

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992676** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2020.05.06(22) Дата подачи заявки
2018.05.17

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

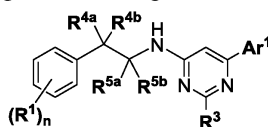
(54) **ФЕНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PGE2 РЕЦЕПТОРОВ**(31) **PCT/EP2017/062031**(32) **2017.05.18**(33) **EP**(86) **PCT/EP2018/062862**(87) **WO 2018/210994 2018.11.22**

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:
Босс Кристоф, Корменбёф Оливье,
Фретц Хайнц, Лиотье Изабелла,
Поцци Давиде, Рихард-Бильдштайн
Сильвия, Сьенд Эрве, Сифферлен
Тьерри (CH)

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

(57) Настоящее изобретение относится к фенильным производным формулы (I)



Формула (I),

где $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 принимают значения, как указано в описании, и их применению для лечения злокачественного новообразования путем модулирования иммунного ответа, включающего реактивацию иммунной системы в опухоли. Кроме того, изобретение относится к новым бензофурановым и бензотиофеновым производным формулы (III) и их применению в качестве лекарственных препаратов, к их получению, к их фармацевтически приемлемым солям, и к их применению в качестве лекарственных препаратов, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и, в особенности, к их применению в качестве модуляторов рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4.

A1**201992676****201992676****A1**

ФЕНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PGE2 РЕЦЕПТОРОВ

5

Настоящее изобретение относится к фенильным производным формулы (I) и их применению для лечения злокачественного новообразования путем модулирования иммунного ответа, включающего реактивацию иммунной системы в опухоли. Кроме того, настоящее изобретение относится к новым

10 пиримидиновым производным формулы (III) и их применению в качестве лекарственных препаратов. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I)/формулы (III), и их применение в качестве модуляторов PGE2 рецепторов EP2 (называемых также

15 PTGER2, называемых также PGE2 рецепторы EP2 подтипа) и/или EP4 (называемых также PTGER4, называемых также EP4R, называемых также PGE2 рецепторы EP4 подтипа). Соединения формулы (I)/формулы (III), в особенности, могут применяться в виде отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией и/или

20 радиотерапией и/или иммунотерапией для предотвращения/профилактики или лечения злокачественных новообразований; в частности, предотвращения/профилактики или лечения меланомы; рака легких; рака мочевого пузыря; карцином почек; злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки

25 матки; и нейробластомы.

Простагландин E2 (PGE2) является биоактивным липидом, который может вызывать широкий спектр биологических действий, связанных с воспалением и злокачественным новообразованием. PGE2 относится к простаноидному семейству липидов. Циклооксигеназа (COX) является скорость-лимитирующим

30 ферментом в синтезе ряда биологических медиаторов, называемых простаноидами, состