, 0,24 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (33 мг, 0,24 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (31 мг, 0,24 ммоль, 43 мкл) в N,N-



диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-метил-2-хлорпиридиний йодидом (61 мг, 0,24 ммоль) и перемешивали 4 суток. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде твердого вещества (38 мг, 53%), которое растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 4 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (34 мг, 100%, за две стадии 53%). LC/MS способ А:  $R_t=3,95$  мин,  $(M+H)^+=348$ .

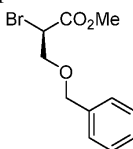
Пример 168. Синтез (S)-3-(бензилокси)-2-морфолино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида.

Синтез (R)-3-(бензилокси)-2-бромпропановой кислоты



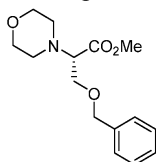
Раствор O-бензил-D-серина (1,0 г, 5,1 ммоль) и бромида калия (3,6 г, 30,6 ммоль) в 2,5н. серной кислоте (35 мл) в ледяной бане перемешивали и обрабатывали частями нитритом натрия (0,95 г, 14 ммоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивали дополнительно 60 мин, затем добавляли эфир (50 мл) и смесь перемешивали 30 мин. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) и выпаривали с получением продукта в виде бесцветного масла (1,3 г, 98%).

Синтез метил(R)-3-(бензилокси)-2-бромпропаноата



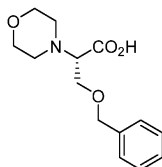
Раствор (R)-3-(бензилокси)-2-бромпропановой кислоты (1,2 г, 4,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и метаноле (5 мл) в ледяной бане обрабатывали эфирным раствором триметилсилилдиазометана (3,5 мл, 7,0 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (1 мл) и перемешивали еще 30 мин. Приблизительно половину растворителя выпаривали в вакууме, добавляли этилацетат (50 мл) и раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в гексане с получением прозрачного бесцветного масла (0,90 г, 72%). LC/MS способ А:  $R_t=5,57$  мин.

Синтез метил(R)-3-(бензилокси)-2-морфолинопропаноата



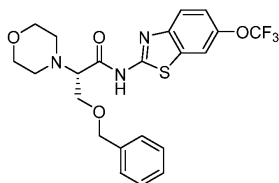
Раствор метил(R)-3-(бензилокси)-2-бромпропаноата (100 мг, 0,36 ммоль) и морфолина (0,16 г, 1,8 ммоль, 0,16 мл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 5 суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с получением продукта в виде масла (0,10 г, 100%). LC/MS способ А:  $R_t=2,95$  мин,  $(M+H)^+=280$ .

Синтез (S)-3-(бензилокси)-2-морфолинопропановой кислоты



Раствор метил(R)-3-(бензилокси)-2-морфолинопропаноата (95 мг, 0,34 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (57 мг, 1,4 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением чистого продукта в виде TFA соли (62 мг, 48%). LC/MS способ А:  $R_t=2,5$  мин,  $(M+H)^+=266$ .

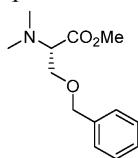
Синтез (S)-3-(бензилокси)-2-морфолино-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



Раствор TFA соли (S)-3-(бензилокси)-2-морфолинопропановой кислоты (55 мг, 0,15 ммоль), 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амин (68 мг, 0,30 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (23 мг, 0,17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль, 81 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-метил-2-хлорпиридиний йодидом (43 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой. Ацетонитрил выпаривали из фракций продукта и водный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и этилацетатом (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь выпаривали с получением моногидрохлоридной соли продукта (60 мг, 77%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=4,82 мин, (M+H)<sup>+</sup>=482.

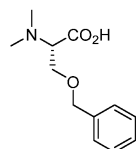
Пример 169. Синтез (S)-3-(бензилокси)-2-(диметиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида.

Синтез метил O-бензил-N,N-диметил-L-серината



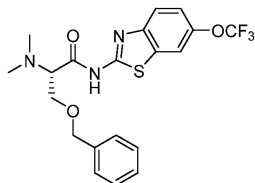
Раствор метил(R)-3-(бензилокси)-2-бромпропаноата (100 мг, 0,36 ммоль) и диметиламина (5,6 М в этаноле, 1,9 ммоль, 0,34 мл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением продукта в виде масла (83 мг, 95%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=2,94 мин, (M+H)<sup>+</sup>=238.

Синтез O-бензил-N,N-диметил-L-серина



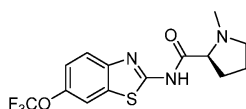
Раствор метил O-бензил-N,N-диметил-L-серината (75 мг, 0,32 ммоль) и лития гидроксида моногидрата (53 мг, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ B) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением чистого продукта в виде TFA соли (110 мг, 100%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=2,53 мин.

Синтез (S)-3-(бензилокси)-2-(диметиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пропанамида



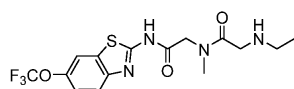
Раствор O-бензил-N,N-диметил-L-серина TFA соли (52 мг, 0,22 ммоль), 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амин (50 мг, 0,15 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (29 мг, 0,22 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль, 81 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-метил-2-хлорпиридиний йодидом (56 мг, 0,22 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой. Ацетонитрил выпаривали из фракций продукта и водный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и этилацетатом (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь выпаривали с получением моногидрохлоридной соли продукта (21 мг, 29%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=2,70 мин, (M+H)<sup>+</sup>=440.

Пример 170. Синтез (S)-1-метил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



Раствор N-метил-L-пролина (55 мг, 0,42 ммоль), 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина (50 мг, 0,21 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (56 мг, 0,42 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль, 75 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-метил-2-хлорпиридиний йодидом (107 мг, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали методом HPLC с обращенной фазой. Фракции продукта объединяли, обрабатывали насыщенным бикарбонатом натрия (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь выпаривали с получением моногидрохлоридной соли продукта (67 мг, 84%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=3,77 мин, (M+H)<sup>+</sup>=346.

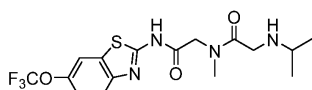
Пример 171. Синтез 2-(этиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (50 мг, 0,16 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-этилглицина (37 мг, 0,18 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (46 мг, 0,36 ммоль, 65 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (68 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой прямым вводом (способ B) и фракции продукта выпаривали на испарителе Genevac с получением продукта в виде смолы (56 мг, 71%), которую растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (43 мг, за две стадии 63%). LC/MS способ C: R<sub>t</sub>=1,41 мин, (M+H)<sup>+</sup>=391.

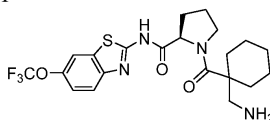
Соединение примера 172 получали в одинаковом масштабе и при условиях примера 171 выше.

Пример 172. Синтез 2-(изопропиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



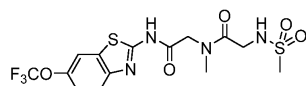
2-(Изопропиламино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамид получали согласно методике примера 171 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (50 мг, 0,16 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-N-изопропилглицина с выходом 43 мг (за две стадии 63%). LC/MS способ C: R<sub>t</sub>=1,44 мин, (M+H)<sup>+</sup>=405.

Пример 173. Синтез (R)-1-(1-(аминометил)циклогексан-1-карбонил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид



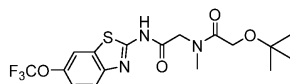
Раствор (R)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (200 мг, 0,54 ммоль), 1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (168 мг, 0,65 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (168 мг, 1,3 ммоль, 233 мкл) в N,N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (247 мг, 0,65 ммоль) и перемешивали 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл), 1н. HCl (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане (10-40%) с получением чистого продукта в виде пенящегося твердого вещества (220 мг, 71%). Этот продукт растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворители выпаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (188 мг, за две стадии 69%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=4,40 мин, (M+H)<sup>+</sup>=471.

Пример 174. Синтез N-метил-2-(метилсульфонамидо)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



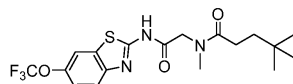
Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида (25 мг, 73 мкмоль), (метилсульфонил)глицина (12 мг, 88 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (24 мг, 183 мкмоль, 33 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (33 мг, 88 мкмоль) и перемешивали 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл), 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В) с получением чистого продукта в виде кристаллического твердого вещества (11 мг, 34%). LC/MS способ С: R<sub>t</sub>=2,06 мин, (M+H)<sup>+</sup>=441.

Пример 175. Синтез 2-(трет-бутоксиди)амино)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (50 мг, 0,15 ммоль), 2-(трет-бутоксиди)уксусной кислоты (22 мг, 0,17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (45 мг, 0,35 ммоль, 63 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (57 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали 3 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В) и объединенные фракции продукта выпаривали с получением чистого продукта в виде липкого твердого вещества (59 мг, 93%). LC/MS способ С: R<sub>t</sub>=2,26 мин, (M+H)<sup>+</sup>=420.

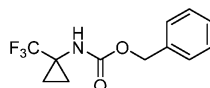
Пример 176. Синтез N,4,4-триметил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамида



N,4,4-Триметил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пентанамид получали согласно методике примера 175 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (50 мг, 0,15 ммоль) и 4,4-диметилпентановой кислоты в том же масштабе, что и соединение примера 175 с выходом 50 мг (80%) продукта. LC/MS способ С: R<sub>t</sub>=2,50 мин, (M+H)<sup>+</sup>=418.

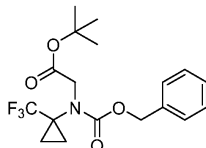
Пример 177. Синтез трет-бутил(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата.

Синтез бензил(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата



Раствор 1-(трифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорида (0,15 г, 0,93 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,28 г, 2,2 ммоль, 0,39 мл) в дихлорметане (5 мл) охлаждали в ледяной бане и обрабатывали бензилхлорформиатом (0,17 г, 1,0 ммоль, 0,143 мл). Смесь оставляли нагреваться до 20°C в течение 2 ч и перемешивали дополнительно 72 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества (135 мг, 56%).

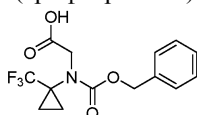
Синтез трет-бутил-N-((бензилокси)карбонил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)глицината



Раствор бензил(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (130 мг, 0,50 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (4 мл) в атмосфере азота в ледяной бане обрабатывали раствором гексаметилдисилиламида лития (1,0 М в тетрагидрофуране, 0,60 мл, 0,60 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли 1-бром-трет-бутилацетат и перемешивание продолжали еще 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным хлоридом аммония (1 мл) и перемешивали 30 мин. Добавляли этилацетат (50 мл) и смесь промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом этилацетата в гексане (0-30%) с получением продукта в виде бесцветного

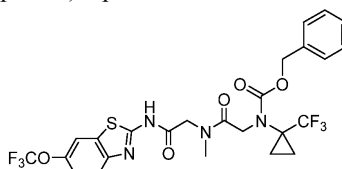
масла (143 мг, 77%). LC/MS способ С:  $R_t=2,69$  мин.

Синтез N-((бензилокси)карбонил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)глицина



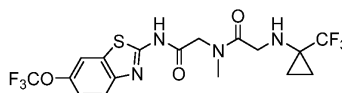
Раствор трет-бутил-N-((бензилокси)карбонил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)глицината (140 мг, 0,37 ммоль) в TFA (1,5 мл) и дихлорметане (1,5 мл) перемешивали 2 ч, затем выпаривали. Получали 117 мг (100%). LC/MS способ С:  $R_t=2,13$  мин.

Синтез трет-бутил(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата



Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (120 мг, 0,35 ммоль), N-((бензилокси)карбонил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)глицина (111 мг, 0,35 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (181 мг, 1,4 ммоль, 251 мкл) в N,N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (133 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл), 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), выпаривали и неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле элюировали с градиентом этилацетата в гексане (20%-100%) с получением чистого продукта в виде смолы (193 мг, 91%). LC/MS способ С:  $R_t=2,60$  мин,  $(M+H)^+=605$ .

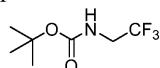
Синтез N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-2-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)ацетамида



Раствор трет-бутил(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (50 мг, 83 мкмоль) в концентрированной бромистоводородной кислоте в уксусной кислоте (2 мл), перемешивали в течение 18 ч и выпаривали. Остаток растворяли в воде (2 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В). Фракции продукта выпаривали с получением чистого продукта в виде TFA соли (25 мг, 52%). LC/MS способ С:  $R_t=2,40$  мин,  $(M+H)^+=471$ .

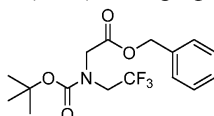
Пример 178. Синтез N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)ацетамида гидрохлорида.

Синтез трет-бутил(2,2,2-трифторэтил)карбамата



Раствор 2,2,2-трифторэтиламин гидрохлорида (1,0 г, 7,4 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (15 мл) обрабатывали карбонатом натрия (0,78 г, 7,4 ммоль) и перемешивали 5 мин. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,4 г, 6,6 ммоль) и смесь перемешивали 20 ч. Дихлорметан (50 мл) добавляли к реакционной смеси и ее промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водный слой снова экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и объединенные дихлорметановые слои промывали соевым раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с получением белого твердого вещества (964 мг, 65%).

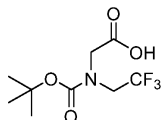
Синтез бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)глицината



Раствор трет-бутил(2,2,2-трифторэтил)карбамата (300 мг, 1,50 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере азота в ледяной бане обрабатывали раствором гексаметилдисиламида лития (1,0 М в тетрагидрофуране, 1,8 мл, 1,8 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли 1-бромбензилацетат (518 мг, 2,25 ммоль, 0,357 мл) и перемешивание продолжали еще 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным хлоридом аммония (3 мл) и перемешивали 30 мин. Добавляли этилацетат (50 мл) и смесь промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом этилацетата в гексане (0-30%) с получением продукта в виде

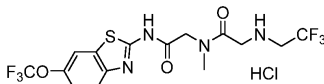
бесцветного масла (335 мг, 65%). LC/MS способ C:  $R_t=2,62$  мин.

Синтез N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)глицина



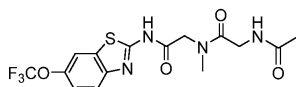
Бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)глицинат (170 мг, 0,49 ммоль) гидрировали (начальное давление 45 фунт/кв.дюйм) над 10% Pd/C (30 мг) в метаноле (4 мл). Через 18 ч катализатор отфильтровывали через целит (промывка метанолом) и фильтрат выпаривали с получением продукта в виде кристаллического твердого вещества (126 мг, 100%).

Синтез N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)ацетамида гидрохлорида



Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (160 мг, 0,47 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)глицина (120 мг, 0,47 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (152 мг, 1,2 ммоль, 211 мкл) в N,N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (179 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл), 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), выпаривали и неочищенный продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой. Фракции продукта объединяли, обрабатывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Продукт растворяли в 4н. HCl/1,4-диоксане и перемешивали 2 ч. Твердое осажденное вещество отфильтровывали на стеклообразной фритте, промывали 1,4-диоксаном и DCM и сушили в вакууме с получением 150 мг (66%). LC/MS способ A:  $R_t=4,13$  мин,  $(M+H)^+=445$ .

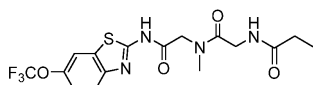
Пример 179. Синтез 2-ацетида-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



Раствор 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (17 мг, 132 мкмоль, 24 мкл) в N,N-диметилформамиде (0,4 мл) обрабатывали уксусным ангидридом (8,0 мг, 76 мкмоль, 7,5 мкл) и перемешивали 18 ч. Очищали методом HPLC с обращенной фазой (прямое ведение реакционной смеси) и фракции продукта выпаривали с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, 78%). LC/MS способ B:  $R_t=1,82$  мин,  $(M+H)^+=405$ .

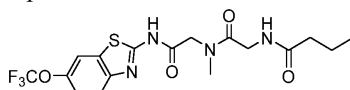
Соединения примеров 180-184 получали в одинаковом масштабе и способом примера 179 выше.

Пример 180. Синтез N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)пропионамида



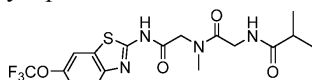
N-(2-(Метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)пропионамид получали согласно методике примера 179 из 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и пропионового ангидрида с выходом 12 мг (76%). LC/MS способ B:  $R_t=1,90$  мин,  $(M+H)^+=419$ .

Пример 181. Синтез N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)бутирамида



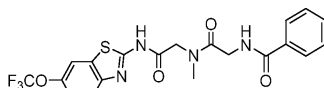
N-(2-(Метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)бутирамид получали согласно методике примера 179 из 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и масляного ангидрида с выходом 12 мг (73%). LC/MS способ B:  $R_t=1,99$  мин,  $(M+H)^+=433$ .

Пример 182. Синтез N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)изобутирамида



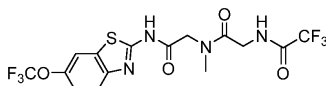
N-(2-(Метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)изобутираид получали согласно методике примера 179 из 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и изомасляного ангидрида с выходом 12 мг (73%). LC/MS способ В:  $R_t=1,98$  мин, чистота > 95%,  $(M+H)^+=433$ .

Пример 183. Синтез N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)бензамида



N-(2-(Метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)бензамид получали согласно методике примера 179 из 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и бензойного ангидрида с выходом 14 мг (79%). LC/MS способ В:  $R_t=2,10$  мин,  $(M+H)^+=467$ .

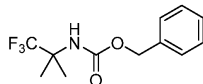
Пример 184. Синтез 2,2,2-трифтор-N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)ацетамида



2,2,2-Трифтор-N-(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)ацетаид получали согласно методике примера 179 из 2-амино-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, 38 мкмоль) и трифторуксусного ангидрида с выходом 13 мг (75%). LC/MS способ В:  $R_t=2,12$  мин,  $(M+H)^+=459$ .

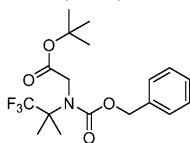
Пример 185. Синтез N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетамида

Синтез бензил(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата



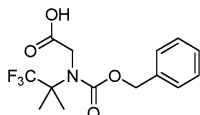
Раствор 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина (1,0 г, 7,9 ммоль, 0,90 мл), N,N-диизопропилэтиламина (1,5 г, 12 ммоль, 1,7 мл) и 4-(диметиламино)пиридина (50 мг) в дихлорметане (40 мл) охлаждали в ледяной бане и обрабатывали раствором бензилхлорформиата (2,0 г, 12 ммоль, 1,7 мл) в дихлорметане (10 мл) по каплям в течение 10 мин. Смесь оставляли нагреваться до 20°C в течение 2 ч и перемешивали дополнительно 24 ч. Смесь промывали 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане (5-10-20%) с получением продукта в виде твердого вещества (1,12 г, 56%). LC/MS способ С:  $R_t=2,32$  мин.

Синтез трет-бутил-N-((бензилокси)карбонил)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)глицината



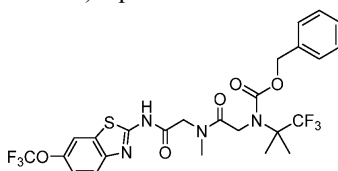
Раствор бензил(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (1,1 г, 4,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота в ледяной бане обрабатывали раствором гексаметилдисилиламида лития (1,0 М в тетрагидрофуране, 5,0 мл, 5,0 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли 1-бром-трет-бутилацетат (1,2 г, 6,3 ммоль, 0,95 мл) и смесь нагревали до 20°C в течение 2 ч. Перемешивание продолжали еще 72 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным хлоридом аммония (5 мл) и перемешивали 30 мин. Приблизительно 75% растворители выпаривали и остаток обрабатывали этилацетатом (50 мл). Смесь промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане (0-30%) с получением продукта в виде смеси с примесями (600 мг), которую дополнительно очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением продукта в виде масла (165 мг, 10,5%). LC/MS способ А:  $R_t=6,57$  мин.

## Синтез N-((бензилокси)карбонил)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)глицина



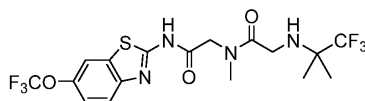
Раствор трет-бутил-N-((бензилокси)карбонил)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)глицината (160 мг, 0,43 ммоль) в TFA (2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали 2 ч, затем выпаривали. Остаток растворяли в толуоле (5 мл) и выпаривали (повторяли 2X) с получением 132 мг (97%). LC/MS способ А:  $R_t=4,87$  мин.

Синтез бензил(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата



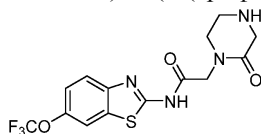
Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (150 мг, 0,45 ммоль), N-((бензилокси)карбонил)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)глицина (130 мг, 0,41 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (120 мг, 0,90 ммоль, 160 мкл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидом гексафторфосфатом (170 мг, 0,45 ммоль) и перемешивали 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл), 1н. HCl (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), выпаривали и неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле элюировали с градиентом этилацетата в гексане (20-70%) с получением чистого продукта в виде смолы (188 мг, 76%). LC/MS способ А:  $R_t=6,28$  мин,  $(M+H)^+=608$ .

Синтез N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетамида



Раствор бензил(2-(метил(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (180 мг, 0,30 ммоль) в концентрированной гидробромидной кислоте в уксусной кислоте (4 мл) перемешивали в течение 2 ч и образовывался осадок. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до твердого вещества. Растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и обрабатывали 4н. HCl/1,4-диоксаном. Осаждался гидрохлоридный продукт и его собирали на средней стеклянной фритте, промывали диоксаном и дихлорметаном и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого порошка (130 мг, 85%). LC/MS способ А:  $R_t=4,45$  мин,  $(M+H)^+=473$ .

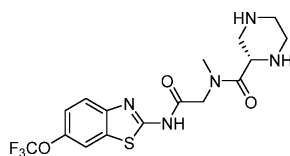
Пример 186. Синтез 2-(2-оксопиперазин-1-ил)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)



Раствор 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина (150 мг, 0,64 ммоль), 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)уксусной кислоты (232 мг, 0,90 ммоль) и N-гидроксибензотриазола (122 мг, 0,90 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,75 мл) обрабатывали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (173 мг, 0,90 ммоль) и перемешивали 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали 0,5н. HCl (25 мл) и насыщенным раствором водного бикарбоната натрия (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), выпаривали и неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане (0-100%) с получением чистого продукта, который растворяли в этилацетате (4 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (6 мл). Смесь отстаивали в течение 3 ч и осадок отфильтровывали, промывали (этилацетатом) и сушили с получением продукта в виде белого порошка (98 мг, 37%). LC/MS способ А:  $R_t=3,60$  мин,  $(M+H)^+=375$ .

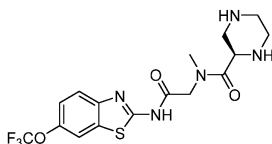


Пример 187. Синтез (S)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперазин-2-карбоксамида



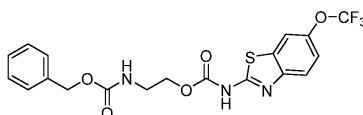
Раствор 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (100 мг, 0,293 ммоль), (S)-1,4-бис-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (135 мг, 0,41 ммоль), N-гидроксibenзотриазола (55 мг, 0,41 ммоль) и триэтиламина (33 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,50 мл) обрабатывали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (79 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали 0,5н. HCl (25 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), выпаривали и неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле элюировали с градиентом этилацетата в гексане (20-80%) с получением чистого продукта (120 мг), который растворяли в этилацетате (3 мл) и 4н. HCl/1,4-диоксане (4 мл). Смесь отстаивали в течение 3 ч и осадок отфильтровывали, промывали (этилацетатом) и сушили с получением продукта в виде белого порошка (65 мг, 45%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=3,39 мин, (M+H)<sup>+</sup>=418.

Пример 188. Синтез (R)-N-метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперазин-2-карбоксамида



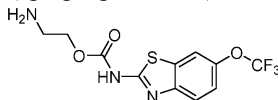
(R)-N-Метил-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пиперазин-2-карбоксамид получали согласно методике примера 187 из 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида моногидрохлорида (100 мг, 0,293 ммоль) и (R)-1,4-бис-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты в том же масштабе, что и в примере 187, с выходом 60 мг (42%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=3,39 мин, (M+H)<sup>+</sup>=418.

Пример 189. Синтез бензил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата



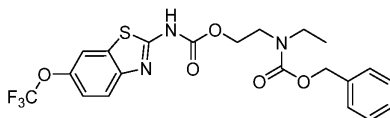
К раствору бензил-2-гидроксиэтилкарбамата (98 мг, 0,5 ммоль) в хлороформе (1,0 мл) добавляли трифосген (60 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (1,0 мл) и добавляли к смеси 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина (117 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в хлороформе (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением требуемого продукта. Выход=54 мг (24%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=5,87 мин, (M+Na)<sup>+</sup>=478.

Пример 190. Синтез 2-аминоэтил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата



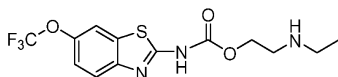
К раствору бензил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата (32,7 мг, 0,072 ммоль) в изопропанолe (3 мл) добавляли HBr в уксусной кислоте (33%, 0,3 мл). Смесь нагревали при 50°C всю ночь, а затем концентрировали. Остаток очищали методом обращенной HPLC с получением требуемого продукта в виде TFA соли. Выход=28,8 мг (92%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=3,74 мин, (M+H)<sup>+</sup>=322.

Пример 191. Синтез бензилэтил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата



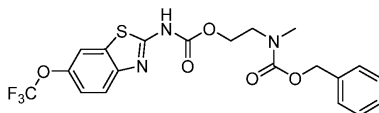
Бензилэтил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамат получали согласно методике примера 189 в том же масштабе из 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина и бензилэтил-2-гидроксиэтилкарбамата. Выход=23 мг (9,5%). LC/MS способ A: R<sub>t</sub>=5,99 мин, (M+H)<sup>+</sup>=484.

Пример 192. Синтез 2-(этиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата



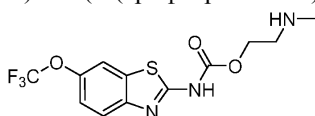
2-(Этиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат получали согласно методике примера 190 в том же масштабе из бензилэтил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата (18 мг, 0,037 ммоль). Выход=9,5 мг (58%). LC/MS способ А:  $R_t=3,89$  мин,  $(M+H)^+=350$ .

Пример 193. Синтез бензилметил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата



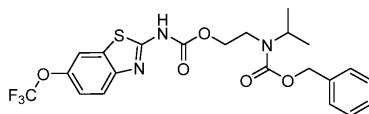
Бензилметил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамат получали согласно методике примера 189 в том же масштабе из 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина и бензилметил-2-гидроксиэтилкарбамата. Выход=36 мг (15%). LC/MS способ А:  $R_t=5,98$  мин,  $(M+H)^+=470,26$ .

Пример 194. Синтез 2-(метиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата



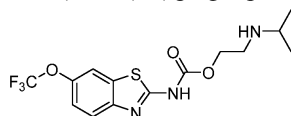
2-(Метиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат получали согласно методике примера 190 из бензилметил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата (18 мг, 0,037 ммоль). Выход=19 мг (69%). LC/MS способ А:  $R_t=3,80$  мин,  $(M+H)^+=336,06$ .

Пример 195. Синтез бензилизопропил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата



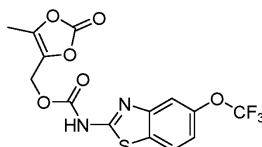
Бензилизопропил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамат получали согласно методике примера 189 в том же масштабе из 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина и бензилизопропил-2-гидроксиэтилкарбамата. Выход=51 мг (21%). LC/MS способ А:  $R_t=6,79$  мин,  $(M+Na)^+=520,12$ .

Пример 196. Синтез 2-(изопропиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата



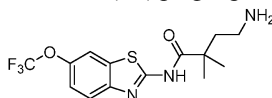
2-(Изопропиламино)этил(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат получали согласно методике и в том же масштабе, что и в примере 190 из бензилизопропил(2-(((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамоил)окси)этил)карбамата. Выход=26 мг (62%). LC/MS способ А:  $R_t=3,96$  мин,  $(M+H)^+=364$ .

Пример 197. Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил(5-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата



(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил(5-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат получали согласно методике примера 189 в том же масштабе из 6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амина и 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она. Выход=10 мг (5%). LC/MS способ А:  $R_t=5,67$  мин.

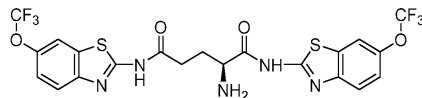
Пример 198. Синтез 4-амино-2,2-диметил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамида



4-Амино-2,2-диметил-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)бутанамид получали согласно методике примера 147 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (0,10 г, 0,43 ммоль) и N-Вос-4-амино-2,2-диметилбутановой кислоты (0,15 г, 0,64 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соедине-

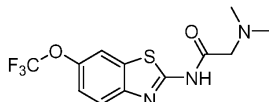
ния 138 мг (72%). LC/MS способ А:  $R_t=6,43$  мин, чистота > 90%,  $(M+H)^+=448$ . Выход конечного продукта (111 мг, 100%, в общем 72%). LC/MS способ А:  $R_t=4,03$  мин,  $(M+H)^+=348$ .

Пример 199. Синтез (S)-2-амино-N1,N5-бис-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пентандиамида



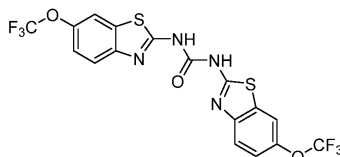
(S)-2-Амино-N1,N5-бис-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)пентандиаמיד получали согласно методике примера 147 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (117 мг, 0,5 ммоль) и N-Вос(S)-2-аминопентандионовой кислоты (62 мг, 0,25 ммоль). Выход Вос-защищенного промежуточного соединения 42 мг (25%). LC/MS способ А:  $R_t=5,72$  мин, чистота > 90%,  $(M+H)^+=679$ . Выход конечного продукта (17 мг, 40%, в общем 10%). LC/MS способ А:  $R_t=4,99$  мин,  $(M+H)^+=580$ .

Пример 200. Синтез 2-(диметиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида



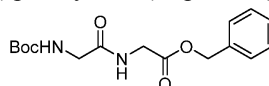
2-(Диметиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил) получали согласно методике примера 147 из 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (117 мг, 0,5 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (58 мг, 0,75 ммоль). Выход=200 мг (93%). LC/MS способ А:  $R_t=3,35$  мин, чистота > 90%,  $(M+H)^+=320$ .

Пример 201. Синтез 1,3-бис-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины



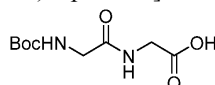
Смесь 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (936 мг, 4,0 ммоль) и трифосгена (593 мг, 2,0 ммоль) в хлороформе (10 мл) нагревали до 60°C в течение 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали (непрореагировавший рилузол) и фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 1н. HCl (25 мл), насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением изоцианидного промежуточного соединения. Выход=375 мг (36%). LC/MS способ А:  $R_t=6,41$  мин, чистота > 90%,  $(M+H)^+=261,19$ . Смесь изоцианида (26 мг, 0,1 ммоль) и 2-амино-6-(трифторметокси)бензимидазола (23 мг, 0,1 ммоль) в 2-бутаноне (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Смесь концентрировали и остаток перемешивали в метиленхлориде в течение 20 мин, твердое вещество собирали, промывали метиленхлоридом и сушили в вакууме. Выход=23 мг (46%). LC/MS способ А:  $R_t=6,90$  мин,  $(M+H)^+=496$ .

Пример 202. Синтез бензил-2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}ацетида)ацетата



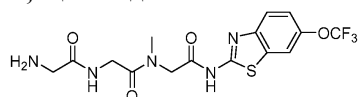
Раствор (трет-бутилоксикарбонил)глицина (0,39 г, 2,3 ммоль), бензилового сложного эфира глицина гидрохлорида (0,50 г, 2,5 ммоль) и триэтиламина (0,51 г, 5,0 ммоль, 0,70 мл) в N,N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (0,95 г, 2,5 ммоль) и перемешивали 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали 1н. HCl (50 мл), водой (50 мл), 1 М раствором карбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением бензил-2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}ацетида)ацетата в виде воскообразного твердого вещества (800 мг, 99%). LC/MS способ А:  $R_t=4,30$  мин,  $(M+H)^+=323$ . <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=7.36$  (s, 5H), 6.55 (bs, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.09 (bs, 1H), 4.11 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.86 (d, J=5.8 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H).

Пример 203. Синтез 2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}ацетида)уксусной кислоты



Бензил-2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}ацетида)ацетат (790 мг, 2,4 ммоль) гидрировали при давлении водорода 1 атм над 10% Pd/C (100 мг) в метаноле (25 мл) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали над целитом, промывали метанолом (2x5 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}ацетида)уксусной кислоты в виде твердого вещества (555 мг, 100%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta=3.92$  (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

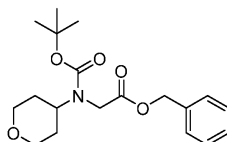
Пример 204. Синтез 2-амино-N-{{метил({{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}}карбамоил}метил}карбамоил}метил}ацетамида



Раствор 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида дигидрохлорида (40 мг, 0,11 ммоль), (трет-бутилоксикарбонил)глицилглицина (28 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (33 мг, 0,33 ммоль, 46 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (44 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь затем очищали методом RP/HPLC без обработки (способ В) и фракции продукта объединяли, обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2×25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества (34 мг, 60%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=4,86 мин, (M+H)<sup>+</sup>=520.

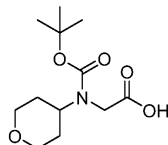
Твердое вещество растворяли в метиленхлориде (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) и оставляли отстаиваться в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в воде (25 мл) и лиофилизировали с получением 2-амино-N-[[метил({{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}}карбамоил}метил}карбамоил]метил}ацетамида в виде светло-желтого порошка соли трифторуксусной кислоты (40 мг, 60% за две стадии). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=3,69 мин, (M+H)<sup>+</sup>=420. <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ=7.84 (d, J=1.8 Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.78 и 7.80 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.8 Гц, J=1.8 Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4.45 и 4.38 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.28 и 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H).

Пример 205. Синтез бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}ацетата



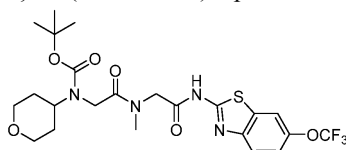
Раствор 4-аминотetraгидропирана (0,46 г, 4,6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали триэтиламино (0,59 г, 5,8 ммоль, 0,80 мл) и бромбензилацетатом (1,3 г, 5,8 ммоль, 0,91 мл) и перемешивали в течение 24 ч. Добавляли трет-бутилоксикарбонильный ангидрид (1,0 г, 4,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 72 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и 1n. HCl (50 мл) и разделяли. Органический слой промывали водой (30 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}ацетата в виде твердого вещества (0,80 г, 50%). LC/MS способ А: R<sub>t</sub>=5.43 мин, (M+H)<sup>+</sup>=250 (M+H<sup>+</sup>-100, (трет-бутилоксикарбонил)). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ=7.35 (s, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.25-4.40 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.44 (t, 2H, J=11.7 Гц), 1.33-1.73 (m, 13H).

Пример 206. Синтез 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}уксусной кислоты



Раствор 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}ацетата (0,80 г, 2,3 ммоль) гидрировали при давлении водорода 1 атм над 5% Pd/C (100 мг) в метаноле (25 мл) в течение 2 ч. Смесь отфильтровывали над целитом, промывали метанолом (2×5 мл) и концентрировали с получением 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}уксусной кислоты в виде твердого вещества (0,61 г, 100%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ=конформеры при 4.25-4.40 и 3.60-3.80 (m, 1H), 3.80-4.05 (m, 4H), 3.45 (t, J=14.3 Гц, 2H), 1.50-1.95 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

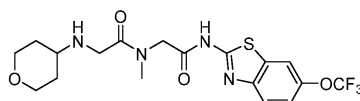
Пример 207. Синтез трет-бутил-N-{{метил({{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}}карбамоил}метил}карбамоил}метил}-N-(оксан-4-ил)карбамата



Раствор 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(оксан-4-ил)амино}уксусной кислоты (52 мг, 0,15 ммоль), 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида дигидрохлорида (50 мг, 0,13 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (50 мг, 0,39 ммоль, 70 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (57 мг, 0,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь продукта

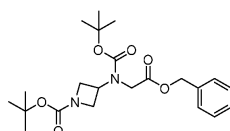
очищали методом HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC, способ В) без обработки с получением 66 мг (93%) трет-бутил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-N-(оксан-4-ил)карбамата в виде твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_t=5,46$  мин,  $(M+H)^+=547$ .

Пример 208. Синтез N-метил-2-[(оксан-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



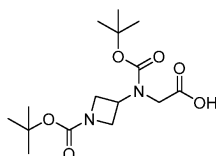
Раствор трет-бутил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-N-(оксан-4-ил)карбамата (66 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Продукт осаждался в виде мелкого белого порошка, который собирали фильтрацией, промывали диоксаном и эфиром, и сушили с получением 56 мг (83%) дигидрохлоридной соли N-метил-2-[(оксан-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида. LC/MS способ А:  $R_t=3,89$  мин,  $(M+H)^+=447$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.85$  (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.81 и 7.80 (d,  $J=9.1$  Гц, 1H), 7.36 (dd,  $J=9.1$  Гц и  $J=1.5$  Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.24 и 4.10 (s, 2H), 4.02 (dd,  $J=12.0$  Гц,  $J=6.5$  Гц, 2H), 3.35-3.50 (m, 3H), 3:1 конформеры при 3.18 и 3.04 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.70 (ddd,  $J=17.0$ ,  $J=12.4$  Гц,  $J=5.0$  Гц, 2H).

Пример 209. Синтез трет-бутил-3-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино}азетидин-1-карбоксилата



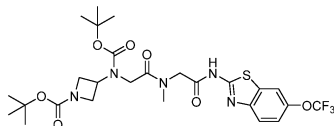
трет-Бутил-3-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино}азетидин-1-карбоксилат получали согласно методике примера 205 из трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата. (0,82 г, 42%). LC/MS способ А:  $R_t=6,08$  мин,  $(M+Na)^+=423$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=7.36$  (s, 5H), 5.17 (s, 2H), конформеры при 4.90-4.50 и 4.35-4.50 (m, 1H), 3.80-4.20 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 1.33-1.53 (m, 18H).

Пример 210. Синтез 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино)}уксусной кислоты



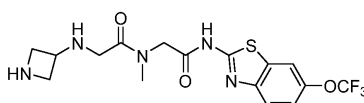
2-{{(трет-Бутоксикарбонил)}(1-[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино)}уксусную кислоту получали согласно методике примера 206 из 0,82 г (2,0 ммоль) трет-бутил-3-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино}азетидин-1-карбоксилата (0,64 г, 97%).  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ =конформеры при 4.93-5.02 и 4.45-4.53 (m, 1H), 3.83-4.22 (m, 6H), 1.44 (s, 18H).

Пример 211. Синтез трет-бутил-3-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-[[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил]амино)}азетидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-3-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-[[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил]амино)}азетидин-1-карбоксилат получали согласно методике примера 207 из 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-[(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино)}уксусной кислоты и 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида дигидрохлорида (75 мг, 94%). LC/MS способ А:  $R_t=6,01$  мин,  $(M+H)^+=618$ , ЯМР.

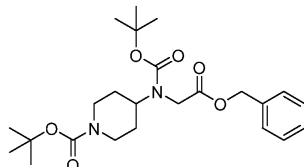
Пример 212. Синтез 2-[(азетидин-3-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



2-[(Азетидин-3-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамид получали согласно методике примера 208 из трет-бутил-3-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-[[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил]амино)}азетидин-1-карбоксилата (75 мг) с получением 43 мг (63%) 2-[(азетидин-3-ил)амино]-N-

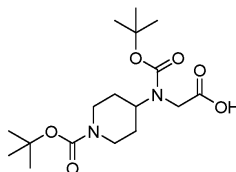
метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого порошка. LC/MS способ А:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=7.85$  (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.81 и 7.80 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.35 (dd,  $J=8.8$  Гц и  $J=1.5$  Гц, 1H), 4.20-4.60 (m, 9H), 3:1 конформеры при 3.21 и 3.18 (s, 3H).

Пример 213. Синтез трет-бутил-4-{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



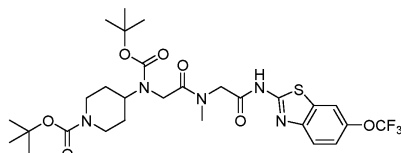
трет-Бутил-4-{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно методике примера 205 из трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата. Получали трет-бутил-4-{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 63%). LC/MS способ А:  $R_t=5,43$  мин,  $(\text{M}+\text{Na})^+=471$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.36$  (s, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.10-4.30 (m, 3H), конформеры при 3.94 и 3.80 (s, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), конформеры при 1.35-1.45 (s, 18H).

Пример 214. Синтез 2-((трет-бутоксикарбонил)(1-((трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)уксусной кислоты



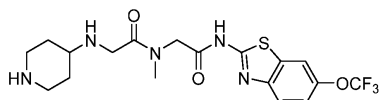
2-((трет-Бутоксикарбонил)(1-((трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)уксусную кислоту получали согласно методике примера 206 из трет-бутил-4-{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 2,9 ммоль) с получением 2-((трет-бутоксикарбонил)(1-((трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)уксусной кислоты (1,0 г, 96%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=4.10$ -4.32 (m, 3H), 3.78-3.95 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 2H), 1.75 (d,  $J=10.3$  Гц, 2H), 1.52 (bs, 20H).

Пример 215. Синтез трет-бутил-4-{((трет-бутоксикарбонил)([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



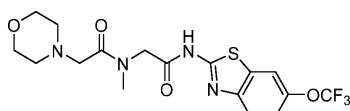
трет-Бутил-4-{((трет-бутоксикарбонил)([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно методике примера 207 из 2-((трет-бутоксикарбонил)(1-((трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)уксусной кислоты и 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида дигидрохлорида с получением 82 мг (98%) трет-бутил-4-{((трет-бутоксикарбонил)([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата. LC/MS способ А:  $R_t=6,20$  мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=646$ .

Пример 216. Синтез N-метил-2-[(пиперидин-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



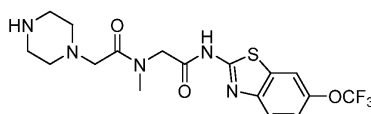
N-Метил-2-[(пиперидин-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамид получали согласно методике примера 208 из трет-бутил-4-{((трет-бутоксикарбонил)([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (82 мг) с получением 57 мг (79%) N-метил-2-[(пиперидин-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого порошка. LC/MS способ А:  $R_t=3,47$  мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=447$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=7.85$  (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.81 и 7.80 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.36 (dd,  $J=8.8$  Гц и  $J=2.0$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4.45 и 4.47 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.32 и 4.18 (s, 2H), 3.50-3.61 (m, 3H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.05 (s, 3H), 3.12 (ddd,  $J=13.2$  Гц,  $J=13.2$  Гц,  $J=3.0$  Гц, 2H), 2.42 (d,  $J=13.2$  Гц, 2H), 1.95 (ddd,  $J=20.1$  Гц,  $J=13.2$  Гц,  $J=4.1$  Гц, 2H).

Пример 217. Синтез 2-[N-метил-2-(морфолин-4-ил)ацетида]-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида



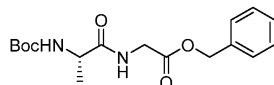
Раствор 2-(морфолин-4-ил)уксусной кислоты (50 мг, 0,34 ммоль), 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида дигидрохлорида (106 мг, 0,31 ммоль) и DIPEA (88 мг, 0,64 ммоль, 122 мкл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (129 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали в течение 72 ч. Смесь очищали методом RP-HPLC (способ В) и фракции продукта объединяли и лиофилизировали с получением 2-[N-метил-2-(морфолин-4-ил)ацетида]-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида в виде белого порошка (92 мг, 54%). LC/MS способ А:  $R_t=3,87$  мин,  $(M+H)^+=433$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7,85$  (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7,81 и 7,99 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,36 (dd,  $J=9,0$  Гц,  $J=1,2$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4,44 и 4,41 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4,43 и 4,25 (s, 2H), 3,80-4,10 (m, 4H), 3,20-3,60 (m, 4H), 3:1 конформеры при 3,16 и 3,05 (s, 3H).

Пример 218. Синтез 2-[N-метил-2-(пиперазин-1-ил)ацетида]-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида



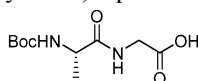
Раствор 2-[4-[(трет-бутоксикарбонил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (41 мг, 0,17 ммоль), 2-(метиламино)-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида дигидрохлорида (50 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (22 мг, 0,17 ммоль, 30 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (65 мг, 0,17 ммоль) и перемешивали 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали методом RP-HPLC (способ В) и фракции продукта объединяли, обрабатывали насыщенным раствором водного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (25 мл) и сушили ( $MgSO_4$ ). Растворители выпаривали с получением бесцветного стеклообразного твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане и трифторуксусной кислоте (1:1, 3 мл) и оставляли отстаиваться в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в воде (10 мл) и лиофилизировали с получением 2-[N-метил-2-(пиперазин-1-ил)ацетида]-N-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетида в виде белого порошка (74 мг, 75%). LC/MS способ А:  $R_t=3,54$  мин,  $(M+H)^+=432$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7,86$  (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 1:1 конформеры при 7,81 и 7,99 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 1:1 конформеры при 4,43 и 4,38 (s, 2H), 1:1 конформеры при 3,71 и 3,40 (s, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 1:1 конформеры при 3,20 и 3,08 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 4H), 2,68-2,75 (m, 2H).

Пример 219. Синтез бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]ацетата



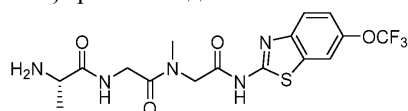
Бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]ацетат получали согласно методике для бензил-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]ацетида)ацетата из (трет-бутилоксикарбонил)аланина с получением бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]ацетата в виде твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_t=5,38$  мин,  $(M+H)^+=337$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=7,36$  (s, 5H), 6,63 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,94 (bs, 1H), 4,21 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,09 (ABq,  $J=5,3$  Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Пример 220. Синтез 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]уксусной кислоты



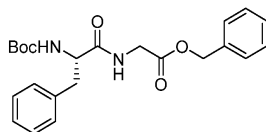
Бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]ацетат получали согласно методике для бензил-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]ацетида)ацетата из бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]ацетата с получением 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропанамида]уксусной кислоты в виде твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=4,10$  (q,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,90 (ABq,  $J=17,9$  Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Пример 221. Синтез (2S)-2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}пропанамида



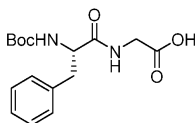
(2S)-2-Амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}пропанамид получали согласно методике для 2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}ацетамида из (трет-бутилоксикарбонил)аланилглицина с получением (2S)-2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}пропанамида. LC/MS способ А:  $R_t=3,72$  мин,  $(M+H)^+=434$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.84$  (d,  $J=1.8$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.78 и 7.80 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 7.35 (dd,  $J=8.7$  Гц,  $J=1.8$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4.46 и 4.38 (s, 2H), 4.26 (ABq,  $J=17.3$  Гц, 2H), 4.00 (q,  $J=7.0$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H), 1.52 (d,  $J=7.0$  Гц, 3H).

Пример 222. Синтез бензил-2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетата



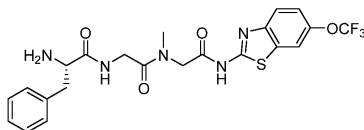
Бензил-2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетат получали согласно методике для бензил-2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетата из (трет-бутилоксикарбонил)фенилаланина с получением бензил-2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетата. LC/MS способ А:  $R_t=5.38$  мин,  $(M+Na)^+=435$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=7.18-7.40$  (m, 10H), 6.37 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.92 (bs, 1H), 4.03 (ABq,  $J=18.5$  Гц,  $J=5.6$  Гц, 1H), (ABq,  $J=18.4$  Гц,  $J=5.0$  Гц, 1H), 3.10 (дублет ABq,  $J=14.0$  Гц,  $J=6.7$  Гц,  $J=4.7$  Гц, 2H), 1.40 (s, 9H).

Пример 223. Синтез 2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]уксусной кислоты



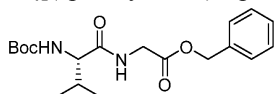
2-[(2S)-2-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]уксусную кислоту получали согласно методике для 2-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетата из бензил-2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]ацетата с получением 2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-фенилпропанамидо]уксусной кислоты в виде твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.18-7.30$  (m, 5H), 4.34 (dd,  $J=9.7$  Гц,  $J=5.3$  Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.17 (dd,  $J=13.7$  Гц,  $J=4.7$  Гц, 1H), 2.80 (dd,  $J=13.7$  Гц,  $J=9.7$  Гц, 1H), 1.34 (s, 9H).

Пример 224. Синтез (2S)-2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-3-фенилпропанамида



(2S)-2-Амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-3-фенилпропанамид получали согласно методике для 2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}ацетамида из (трет-бутилоксикарбонил)фенилаланилглицина. LC/MS способ А:  $R_t=4,19$  мин,  $(M+H)^+=510$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.85$  (bs, 1H), 3:1 конформеры при 7.81 и 7.79 (d,  $J=7.4$  Гц,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 3:1 конформеры при 4.45 и 4.38 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.22 и 4.10 (ABq,  $J=17.3$  Гц,  $J=15.0$  Гц, 2H), 4.15 (невидимый dd, 1H), 3.12 (невидимый dd, 1H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H), 3.04 (невидимый dd, 1H).

Пример 225. Синтез бензил-2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-метилбутанамидо]ацетата

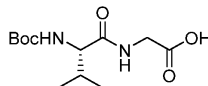


Раствор сукцинатного сложного эфира (трет-бутилоксикарбонил)валина (0,71 г, 2,3 ммоль) и бензильного сложного эфира глицина гидрохлорида (0,50 г, 2,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали триэтиламином (0,51 г, 5,0 ммоль, 0,70 мл) и перемешивали 18 ч. Образовывался белый осадок. Смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали 1н. HCl (50 мл), водой (50 мл) и соевым рас-



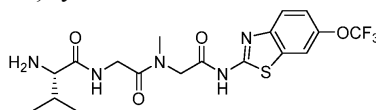
твором (25 мл). Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали с получением бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]ацетата в виде воскообразного твердого вещества (829 мг, 100%). LC/MS способ A:  $R_t=5,03$  мин,  $(\text{M}+\text{Na})^+=387$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.36$  (s, 5H), 6.45 (bs, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.00 (bs, 1H), 4.10 (dd,  $J=5.3$  Гц,  $J=2.6$  Гц, 2H), 3.00 (dd,  $J=7.2$  Гц,  $J=5.6$  Гц, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (d,  $J=6.8$  Гц, 3H), 0.92 (d,  $J=7.1$  Гц, 3H).

Пример 226. Синтез 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]уксусной кислоты



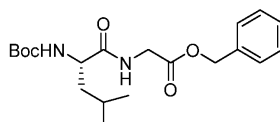
2-[(2S)-2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]ацетат (0,82 г, 2,2 ммоль) подвергли гидрогенолизу (давление водорода 1 атм) в метаноле (25 мл) над 5% Pd/C (100 мг) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали через слой целита, промывали метанолом (2×5 мл) и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]уксусной кислоты в виде твердого вещества (636 мг, 100%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=8.20$  (bs, 1H), 3.80-4.03 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.97 (d,  $J=6.8$  Гц, 3H), 0.93 (d,  $J=6.8$  Гц, 3H).

Пример 227. Синтез (2S)-2-амино-3-метил-N-[[метил[[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил]метил]карбамоил]метил]бутанамида



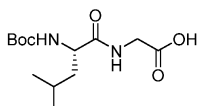
(2S)-2-Амино-3-метил-N-[[метил[[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил]метил]карбамоил]метил]бутанамида получали согласно методике для 2-амино-N-[[метил[[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил]метил]карбамоил]метил]ацетамида из (трет-бутилоксикарбонил)валилглицина. LC/MS способ A:  $R_t=3.91$  мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=462$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=7.84$  (d,  $J=1.2$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.79 и 7.80 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.35 (dd,  $J=8.8$  Гц,  $J=1.2$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4.46 и 4.39 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.28 и 4.15 (ABq,  $J=10.0$  Гц,  $J=4.7$  Гц, 2H), 3:1 конформеры при 4.15 и 3.71 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.07 (d,  $J=6.8$  Гц, 3H), 1.06 (d,  $J=7.0$  Гц, 3H).

Пример 228. Синтез бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]ацетата



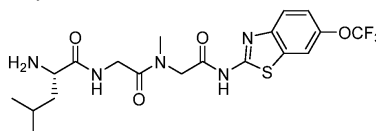
Бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]ацетат получали согласно методике для бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]ацетата из сукцинатного сложного эфира (трет-бутилоксикарбонил)лейцина с получением бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]ацетата в виде масла. LC/MS способ A:  $R_t=5,32$  мин,  $(\text{M}+\text{Na})^+=401$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.36$  (s, 5H), 6.61 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84 (bd,  $J=8.5$  Гц, 1H), 4.15 (bs, 1H), 4.08 (d,  $J=5.2$  Гц, 2H), 1.65-1.75 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d,  $J=6.1$  Гц, 3H), 0.92 (d,  $J=6.1$  Гц, 3H).

Пример 229. Синтез 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]уксусной кислоты



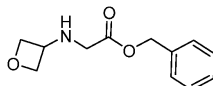
2-[(2S)-2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]уксусную кислоту получали согласно методике для 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутанамидо]уксусной кислоты из бензил-2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]ацетата с получением 2-[(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-4-метилпентанамидо]уксусной кислоты в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=4.11$  (dd,  $J=10.4$  Гц,  $J=5.0$  Гц, 1H), 3.90 (ABq,  $J=17.9$  Гц, 2H), 1.50-1.80 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d,  $J=6.4$  Гц, 3H), 0.93 (d,  $J=6.2$  Гц, 3H).

Пример 230. Синтез (2S)-2-амино-4-метил-N-[[метил[[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил]метил]карбамоил]метил]пентанамида



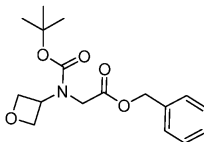
(2S)-2-Амино-4-метил-N-{{[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}пентанамид получали согласно методике для 2-амино-N-{{[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}ацетамида из (трет-бутилоксикарбонил)лейцилглицина. LC/MS способ А:  $R_f=4,09$  мин,  $(M+H)^+=476$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.84$  (d,  $J=2.1$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 7.79 и 7.77 (d,  $J=8.8$  Гц,  $J=7.2$  Гц, 1H), 7.35 (dm,  $J=7.8$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 4.46 и 4.38 (s, 2H), 3:1 конформеры при 4.26 и 4.13 (ABq,  $J=15.2$  Гц,  $J=9.1$  Гц, 2H), 3.93 (dd,  $J=7.6$  Гц,  $J=6.2$  Гц, 1H), 3:1 конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.01 (d,  $J=5.6$  Гц, 3H), 0.99 (d,  $J=5.0$  Гц, 3H).

Пример 231. Синтез бензил-2-[(оксетан-3-ил)амино]ацетата



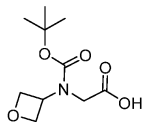
Раствор 4-аминооксетана (300 мг, 4,1 ммоль) и бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль, 0,91 мл) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали 72 ч. Смесь разбавляли 1н. HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Водный слой нейтрализовали (pH 9) твердым карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали при пониженном давлении с получением бензил-2-[(оксетан-3-ил)амино]ацетата в виде масла (160 мг, 17%).  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=7.36$  (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (t,  $J=7.0$  Гц, 2H), 4.48 (t,  $J=6.4$  Гц, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.45 (s, 2H).

Пример 232. Синтез бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}ацетата



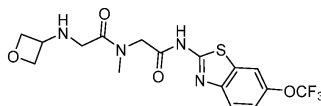
Раствор 2-[(оксетан-3-ил)амино]ацетата (155 мг, 0,66 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) обрабатывали трет-бутилоксикарбонильным ангидридом (168 мг, 0,79 ммоль) и перемешивали 18 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле элюировали с градиентом этилацетата в гексане (10%-20%-40%) с получением бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}ацетата в виде бесцветного масла (200 мг, 90%). LC/MS способ А:  $R_f=5,13$  мин.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=7.36$  (bs, 5H), 1:1 конформеры при 5.22-5.35 и 4.90-5.00 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.58-4.85 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 1:1 конформеры при 1.45 и 1.37 (s, 9H).

Пример 233. Синтез 2-{{(трет-бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}уксусной кислоты



2-{{(трет-Бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}ацетат (195 мг, 0,58 ммоль) гидрировали (давление водорода 1 атм) над 10% Pd/C (30 мг) в метаноле (5 мл) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (2×5 мл) и фильтрат выпаривали с получением 2-{{(трет-бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (135 мг, 100%).  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta=1:1$  конформеры при 5.22-5.35 и 4.90-5.05 (m, 1H), 4.60-4.90 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

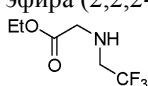
Пример 234. Синтез N-метил-2-[(оксетан-3-ил)амино]-N-{{[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил}ацетамида



Раствор 2-{{(трет-бутоксикарбонил)(оксетан-3-ил)амино}уксусной кислоты (30 мг, 0,13 ммоль), 2-(метиламино)-N-{{[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида дигидрохлорида (40 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (26 мг, 0,26 ммоль, 36 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали N-[[диметиламино]-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]ен]-N-метилметанаминия гексафторфосфатом N-оксидом (49 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали 18 ч. Продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (способ В) и фракции продукта объединяли, обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до густой смолы (47 мг, 76%). Ее растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане (3 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в воде (8 мл) и ацетонитриле (2 мл) и лиофилизировали с получением белого порошка (36 мг, 56% за две стадии). LC/MS способ А:  $R_f=4,23$  мин,  $(M+H)^+=419$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ):  $\delta=7.85$  (bs, 1H), 3:1 конформеры при 7.81 и 7.79 (d,  $J=7.9$  Гц,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.35 (dm,  $J=7.9$  Гц, 1H), 4.00-4.50 (m, 7 H), 3:1

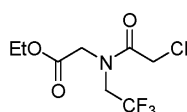
конформеры при 3.20 и 3.02 (s, 3H).

Пример 235. Синтез сложного этилового эфира (2,2,2-трифторэтиламино)уксусной кислоты



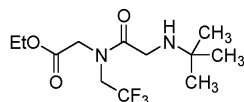
Колбу заполняли 2,2,2-трифторэтиламина гидроклоридом (2,81 г, 20,7 ммоль) и йодидом калия (340 мг, 2,07 ммоль). В колбу добавляли DIEA (14,5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением этилбромацетата (3,46 г, 20,7 ммоль, 2,3 мл). Взвесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Взвесь разбавляли диэтиловым эфиром (75 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в метиленхлориде (30 мл) и экстрагировали в 1н. HCl (2×30 мл). Водный слой нейтрализовали нас. водным NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали метиленхлоридом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением сложного этилового эфира (2,2,2-трифторэтиламино)уксусной кислоты в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.27-4.14 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 236. Синтез сложного этилового эфира [(2-хлорацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]уксусной кислоты



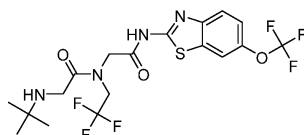
Хлорацетилхлорид (358 мг, 3,17 ммоль, 252 мкл) по каплям добавляли к раствору сложного этилового эфира (2,2,2-трифторэтиламино)уксусной кислоты (489 мг, 2,64 ммоль) и диизопропилэтиламина (751 мг, 5,81 ммоль, 1,01 мл) в дихлорметане (13 мл) при 0°C с поддержанием температуры <5°C в течение добавления. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили 1н. HCl (13 мл). Слои отделяли и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×13 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 672 мг (97%) этил[(2-хлорацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]ацетата в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.45-3.99 (m, 8H), 1.37-1.24 (m, 3H).

Пример 237. Синтез сложного этилового эфира [(2-трет-бутиламиноацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]уксусной кислоты



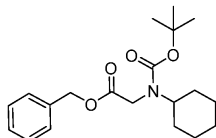
трет-Бутиламин (296 мг, 4,05 ммоль, 426 мкл) добавляли к раствору сложного этилового эфира [(2-хлорацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]уксусной кислоты (265 мг, 1,01 ммоль,) и диизопропилэтиламина (131 мг, 1,01 ммоль, 176 мкл) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали всю ночь. Продукт экстрагировали в 1н. HCl (2×10 мл). Водный слой нейтрализовали нас. водным NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали метиленхлоридом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* до 130 мг (43%) сложного этилового эфира [(2-трет-бутиламиноацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]уксусной кислоты в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.22 (d, J=17.6 Гц, 4H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 3H), 1.10 (d, J=5.0 Гц, 9H).

Пример 238. Синтез 2-трет-бутиламино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-[(6-трифторметоксибензотиазол-2-илкарбамоил)метил]ацетамида



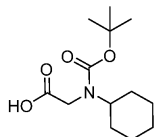
Этилат натрия (45 мг, 0,65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-6-(трифторметокси)бензотиазола (102 мг, 0,44 ммоль) в этаноле (2,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор сложного этилового эфира [(2-трет-бутиламиноацетил)-(2,2,2-трифторэтил)амино]уксусной кислоты (130 мг, 0,44 ммоль) в этаноле (1 мл). Смесь перемешивали всю ночь. Реакцию гасили водой (500 мкл), затем концентрировали досуха *in vacuo*. Остаток разбавляли N,N-диметилформамидом и очищали методом преп. HPLC (способ B). Очищенный продукт сушили сублимацией из диоксана с получением 97 мг (37%) соли трифторуксусной кислоты 2-трет-бутиламино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-[(6-трифторметоксибензотиазол-2-илкарбамоил)метил]ацетамида в виде белого порошка. LC/MS способ A: R<sub>f</sub>=4,42 мин, (M+H)<sup>+</sup>=487. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=12.91-12.56 (m, 1H), 9.08-8.63 (m, 2H), 8.32-7.97 (m, 1H), 7.93-7.75 (m, 1H), 7.54-7.25 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 9H).

Пример 239. Синтез бензил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}ацетата



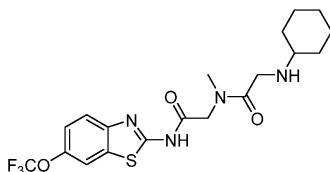
Раствор бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль), циклогексиламина (456,5 мг, 4,6 ммоль) и триэтиламина (0,59 г, 5,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали 18 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1 г, 4,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали методом хроматографии на силикагеле с получением бензил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}ацетата в виде бесцветного масла (1,03 г, 65%). LC/MS способ A:  $R_t=6,44$  мин,  $(M+H)^+=100$  (t-бутоксикарбонил)=248.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.40-7.24 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 4H).

Пример 240. Синтез 2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}уксусной кислоты



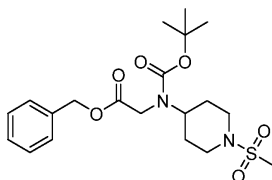
Бензил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}ацетат (1,035 г, 2,98 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали (давление  $H_2$  1 атм) над Pd/C (100 мг) в течение 18 ч. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали с получением 2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (0,75 г, 98%). LC/MS способ A:  $R_t=5,20$  мин,  $(M+Na)^+=280$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.03-3.84 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.07 (m, 6H).

Пример 241. Синтез 2-(циклогексиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида



К раствору 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (50 мг, 0,13 ммоль), 2-{{(трет-бутокси)карбонил}(циклогексил)амино}уксусной кислоты (38,6 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (50 мг, 0,39 ммоль, 70 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (HATU, 57 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом RP-HPLC (способ B) с получением светло-желтого пенящегося твердого вещества (LC/MS способ A;  $R_t=6,07$  мин,  $(M+Na)^+=566,6$ ). Твердое вещество растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали 18 ч и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 2-(циклогексиламино)-N-(2-оксо-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)ацетамида в виде белого кристаллического твердого вещества (49,1 мг, 70%). LC/MS способ A:  $R_t=4,00$  мин,  $(M+H)^+=445$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.96-7.73 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (d,  $J=11,73$  Гц, 1H), 1.49-1.20 (m, 5H).

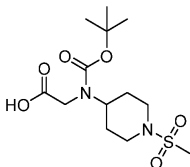
Пример 242. Синтез бензил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}ацетата



Смесь бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль), 4-амино-1-метансульфонилпиперидина (820 мг, 4,6 ммоль) и триэтиламина (0,59 г, 5,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 18 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1 г, 4,6 ммоль) и смесь перемешивали еще в течение 20 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле с получением бензил-2-{{(трет-

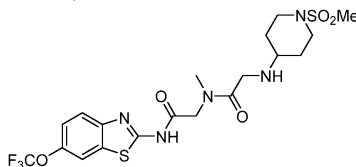
бутоксикарбонил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}ацетата в виде бесцветного масла (1,56 г, 79,5%). LC/MS способ А:  $R_t=5.24$  мин,  $(M+H)^+ -100$  (трет-бутилоксикарбонил)=327.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.36 (s, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

Пример 243. Синтез 2-{{(трет-бутоксикарбонил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты



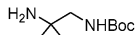
Бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}ацетат (1,56 г, 3,66 ммоль) гидрировали (давление водорода 1 атм) в метаноле (20 мл) над Pd/C (100 мг) в течение 20 ч. Смесь отфильтровывали через целит и выпаривали с получением 2-{{(трет-бутоксикарбонил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (0,97 г, 79%). LC/MS способ А:  $R_t=3.37$  мин,  $(M+Na)^+=359$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.88-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Пример 244. Синтез 2-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



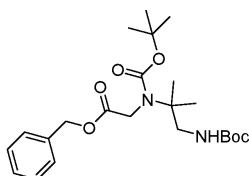
К раствору 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (50 мг, 0,13 ммоль), 2-{{(трет-бутоксикарбонил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты (50,46 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (50 мг, 0,39 ммоль, 70 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 57 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенную смесь очищали методом RP-HPLC (способ В) и фракции продукта выпаривали с получением светло-желтого пенящегося твердого вещества (LC/MS, способ А;  $R_t=5.12$  мин,  $(M+Na)^+=646$ ). Твердое вещество растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали всю ночь и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 61,1 мг (59%) 2-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого кристаллического твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_t=3.72$  мин,  $(M+H)^+=524$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.95-7.70 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.21$  Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.34-4.06 (m, 2H), 3.87 (d,  $J=12.31$  Гц, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.25 (d,  $J=9.97$  Гц, 2H), 1.88-1.55 (m, 2H).

Пример 245. Синтез трет-бутил-N-(2-амино-2-метилпропил)карбамата



Смесь 2-метилпропан-1,2-диамина (1,1 г, 12,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,7 г, 12,5 ммоль) и смесь перемешивали 20 ч. Растворитель выпаривали с получением трет-бутил-N-(2-амино-2-метилпропил)карбамата в виде белого твердого вещества (2,4 г, 100%), который использовали сразу на следующей стадии без определения характеристики. LC/MS способ А:  $R_t=3.70$  мин,  $(M+H)^+=327$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.01-2.99 (d,  $J=5.8$  Гц, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).

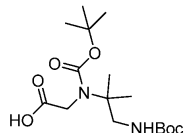
Пример 246. Синтез бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил](1-{{(трет-бутоксикарбонил]амино}-2-метилпропан-2-ил)амино}ацетата



Смесь бензил-2-бромацетата (3,04 г, 13 ммоль), трет-бутил-N-(2-амино-2-метилпропил)карбамата (2,5 г, 13 ммоль), триэтиламина (1,7 г, 16 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали 18 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,8 г, 13 ммоль) и смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2x50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продук-

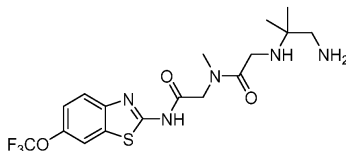
та, который очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом гексана/этилацетата с получением бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-2-метилпропан-2-ил)амино}ацетата в виде бесцветного масла (1,27 г, 23%) вместе с аминовым исходным веществом (0,74 г, 17%). LC/MS способ А:  $R_f=6.26$  мин,  $(M+Na)^+=459$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.40-7.31 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

Пример 247. Синтез 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-2-метилпропан-2-ил)амино}уксусной кислоты



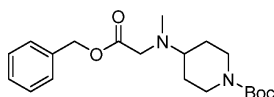
Бензил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-2-метилпропан-2-ил)амино}ацетат (178 мг, 0,41 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали (давление водорода 1 атм) над Pd/C (50 мг) в течение 20 ч. Смесь отфильтровывали через целит и выпаривали с получением 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-2-метилпропан-2-ил)амино}уксусной кислоты в виде бесцветного масла (161 мг, 100%). LC/MS способ А:  $R_f=4,7$  мин,  $(M+Na)^+=369$ .

Пример 248. Синтез 2-[(1-амино-2-метилпропан-2-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



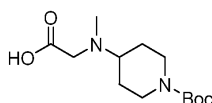
К раствору 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (51,68 мг, 0,14 ммоль), 2-{{(трет-бутоксикарбонил)}(1-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-2-метилпропан-2-ил)амино}уксусной кислоты (52 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (53 мг, 0,41 ммоль, 70 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (HATU, 57 мг, 0,15 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали методом RP-HPLC (способ В) с получением светло-желтого пенящегося твердого вещества (LC/MS способ А,  $R_f=6,0$  мин,  $(M+H)^+=634,33$ ). Его растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали 20 ч и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 49 мг (72%) 2-[(1-амино-2-метилпропан-2-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого кристаллического твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_f=3,27$  мин,  $(M+H)^+=434$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.93-7.73 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.21 Гц, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.36-4.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 6H).

Пример 249. Синтез трет-бутил-4-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}(метил)амино}пиперидин-1-карбоксилата



Смесь бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль), 1-(трет-бутилоксикарбонил)-4-(метиламино)пиперидина (1,24 г, 5,8 ммоль) и триэтиламина (0,59 г, 5,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали всю ночь. Добавляли воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле с применением градиента этилацетата в гексане с получением трет-бутил-4-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}(метил)амино}пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (1,87 г, 84%). LC/MS способ А:  $R_f=3.76$  мин,  $(M+Na)^+=385$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.31 (m, 2H).

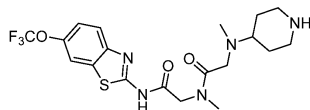
Пример 250. Синтез 2-({1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](метил)амино}уксусной кислоты



трет-Бутил-4-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}(метил)амино}пиперидин-1-карбоксилат (1,87 г, 5,17 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали (давление водорода 1 атм) над Pd/C (150 мг) в течение 18 ч. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали с получением 2-({1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](метил)амино}уксусной кислоты в виде бесцветного масла (1,365 г,

97%). LC/MS способ А:  $R_t=2,62$  мин,  $(M+H)^+=273$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.74 (m, 5H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

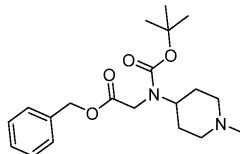
Пример 251. Синтез 2- $\{N$ -метил-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]ацетиамидо}- $N$ -[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида



К раствору 2-(метиламино)- $N$ -(6-(трифторметокси)бензо[ $d$ ]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (55,5 мг, 0,15 ммоль), 2- $\{1$ -[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил} $\}$ (метил)аминоуксусной кислоты (44 мг, 0,16 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (57 мг, 0,44 ммоль, 73 мкл) в  $N,N$ -диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1 $H$ -1,2,3-триазоло[4,5- $b$ ]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 61,6 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом РНПЛС (способ В) с получением трет-бутил-4-[метил( $\{$ метил( $\{$ 6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил)амино]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого пенящегося твердого вещества.  $R_t=4,19$  мин,  $(M+H)^+=560,20$ .

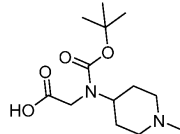
трет-Бутил-4-[метил( $\{$ метил( $\{$ 6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил)амино]пиперидин-1-карбоксилат растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали всю ночь и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 2-( $N$ -метил-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]ацетиамидо)- $N$ -[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]ацетамида в виде белого твердого вещества (61 мг, 73%). LC/MS способ А:  $R_t=3,45$  мин,  $(M+H)^+=460$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.93-7.71 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=8.80$  Гц, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.33-1.16 (m, 4H).

Пример 252. Синтез бензил-2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}ацетата



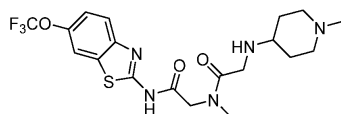
Смесь бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль), 4-амино-1-метилпиперидина (2,5 г, 13 ммоль) и триэтиламина (0,59 г, 5,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали 20 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1 г, 4,6 ммоль) и перемешивание продолжали 20 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2 $\times$ 50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле с применением градиента этилацетата в гексане с получением бензил-2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}ацетата в виде бесцветного масла (0,116 г, 7%). LC/MS способ А:  $R_t=3.74$  мин,  $(M+H)^+=363$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

Пример 253. Синтез 2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты



Раствор бензил-2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}ацетата (116,2 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали (давление водорода 1 атм) над 10% Pd/C (100 мг) в течение 20 ч. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали с получением 2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты в виде бесцветного масла (89 мг, 100%). LC/MS способ А:  $R_t=2,36$  мин,  $(M+H)^+=273$ .

Пример 254. Синтез  $N$ -метил-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]- $N$ -( $\{$ 6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида

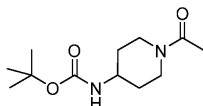


К раствору 2-(метиламино)- $N$ -(6-(трифторметокси)бензо[ $d$ ]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (71,8 мг, 0,19 ммоль), 2- $\{$ [(трет-бутоксикарбонил](1-метилпиперидин-4-ил)амино}уксусной кислоты (56,9 мг, 0,21 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (73,6 мг, 0,57 ммоль, 94 мкл) в  $N,N$ -диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1 $H$ -1,2,3-триазоло[4,5-

b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 79,5 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом RPНPLC (способ В) с получением трет-бутил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-N-(1-метилпиперидин-4-ил)карбамата в виде светло-желтого пенящегося твердого вещества (138 мг). LC/MS (способ А);  $R_t=4,02$  мин,  $(M+H)^+=560$ .

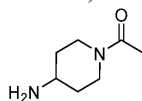
трет-Бутил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-N-(1-метилпиперидин-4-ил)карбамат растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали 18 ч и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением N-метил-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-1Н-([6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого порошка (55 мг, 51%). LC/MS способ А:  $R_t=3,26$  мин,  $(M+H)^+=460$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.72-7.94 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.80$  Гц, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.30-1.44 (m, 4H).

Пример 255. Синтез трет-бутил-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата



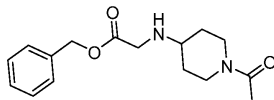
Смесь трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (3,69 г, 18,4 ммоль) и триэтиламина (5,57 г, 55 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли уксусный ангидрид (2,25 г, 22 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата в виде бежевого твердого вещества (4,7 г, 100%). LC/MS способ А:  $R_t=3,39$  мин,  $(M+H)^+=243$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.47 (d,  $J=11.4$  Гц, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Пример 256. Синтез N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)амина



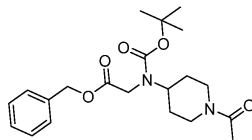
Раствор трет-бутил-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата (4,0 г, 17 ммоль) отстаивали в 1:1 трифторуксусной кислоте-метилхлориде (50 мл) в течение 2 ч и затем выпаривали досуха с получением N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)амина в виде твердого вещества (4,4 г, 100%), которое использовали без определения характеристики на следующей стадии.

Пример 257. Синтез бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]ацетата



Смесь бензил-2-бромацетата (1,3 г, 5,8 ммоль), 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она (1,8 г, 10 ммоль) и триэтиламина (3 г, 30 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали 18 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл), а затем добавляли этилацетат (50 мл). Органический слой промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]ацетата в виде бесцветного масла (1,56 г, 54%). LC/MS способ А:  $R_t=2,76$  мин,  $(M+H)^+=291$ .

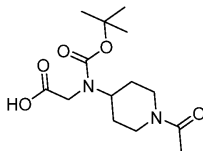
Пример 258. Синтез бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)](трет-бутокси)карбонил]амино]ацетата



Смесь бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]ацетата (1,56 г, 5,4 ммоль) и триэтиламина (1,09 г, 10,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,17 г, 5,4 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали водой (2×50 мл), 1н. HCl (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле, элюировали с градиентом этилацетата в гексане с получением бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)](трет-бутокси)карбонил]амино]ацетата в виде бесцветного масла (0,8 г, 38%). LC/MS способ А:  $R_t=4,73$  мин,  $(M+H)^+=391$ .

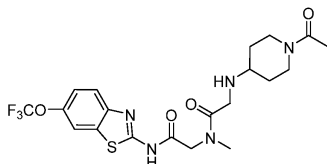


Пример 259. Синтез 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)][(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты



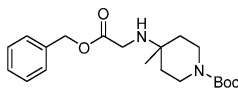
Раствор бензил-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)][(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетата (0,8 г, 2 ммоль) в метаноле (50 мл) гидрировали (давление водорода 1 атм) над 10% Pd/C (100 мг) в течение 20 ч. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали с получением 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)][(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты в виде масла (550 мг, 92%). LC/MS способ А:  $R_t=3,15$  мин,  $(M+H)^+=301$ .

Пример 260. Синтез 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



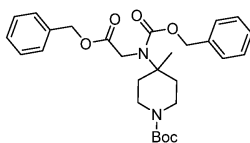
К раствору 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (66,8 мг, 0,18 ммоль), 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)][(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (58,4 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (69 мг, 0,53 ммоль, 88 мкл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 73,8 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом RPНPLC (способ В) с получением трет-бутил-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-({[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}карбамата в виде светло-желтого пенящегося твердого вещества (LC/MS способ А:  $R_t=4,74$  мин,  $(M+H)^+=588$ ). трет-Бутил-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-({[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}карбамат растворяли в 4н. HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали всю ночь и белый осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте (средней), промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-N-метил-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида (68 мг, 68,5%) в виде белого твердого вещества. LC/MS способ А:  $R_t=3,52$  мин,  $(M+H)^+=488$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.88-7.78 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.27-4.12 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 4H).

Пример 261. Синтез трет-бутил-4-{{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



Смесь 4-метилпиперидин-4-амина (1 г, 8,76 ммоль) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,9 г, 8,76 ммоль) и смесь перемешивали 20 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, к которому добавляли тетрагидрофуран (20 мл), а затем добавляли триэтиламин (3 мл, 22 ммоль) и бензил-2-бромацетат (2 г, 8,76 ммоль). Смесь перемешивали 20 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом RPНPLC (способ В) с получением трет-бутил-4-{{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,55 г, 17,3%). LC/MS способ А:  $R_t=3,71$  мин,  $(M+H)^+=363$ .

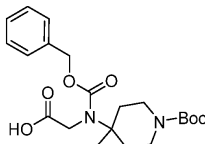
Пример 262. Синтез трет-бутил-4-{{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]}[(бензилокси)карбонил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-4-{{[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,51 г, 1,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 4,2 ммоль), а затем бензилхлорформиат (0,29 г, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C и естественным образом нагревали до комнатной температуры всю ночь. Добавляли еще N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 4,2 ммоль) и бензилхлорформиат (0,29 г, 1,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали

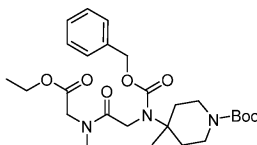
насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом RP/HPLC (способ В) с получением трет-бутил-4-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}}(бензилокси)карбонил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (256 мг, 37%). LC/MS способ А:  $R_t=6,34$  мин,  $(M+Na)^+=519$ .

Пример 263. Синтез 2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино}уксусной кислоты



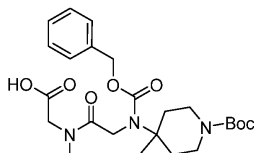
К раствору трет-бутил-4-{{2-(бензилокси)-2-оксоэтил}}(бензилокси)карбонил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (256 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 2н. LiOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 20 ч. Медленно добавляли 1н. HCl до достижения значения pH 7. Экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино}уксусной кислоты в виде бесцветного масла (226 мг, 100%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS способ А:  $R_t=5,02$  мин,  $(M+Na)^+=429$ .

Пример 264. Синтез трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}}(2-этокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил}метил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



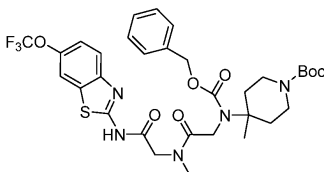
К раствору сложного этилового эфира саркозина гидрохлорида (94 мг, 0,61 ммоль), 2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино}уксусной кислоты (226 мг, 0,56 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (217 мг, 1,68 ммоль, 300 мкл) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли 1-[[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (HATU, 233 мг, 0,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом RP/HPLC (способ В) с получением трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}}(2-этокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил}метил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (218 мг, 77%). LC/MS способ А:  $R_t=5,5$  мин,  $(M+H)^+=506$ .

Пример 265. Синтез 2-(2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино}-N-метилацетамидо)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}}(2-этокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил}метил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (142 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 2н. NaOH. Смесь перемешивали 20 ч. Медленно добавляли 1н. HCl до достижения pH 7. Продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органический раствор сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 2-(2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино}-N-метилацетамидо)уксусной кислоты в виде бесцветного масла (100 мг, 75%). LC/MS способ А:  $R_t=4,72$  мин,  $(M+Na)^+=500$ .

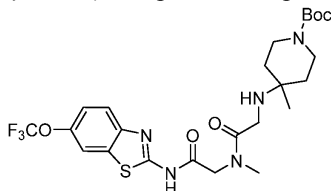
Пример 266. Синтез трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}}(метил(6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}метил)карбамоил}метил}амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



К раствору 2-(метиламино)-N-(6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (59 мг, 0,252 ммоль), 2-(2-{{(бензилокси)карбонил}}(1-{{(трет-бутокси)карбонил}}-4-метилпиперидин-4-ил)}амино)-N-метилацетамидо)уксусной кислоты (100 мг, 0,21 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (81,4 мг, 0,63 ммоль, 104 мкл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 1-[[бис-

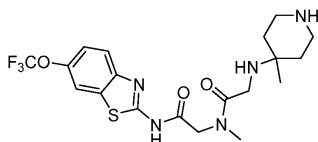
(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 95,8 мг, 0,252 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом RP/HPLC (способ В) с получением трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (114 мг, 78%). LC/MS способ А:  $R_t=6,13$  мин,  $(M+H)^+=694$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.84-7.77 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 6H), 5.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Пример 267. Синтез трет-бутил-4-метил-4-({[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор трет-бутил-4-{{(бензилокси)карбонил}([метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (114 мг, 2 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали (давление водорода 1 атм) над 10% Pd/C (100 мг) в течение 20 ч. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали с получением трет-бутил-4-метил-4-({[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (100 мг, 100%). LC/MS способ А:  $R_t=4,22$  мин,  $(M+H)^+=560$ .

Пример 268. Синтез N-метил-2-[(4-метилпиперидин-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида



К раствору трет-бутил-4-метил-4-({[метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,179 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивали всю ночь и белый осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном и эфиром и сушили в вакууме с получением 22 мг (22%) N-метил-2-[(4-метилпиперидин-4-ил)амино]-N-({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)ацетамида в виде белого порошка. LC/MS способ А:  $R_t=3,28$  мин,  $(M+H)^+=460$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.73-7.91 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.50$  Гц, 1H), 4.45-4.51 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.07-2.38 (m, 6H), 1.45-1.64 (m, 5H).

Таблица 1

Неограничивающие приводимые в качестве примера соединения раскрытия

Пункт	Структура	Пункт	Структура
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	

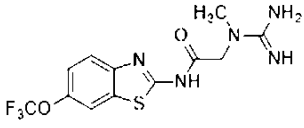
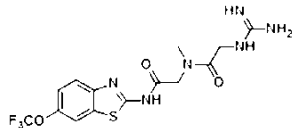
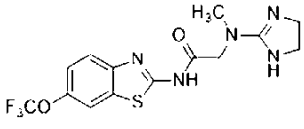
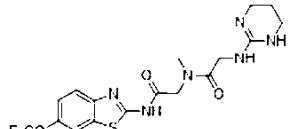
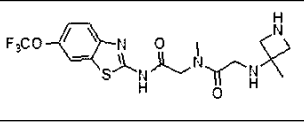
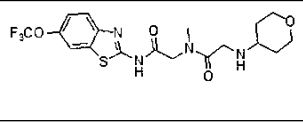
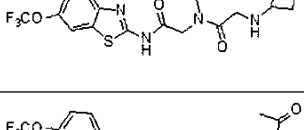
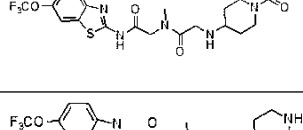
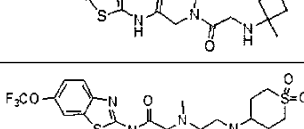
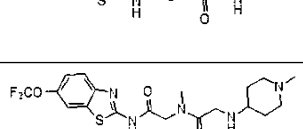
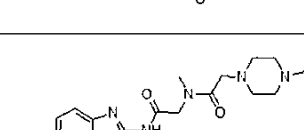
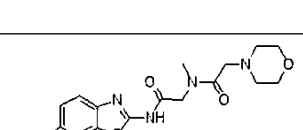
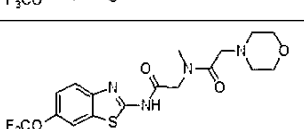
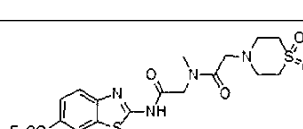


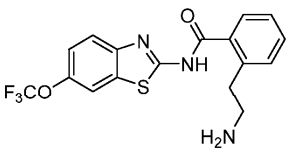
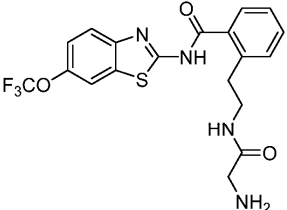
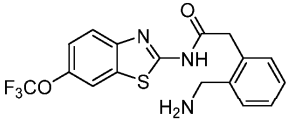
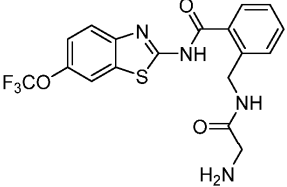
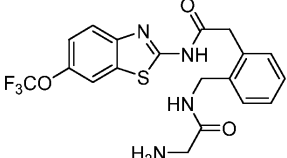
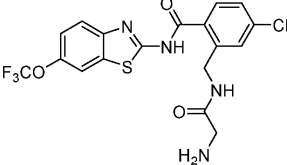
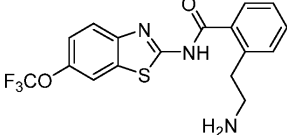
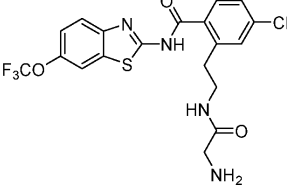
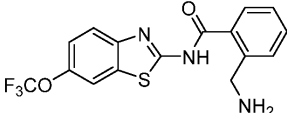
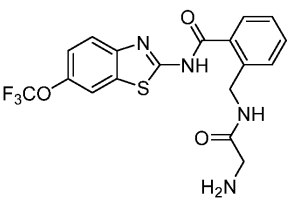
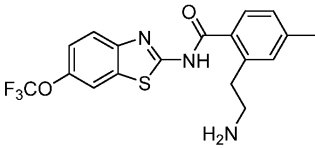
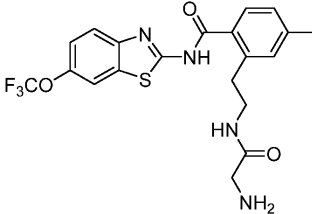
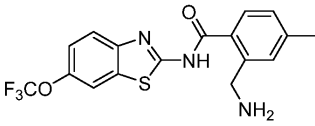
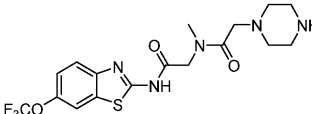
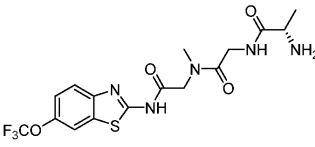
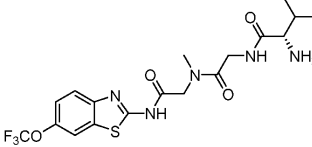
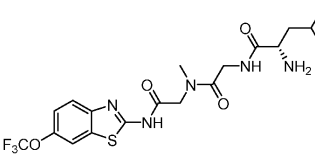
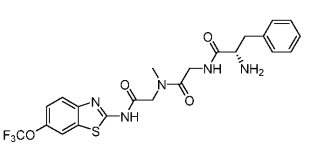
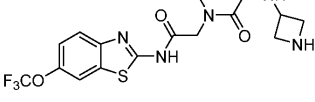
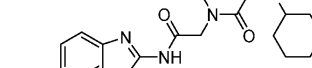
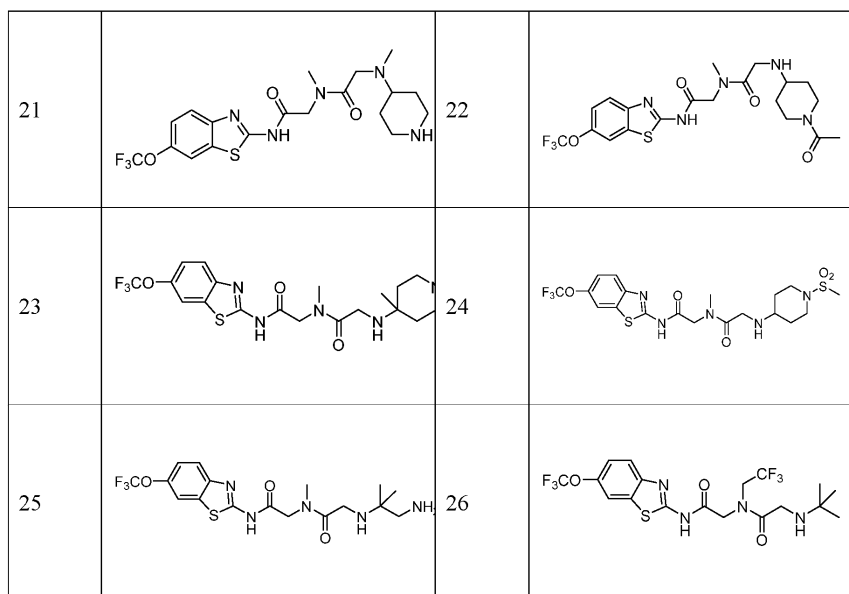
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13		27	
14		28	

Таблица 2

Дополнительные неограничивающие приводимые в качестве примера соединения раскрытия

Пункт	Структура	Пункт	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	



#### Составы.

Настоящее изобретение также относится к композициям или составам, которые содержат пролекарственные средства рилузола в соответствии с настоящим изобретением. В общем, композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество одного или нескольких пролекарственных средств рилузола и его солей в соответствии с настоящим изобретением, которые эффективны, и одним или несколькими вспомогательными веществами.

Для целей настоящего изобретения термины "вспомогательное вещество" и "носитель" используются взаимозаменяемо во всем описании настоящего изобретения, и указанные термины определены в настоящем документе как "ингредиенты, которые используются в практике составления безопасной и эффективной фармацевтической композиции".

Разработчик должен понимать, что вспомогательные вещества применяются в основном для доставки безопасного, стабильного и функционального фармацевтического средства, служащего не только как часть всего наполнителя для доставки, но также как средство для достижения эффективного поглощения реципиентом активного ингредиента. Вспомогательное вещество может выполнять роль простого и прямого, сходного с инертным, наполнителя, или вспомогательное вещество, как оно использовано в настоящем документе, может представлять собой часть стабилизирующей pH системы или покрытия для обеспечения безопасной доставки ингредиентов в желудок. Разработчик также может воспользоваться тем фактом, что соединения по настоящему изобретению обладают улучшенной клеточной активностью, фармакокинетическими свойствами, а также улучшенной биодоступностью в полости рта. Состав можно использовать один раз в день или несколько раз в день.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. Примеры таких носителей хорошо известны специалистам в настоящей области техники и могут быть получены в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, такими как, например, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), полное раскрытие которой включено в настоящее описание посредством ссылки для всех целей. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемое" относится к веществу, которое приемлемо для использования в фармацевтических применениях с токсикологической точки зрения и не оказывает неблагоприятного воздействия на активный ингредиент. Соответственно фармацевтически приемлемыми носителями являются те, которые совместимы с другими ингредиентами в составе и представляют собой биологически приемлемые. Дополнительные вспомогательные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться перорально, парентерально или в виде перорально растворимых таблеток ("ODT") или подъязычных препаратов, исходных или в сочетании с обычными фармацевтическими носителями. Применимые твердые носители могут включать в себя одно или несколько веществ, которые также могут действовать как ароматизаторы, смазывающие вещества, солубилизаторы, суспендирующие средства, наполнители, обеспечивающие скольжение вещества, добавки для прессования, связующие вещества или дезинтегрирующие таблетки средства или инкапсулирующие материалы. Соединения могут быть составлены обычным способом, например способом, аналогичным способу, используемому для известных пролекарственных средств. Пероральные составы, содержащие описанное в настоящем документе соединение, могут представлять собой любую традиционную



используемую пероральную форму, включая в себя таблетки, капсулы, буквальные формы, ODT или другие подъязычные составы, пастилки, таблетки для рассасывания и оральные жидкости, суспензии или растворы. В порошках носителем может быть мелкодисперсное твердое вещество, которое представляет собой смесь с тонкоизмельченным соединением. В таблетках раскрытое в настоящем документе соединение может быть смешано с носителем, характеризующимся необходимыми компрессионными свойствами в подходящих пропорциях, и спрессованным в желаемой форме и размере. Порошки и таблетки могут содержать до 99% соединения.

Капсулы могут содержать смеси одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений с инертным наполнителем(ями) и/или разбавителем(ями), таким(и) как фармацевтически приемлемые крахмалы (например, кукурузный, картофельный или крахмал тапиоки), сахара, искусственные подсластители, целлюлозы (например, кристаллические и микрокристаллические целлюлозы), мука, желатины, камеди и тому подобное.

Применимые составы для таблеток могут быть получены с помощью обычных способов сжатия, влажного гранулирования или сухого гранулирования и использования фармацевтически приемлемых разбавителей, связующих средств, смазывающих веществ, разрыхлителей, поверхностно-модифицирующих средств (включая в себя поверхностно-активные вещества), суспендирующих или стабилизирующих средств, включая в себя, без ограничения, стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, альгиновую кислоту, камедь акации, ксантановую смолу, цитрат натрия, сложные силикаты, карбонат кальция, глицин, сахарозу, сорбит, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, каолин, маннит, хлорид натрия, низкоплавкие воски и ионообменные смолы. Модифицирующие поверхности средства включают в себя неионные и анионные модифицирующие поверхности средства. Типичные примеры модифицирующих поверхности средств включают в себя, без ограничения, полоксамер 188, хлорид бензалкония, стеарат кальция, цитостриловый спирт, эмульгирующий воск из цетомакрогола, сложные эфиры сорбитана, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, силикат магния и триэтаноламин. Пероральные составы в настоящем документе могут использовать составы со стандартным замедленным высвобождением или постоянным высвобождением, чтобы изменить поглощение соединения(й). Пероральный состав может также состоять из вводимого описанного в настоящем документе соединения в воде или фруктовом соке, содержащем соответствующие солибилизаторы или эмульгаторы по мере необходимости.

Жидкие носители могут использоваться для приготовления растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров и для ингаляционной доставки. Соединение по настоящему изобретению может быть растворено или суспендировано в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель или смесь обоих или фармацевтически приемлемых масел или жиров. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солибилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие средства, загустители, краски, регуляторы вязкости, стабилизаторы и осмо-регуляторы. Примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают в себя, без ограничения, воду (в частности, содержащую описанные в настоящем документе добавки, например производные целлюлозы, такие как раствор карбоксиметилцеллюлозы натрия), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения носителем может быть масляный сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристат. Стерильные жидкие носители используют в композициях стерильной жидкой формы для парентерального введения. Жидкий носитель для композиций под давлением может представлять собой галогенированный углеводород или другие фармацевтически приемлемые пропелленты.

Жидкие фармацевтические композиции, которые являются стерильными растворами или суспензиями, могут быть использованы, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Стерильные растворы также можно вводить внутривенно. Композиции для перорального введения могут быть как в жидкой, так и в твердой форме.

Предпочтительно фармацевтическая композиция находится в стандартной дозированной форме, например в виде таблеток, капсул, порошков, растворов, суспензий, эмульсий, гранул или суппозиториев. В такой форме фармацевтическая композиция может быть разделена на стандартную дозу(ы), содержащую соответствующие количества соединения. Стандартные дозированные формы могут представлять собой упакованные композиции, например пакетируемые порошки, флаконы, ампулы, предварительно заполненные шприцы или саше, содержащие жидкости. Альтернативно, стандартная дозированная форма может представлять собой капсулу или таблетку саму по себе или может представлять собой подходящее количество любых таких композиций в виде упаковки. Такая стандартная дозированная форма может содержать от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг/кг соединения и может быть назначена в разовой дозе или в двух или более дозах. Такие дозы можно вводить любым способом, применимым для направления соединения(й) в кровоток реципиента, включая в себя пероральный, через имплантаты, парентеральный (включая внутривенные, внутривенные и подкожные инъекции), рек-

тальный, вагинальный и трансдермальный.

При введении для лечения или ингибирования конкретного патологического состояния или нарушения понятно, что эффективная доза может варьировать в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения и тяжести подвергаемого лечению состояния, а также от различных физических факторов, связанных с подвергаемым лечению индивидуумом. При терапевтических применениях соединение по настоящему изобретению может быть предоставлено пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичного улучшения симптомов заболевания и его осложнений. Дозировка, которая должна применяться при лечении конкретного индивидуума, как правило, должна быть субъективно определена лечащим врачом. Переменные включают в себя специфическое состояние и его статус, а также размер, возраст и характер ответа пациента.

В некоторых случаях может быть желательно вводить соединение непосредственно в дыхательные пути пациента, используя такие устройства, как, без ограничения, дозирующие ингаляторы, управляемые дыханием ингаляторы, многоразовые ингаляторы сухого порошка, насосы, активируемые нажатием распылители, аэрозольные распылители и аэрозольные ингаляторы. Для введения интраназальной или внутробронхиальной ингаляции соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в жидкой композиции, твердой композиции или аэрозольной композиции. Жидкая композиция может включать в себя, в качестве иллюстрации, одно или несколько соединений по настоящему изобретению, растворенных, частично растворенных или суспендированных в одном или нескольких фармацевтически приемлемых растворителях, и их можно вводить, например, с помощью насоса или активируемого нажатием распылителя. Растворители могут представлять собой, например, изотонический солевой раствор или бактериостатическую воду. Твердая композиция может представлять собой, в качестве иллюстрации, порошкообразный препарат, включающий в себя одно или несколько соединений по настоящему изобретению, смешанных с лактозой или другими инертными порошками, которые приемлемы для внутробронхиального использования, и могут быть введены, например, посредством аэрозольного распылителя или устройства, которое разрушает или пробивает капсулу, содержащую твердую композицию, и доставляет твердую композицию для ингаляции. Аэрозольная композиция может включать в себя в качестве иллюстрации одно или несколько соединений по настоящему изобретению, пропелленты, поверхностно-активные вещества и соразтворители и может вводиться, например, с помощью дозирующего устройства. Пропелленты могут представлять собой хлорфторуглерод (CFC), гидрофторалкан (HFA) или другие пропелленты, которые являются физиологически и экологически приемлемыми.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться парентерально или внутривенно. Растворы или суспензии этих соединений или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сложные эфиры могут быть получены в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксилпропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти препараты, как правило, содержат консервант для ингибирования роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов для немедленного приема или дисперсий для инъекций. Согласно некоторым вариантам осуществления форма может быть стерильной и ее вязкость позволяет ей проходить через шприц. Форма предпочтительно стабильна в условиях производства и хранения и может быть сохранена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Описанные в настоящем документе соединения могут вводиться трансдермально, то есть вводиться через поверхность тела и внутренние выстилки протоков организма, включая в себя эпителиальные и слизистые ткани. Такое введение может быть осуществлено с использованием соединений по настоящему изобретению, включая в себя фармацевтически приемлемые соли, гидраты или их сложные эфиры, в лосьонах, кремах, пенах, пластырях, суспензиях, растворах и суппозиториях (ректальном и вагинальном).

Трансдермальное введение может быть осуществлено с использованием трансдермального пластыря, содержащего соединение, такое как соединение, раскрытое в настоящем документе, и носитель, который может быть инертным по отношению к соединению, может быть нетоксичным для кожи и может позволить доставку соединения для системного поглощения в кровотоки через кожу. Носитель может принимать любое количество форм, таких как кремы и мази, пасты, гели и окклюзирующие устройства. Кремы и мази могут представлять собой вязкие жидкости или полутвердые эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле. Пасты, состоящие из абсорбирующих порошков, диспергированных в нефти или гидрофильной нефти, содержащей соединение, также могут быть подходящими. Для высвобождения соединения в кровотоки можно использовать множество окклюзирующих устройств, таких как полупроницаемая мембрана, покрывающая резервуар, содержащий соединение с носителем или без него, или матрицу, содержащую соединение. Другие окклюзирующие устройства известны в литературе.

Описанные в настоящем документе соединения можно вводить ректально или вагинально в форме

обычного суппозитория. Составы суппозиториев могут быть изготовлены из традиционных материалов, включающих в себя масло какао, с добавлением или без добавления восков для изменения температуры плавления суппозитория, и глицерина. Также могут быть использованы водорастворимые основания для суппозиториев, такие как полиэтиленгликоли с различными молекулярными массами.

Липидные составы или нанокапсулы могут быть использованы для введения соединений по настоящему изобретению в клетки-хозяева либо *in vitro*, либо *in vivo*. Липидные составы и нанокапсулы могут быть получены способами, известными в настоящей области техники.

Для повышения эффективности соединений по настоящему изобретению может быть желательно объединить соединение с другими средствами, эффективными при лечении заболевания-мишени. Например, другие активные соединения (то есть другие активные ингредиенты или средства), эффективные при лечении заболевания-мишени, могут вводиться с соединениями по настоящему изобретению. Другие средства можно вводить в одно и то же время или в другое время, чем описанные в настоящем документе соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть применимы для лечения или ингибирования патологического состояния или нарушения у млекопитающего, например субъекта-человека. В настоящем изобретении соответственно предусмотрены способы лечения или ингибирования патологического состояния или нарушения путем предоставления млекопитающему соединения по настоящему изобретению, включающего в себя его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтической композиции, которая включает в себя одно или несколько соединений по настоящему изобретению в комбинации или ассоциации с фармацевтически приемлемыми носителями. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться отдельно или в комбинации с другими терапевтически эффективными соединениями или терапиями для лечения или ингибирования патологического состояния или нарушения.

Неограничивающие примеры композиций в соответствии с настоящим изобретением включают в себя от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг одного или нескольких пролекарств рилузола в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких вспомогательных веществ; от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг одного или нескольких пролекарств рилузола в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких вспомогательных веществ; и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг одного или нескольких пролекарств рилузола в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких вспомогательных веществ.

Процедуры.

Следующие процедуры могут быть использованы при оценке и выборе соединений в качестве пролекарств рилузола.

Стабильность в моделируемом желудочном соке (SGF) и моделируемом кишечном соке (SIF).

Применяют процедуру от Baudy et al. (J. Med. Chem. 2009, 52, 771-778). Физиологическую стабильность пролекарств определяли путем изучения стабильности соединения в SGF и SIF при 37°C. Соединения готовили в смеси 9:1 соответствующего исследуемого компонента (SGF, SIF) и ацетонитрила до конечной концентрации 0,01 мг/мл. Образцы тщательно перемешивали и выдерживали при 37°C. Каждый образец последовательно вводили в систему Agilent 1100 (Luna C18, 3 мкм, 50×3 мм, 1 мл/мин, подвижная фаза в виде 0,1% трифторуксусной кислоты в воде/0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) через 3 ч. Процент оставшегося пролекарства рассчитывали путем сравнения площади пролекарственно-го соединения против произведенного рилузола. Идентичности исходных соединений и продуктов конверсии подтверждали посредством ЖХ/МС.

Стабильность плазмы.

Оценку стабильности плазмы проводили путем индивидуальной инкубации кандидатов на лекарственные средства в свежей контрольной плазме мыши или человека в концентрации 1 мкМ в течение 1 ч при 37°C. После чего образцы освобождали от белков путем добавления 2 об. ацетонитрила, содержащего муравьиную кислоту в концентрации 0,1% и внутренний стандарт, смешивали на вортексе в течение 2 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин для осаждения центрифугированием осажденного белка. Полученный супернатант, содержащий кандидатов на лекарственные средства, разбавляли в 5 раз водой, содержащей муравьиную кислоту в концентрации 0,1%, и подвергали анализу посредством ЖХ-МС/МС. Все определения выполняли в трех повторах. Стабильность плазмы выражали в процентах от остаточного контроля.

Метаболическая стабильность.

Метаболическую стабильность *in vitro* определяли в объединенных в пул микросомах печени мыши или человека (BD Gentest) при концентрации белка 0,5 мг/мл в реакционном буфере (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> в концентрации 100 мМ, pH 7,4 и MgCl<sub>2</sub> в концентрации 12 мМ). Каждого кандидата на лекарственное средство добавляли до конечной концентрации 1 мкМ. Эту смесь предварительно нагревали до 37°C в течение 10 мин до начала реакции с добавлением восстановленного β-никотинамидадениндинуклеотид-2'-фосфата (NADPH) до конечной концентрации 1 мМ. Параллельная инкубация, в которой отсутствовал NADPH, служила в качестве контроля. После инкубации в течение 30 мин при 37°C реакции прекращали добавлением ацетонитрила, содержащего муравьиную кислоту в концентрации 0,1% и внутренний стандарт, пе-

ремешивали на вортексе в течение 2 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин для осаждения центрифугированием осажденного белка. Полученный супернатант, содержащий кандидата на лекарственное средство и его потенциальные метаболиты, разбавляли в 5 раз водой, содержащей муравьиную кислоту в концентрации 0,1%, и подвергали анализу посредством ЖХ-МС/МС. Метаболическую стабильность выражали в процентах от остаточного контроля.

Анализ ЖХ-МС/МС.

Аликвоту из каждой инкубации анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с детектированием SRM в режиме положительной ионизации с использованием масс-спектрометра ABSciex API 5500 QTrap, связанного с помощью интерфейса через источник ионного распыления (ESI) ABSciex Turbo V с системой ЖХ Eksigent ExpressHT. Наилучшую пиковую форму и разделение от мешающих матричных частиц получали посредством колонки Eksigent 3C18-CL-300, 3 мкм, 50×1 мм. Быстрый градиент от 15 до 85% органического вещества в течение 2,5 мин, с временем записи хроматограммы 5,0 мин и скоростью потока 50 мкл/мин. Пиковые области интегрировали с использованием программного обеспечения MultiQuant v2.0 от ABSciex.

Фармакокинетические исследования на крысах соединений настоящего раскрытия.

Фармакокинетику соединений по настоящему раскрытию и высвобожденного рилузола оценивали после либо однократного внутривенного, либо перорального введения пролекарства голодным самцам крыс Sprague-Dawley в предполагаемых величинах дозы (мг/кг массы тела). Образцы крови собирали в заранее определенные моменты времени, включая момент времени 0 ч, и, как правило, в 7-8 дополнительных моментов времени, не превышающих период 24 ч. Концентрации пролекарства и рилузола в плазме определяли с помощью ЖХ-МС/МС и определяли фармакокинетические параметры с использованием WinNonlin (v6.3).

Образцы плазмы экстрагировали и анализировали с использованием способов, описанных в разделе "Экстракция и анализ образцов плазмы". Средние концентрации в плазме для отдельных примеров и фармакокинетические параметры плазмы показаны в табл. 2. Все данные выражены в виде нг/мл свободного основания. Образцы, которые были ниже предела количественной оценки (0,5 нг/мл), не использовали при вычислении средних значений.

Фармакокинетические параметры рассчитывали по времени прохождения плазмоконтраций. Фармакокинетические параметры определяли с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (v6.3) с использованием бескомпарментной модели. Из данных наблюдали максимальную концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ) и время до максимальной концентрации в плазме ( $T_{max}$ ) соединения настоящего раскрытия. Площадь под кривой концентрации-времени (AUC) соединения по настоящему раскрытию рассчитывали с использованием формулы трапеции с расчетом до последней измеряемой точки данных и до бесконечности, если применимо. Период полужизни в плазме ( $t_{1/2}$ ) рассчитывали из 0,693/наклон фазы конечного элиминационного выведения. Среднее время удержания, MRT, рассчитывали путем деления площади под кривой момента (AUMC) на AUC. Любые образцы ниже предела количественного определения (0,5 нг/мл) обрабатывали как нуль для анализа фармакокинетических данных.

Экстракция и анализ образцов плазмы.

Аналитические исходные растворы (1,00 мг/мл свободного соединения настоящего раскрытия) готовили в ДМСО. Стандарты готовили в разбавленной матрице, содержащей 1 часть муравьиной кислоты в концентрации 10% и 9 частей плазмы крысы Sprague-Dawley, содержащей гепарин натрия в качестве антикоагулянта (предварительно разбавленный 1 частью лимонной кислоты в концентрации 0,5 М и 9 частями цельной крови). Рабочие растворы готовили в 50:50 ацетонитрил:вода. Затем к плазме добавляли рабочие растворы, чтобы получить стандарты калибровки, до конечных концентраций 1000, 500, 100, 50, 10, 5, 1 и 0,5 нг/мл. Стандарты содержали как исследуемое изделие, так и рилузол. Стандарты обрабатывали одинаково с исследуемыми образцами.

Экстракция образцов.

Образцы плазмы экстрагировали путем осаждения ацетонитрила на автоматизированной рабочей станции дозирования жидкостей Tomtec Quadra 96-Model 320 в 96-луночном планшете.

Стадия 1.

1) Стандарты: добавить 10 мкл подходящего рабочего раствора к 50 мкл пустой матрицы в 96-луночный планшет.

2). Слепые пробы: добавить 10 мкл 50:50 ацетонитрил:вода к 50 мкл пустой матрицы в 96-луночном планшете.

3) Образцы: добавить 10 мкл 50:50 ацетонитрил:вода к 50 мкл исследуемого образца в 96-луночном планшете.

4) Закрывать и перемешать.

Стадия 2.

Используя Tomtec, добавить 50 мкл образца к 150 мкл ацетонитрила (содержащего 100 нг/мл пропранолола в качестве внутреннего стандарта), который был предварительно загружен на планшет для осаждения белков Sirocco (Waters Corp.).

Стадия 3.

Используя Tomtec, смешать образцы с помощью аспирации воздуха.

Стадия 4.

Вакуумировать и собрать фильтраты в чистый полипропиленовый 96-луночный планшет. Накрыть крышкой для анализа.

Условия HPLC.

Прибор: Waters Acquity UPLC.

Колонка: Waters Acquity BEH C18, 100×2,1 мм id, 1,7 мкм.

Буфер для подвижной фазы: формиат аммония в концентрации 40 мМ, рН 3,5.

Водный резервуар (А): 10% буфера, 90% воды.

Органический резервуар (В): 10% буфера, 90% ацетонитрила.

Градиентная программа.

Время (мин)	Градиент кривой	%А	% В
0,00	6	90	10
3,75	6	0	100
4,00	6	90	10
5,00	6	90	10

Скорость потока: 400 мкл/мин.

Объем вводимой пробы: 5 мкл.

Время записи хроматограммы: 5 мин.

Температура колонки: 40°C.

Температура образца: 8°C.

Сильная промывка автоматического дозатора: 1:1:1 (по объему) вода:метанол:изопропанол с муравьиной кислотой в концентрации 0,2%.

Слабая промывка автоматического дозатора: формиат аммония в концентрации 4 мМ.

Условия масс-спектрометрии.

Прибор: PE Sciex API4000.

Интерфейс: электрораспылитель ("турбоэлектрический ионизатор").

Режим: мониторинг множественных реакций (MRM).

Газы: CUR 30, CAD 10, GS1 50, GS2 50.

Температура источника: 550°C.

Полярность: положительная.

Фармакокинетические данные для различных примеров посредством внутривенного введения показаны в табл. 3. В табл. 4 приведены фармакокинетические данные для примера 125 при пероральном введении. На фиг. 1 показаны кривые зависимости "время-концентрация" для примера 125 и высвобожденного рилузона через внутривенное и пероральное введение. Эти данные показывают, что соединения настоящего раскрытия в табл. 3 превращаются в рилузол при внутривенном введении. Эти данные дополнительно демонстрируют, что пролекарственный пример 125 превращается в рилузол с умеренным или длинным периодом полужизни во время внутривенного введения, а пролекарственный пример 125 превращается в рилузол с длительным периодом полужизни с высокой пероральной биодоступностью во время перорального введения. В табл. 5 показаны фармакокинетические данные для примера 204 при пероральном введении. На фиг. 3 показаны кривые зависимости "время-концентрация" для примера 204 и высвобожденного рилузона как при внутривенном, так и пероральном введении. В табл. 6 приведены фармакокинетические данные для примера 216 при пероральном введении. В табл. 7-9 и на фиг. 5 и 6 показаны данные РК для примера 204 у мышей и яванского макака.

Таблица 3

ПК у голодных самцов крыс Sprague Dawley, внутривенное введение.  
Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола<sup>a</sup>

Пример	Значения соединения настоящего раскрытия				Значения высвобожденного рилузола			
	Cl (л/ч/кг)	t <sub>1/2</sub> (ч)	AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	V <sub>ss</sub> (л/кг)	t <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)
52	0,54	4,75	3623	3,55	ND	6,67	42,4	280
59	0,64	6,2	2766	5,11	ND	8	39,9	222
82	4,28	1,03	663	4,14	3,07	2	198	1121
83	0,68	5,56	1725	5,06	ND	5,33	24,8	171
111	0,345	6,51	4647	3,19	ND	5,33	24,6	153
113	0,69	5,45	2758	4,88	ND	6,67	92	530
118	1,13	10,4	2484	3,35	16,8	0,083	49,5	165
119	1,63	9,3	1721	4,7	ND	2,92	16,9	118
120	1,14	8,66	2465	3,63	76,7	0,083	30,7	132
121	2,18	4,83	1294	6,15	ND	1,39	49,6	286
122	3,98	0,28	219	0,861	4,01	0,08	560	2017
123	3,54	0,68	787	2,04	4,13	0,14	375	1655
124	4,87	0,63	580	2,67	2,99	1,33	324	1577
125	1,78	1,93	1526	3,57	7,83	0,78	187	1137
125	1,67	1,92	1602	3,51	4,71	0,19	324	1452
173	1,34	6,7	1444	9,66	ND	8	26	159
204	13,2	0,237	232	2,47	3,77	0,53	392	1300
212	6,26	2,43	218	6,21	4,64	,083	315	208
216	1,38	3,98	1907	2,53	9,05	,42	156	830
234	0,853	1,5	3245	1,10	5,39	0,78	18,3	73,3

Внутривенное введение пролекарства в дозе 2,8 мг/кг, за исключением примера 83, который составлял 1,8 мг/кг, и примера 212, который дозировали при 1,4 мг/кг;

ND=не определено;

Cl=клиренс;

t<sub>1/2</sub>=конечный период полувыведения;

V<sub>ss</sub>=объем распределения;

T<sub>max</sub>=время при максимальной концентрации;

C<sub>max</sub>=максимальная концентрация.

Таблица 4

ПК у голодных самцов крыс Sprague Dawley для примера 125, пероральное введение в дозе 14 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола

Пример 125	Среднее		SD		Высвобожденный рилузол	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
C <sub>max</sub> (нг/мл)	213	39,0	C <sub>max</sub> (нг/мл)	1587	150	
t <sub>max</sub> (ч)	1,80	2,00	t <sub>max</sub> (ч)	8,00	0	
t <sub>1/2</sub> (ч)	3,8	0,40	t <sub>1/2</sub> (ч)	ND	ND	
AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	2259	305	AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	20518	1437	
AUC <sub>inf</sub> (ч·нг/мл)	2289	32	AUC <sub>inf</sub> (ч·нг/мл)	ND	ND	
%F	26		%F	>100		

% F=биодоступность.

Таблица 5

PK у голодных самцов крыс Sprague Dawley для примера 204, пероральное введение в дозе 5 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола

Пример 204			Рилузол		
	Среднее	SD		Среднее	SD
$C_{\max}$ (нг/мл)	1,84	0,27	$C_{\max}$ (нг/мл)	442	104,0
$t_{\max}$ (ч)	0,28	0,21	$t_{\max}$ (ч)	5,33	2,31
$t_{1/2}$ (ч)	ND	ND	$t_{1/2}$ (ч)	ND	ND
$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	0,90	ND	$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	2332	791

Таблица 6

PK у голодных самцов крыс Sprague Dawley для примера 216, пероральное введение в дозе 5 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола

Пример 216			Рилузол		
	Среднее	SD		Среднее	SD
$C_{\max}$ (нг/мл)	2,96	0,56	$C_{\max}$ (нг/мл)	81,8	43
$t_{\max}$ (ч)	2,17	1,76	$t_{\max}$ (ч)	5,33	2,31
$t_{1/2}$ (ч)	ND	ND	$t_{1/2}$ (ч)	ND	ND
$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	16,6	1,77	$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	426	226

Таблица 7

PK у голодных самцов мышей для примера 204, внутривенное введение, 1 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола

Пример 204			Рилузол		
	Среднее	SD		Среднее	SD
$T_{1/2}$ (ч)	0,29	0,06	$C_{\max}$ (нг/мл)	45	13
CL (л/ч/кг)	1,94	0,44	$T_{\max}$ (ч)	0,83	0
$V_{\text{ss}}$ (л/кг)	0,46	0,14	$T_{1/2}$ (ч)	2,3	0,20
$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	532,0	109,0	$AUC_{\text{last}}$ (ч·нг/мл)	118	6
$AUC_{\text{inf}}$ (ч·нг/мл)	533	109,0	$AUC_{\text{inf}}$ (ч·нг/мл)	130	5

Таблица 8

РК у голодных мышей-самцов для примера 204, пероральное введение, 5 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузола

Пример 204			Рилузол		
	Среднее	SD		Среднее	SD
C <sub>max</sub> (нг/мл)	4,71	1,52	C <sub>max</sub> (нг/мл)	79	26,1
T <sub>max</sub> (ч)	0,33	0,14	T <sub>max</sub> (ч)	2,0	0,0
T <sub>1/2</sub> (ч)	ND	ND	T <sub>1/2</sub> (ч)	ND	ND
AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	3,85	2,36	AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	332	52
AUC <sub>inf</sub> (ч·нг/мл)	ND	ND	AUC <sub>inf</sub> (ч·нг/мл)	ND	ND

Таблица 9

РК у яванского макака для примера 204, внутривенное введение в дозе 1 мг/кг и пероральное введение в дозе 3 мг/кг. Мониторинг появления рилузола

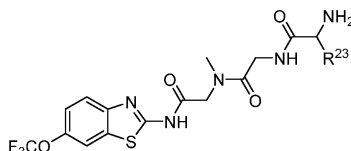
Рилузол из примера 204 (внутривенно, 1 мг/кг)			Рилузол из примера 204 (перорально, 3 мг/кг)		
	Среднее	SD		Среднее	SD
C <sub>max</sub> (нг/мл)	60	5,7	C <sub>max</sub> (нг/мл)	200	89,2
t <sub>max</sub> (ч)	0,75	0,3	t <sub>max</sub> (ч)	2,33	0,82
t <sub>1/2</sub> (ч)	6,2	1,3	t <sub>1/2</sub> (ч)	5,9	2,11
AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	293	97,9	AUC <sub>last</sub> (ч·нг/мл)	2110	920

Ингибирование роста ксенотрансплантата клеток меланомы человека рилузолом.

Клетки меланомы C8161 инокулировали подкожно голым мышам по 10 на сайт. Мышей подвергали лечению рилузолом в дозе 7,5 мг/кг (контроль), эквивалентным количеством пролекарства (пример 125, 14,6 мг/кг) и дозой пролекарственного примера 125 в три раза ниже в молярном выражении (4,9 мг/кг), чем доза рилузола, посредством перорального зондового питания, когда объем опухоли достиг 6 мм<sup>3</sup>. Мышей лечили каждый день в течение 21 дня, а размеры опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля. Результаты показаны на фиг. 2. Эти данные демонстрируют значительное уменьшение объема опухоли у мышей, получавших рилузол и обе дозы пролекарственного примера 125, по сравнению с не подвергаемыми лечению мышами или получавшими наполнитель контроля. Столбцы представляют собой SD; \*, P < 0,01, по сравнению с не подвергнутыми лечению и получавшими ДМСО (t-критерий). Дополнительное исследование проводили с использованием примера 204 с использованием доз 5,0, 1,7 и 0,56 мг/кг. Результаты исследований с использованием примера 204 показаны на фиг. 4.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы



его энантимеры и фармацевтически приемлемые соли,



где R<sup>23</sup> выбран из группы, состоящей из H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>Ph.

2. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}ацетамид;

(2S)-2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}пропанамид;

(2S)-2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}-3-фенилпропанамид;

(2S)-2-амино-3-метил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}бутанамид;

(2S)-2-амино-4-метил-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил}метил}пентанамид;

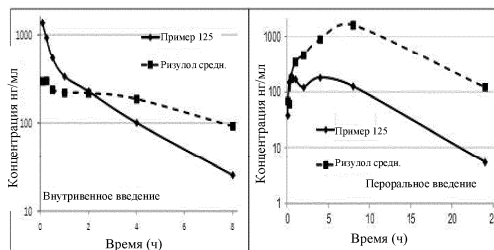
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли или неврологических состояний или состояний центральной нервной системы (ЦНС), содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.1 и по меньшей мере одного вспомогательного средства.

4. Композиция по п.3, где злокачественная опухоль выбрана из меланомы, немеланоцитарной злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли легкого, злокачественной опухоли почки, колоректальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли мозга, включая глиому и глиобластому, и лейкоза.

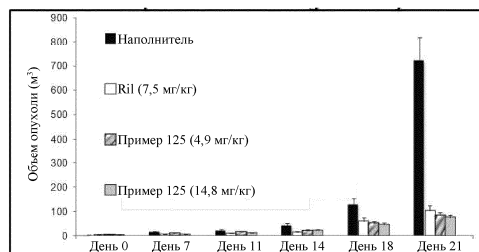
5. Композиция по п.3, где неврологическое состояние или состояние ЦНС выбрано из амиотрофического бокового склероза, биполярного расстройства, устойчивой к лечению и большой депрессии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социальной тревожности, аффективных расстройств, когнитивных расстройств, деменции, тревожного возбуждения, апатии, психозов, посттравматических стрессовых расстройств, раздражительности, растормаживания, нарушений обучения, потери памяти, расстройств личности, биполярных расстройств, синдрома Ретта, расстройств пищевого поведения, расстройства поведения, нейродегенеративных расстройств, болевых расстройств, надъядерного паралича, лобно-височной деменции, лобно-височной дегенерации, делирия, болезни Альцгеймера, легкого когнитивного расстройства, легкого когнитивного расстройства, вызванного болезнью Альцгеймера, наркомании, тиннитуса, умственной отсталости, обсессивно-компульсивного расстройства, мышечной атрофии позвоночника, лучевой терапии, рассеянного склероза, хронической мозжечковой атаксии, спондилотической цервикальной миелопатии, травмы спинного мозга, наследственной мозжечковой атаксии, синдрома Туретта, расстройства аутистического спектра, шизофрении, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона.

Кривая зависимости «время-концентрация» для примера 125 и высвобожденного ризулола при внутривенном и пероральном введении.



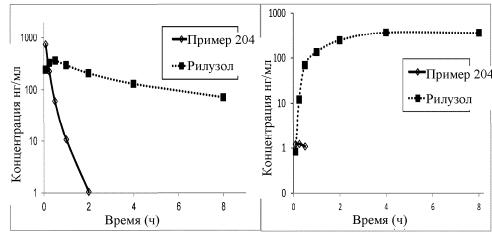
Фиг. 1

Исследование ксенотрансплантата меланомы (C8161) у голых мышей с примером 125 и ризулолом, полученными перорально (RIL = ризулол).



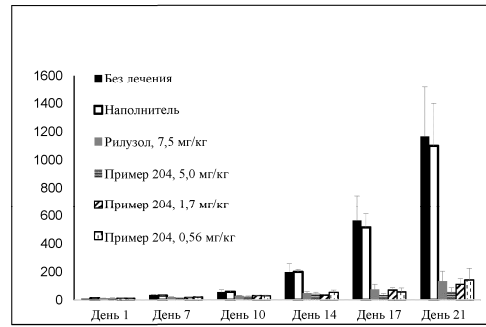
Фиг. 2

Кривые зависимости «время-концентрация» для 2-амино-N-[[метил(6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил)метил]карбамоил]ацетамида (пример 204) и высвобожденного рилузона при внутривенном и пероральном введении.



Фиг. 3

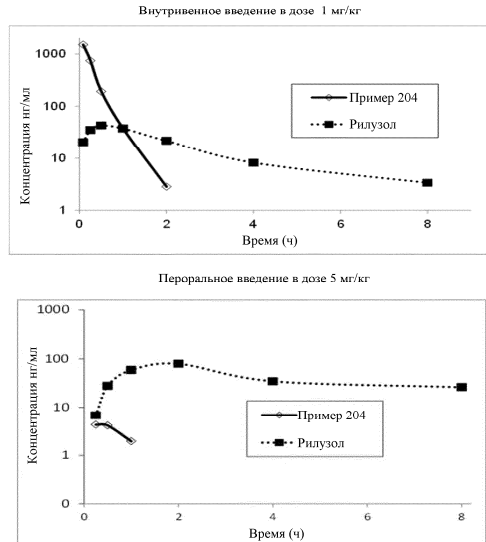
Исследование ксенотрансплантата меланомы (C8161) у голых мышей с примером 204 и рилузолем, полученными перорально (RIL = рилузол).



Фиг. 4

РК у голодных мышей-самцов для примера 204 при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг и пероральном введении в дозе 5 мг/кг. Мониторинг исчезновения пролекарства и появления рилузона.

Кривые РК мыши

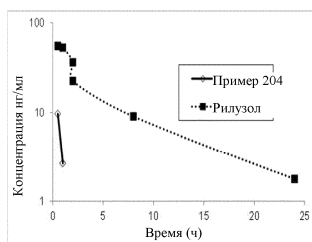


Фиг. 5

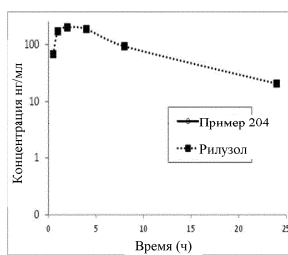
РК у яванского макака для примера 204 при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг и пероральном введении в дозе 5 мг/кг. Мониторинг появления рилузола.

РК яванских макаков

Внутривенное введение в дозе 1 мг/кг



Пероральное введение в дозе 3 мг/кг



Фиг. 6

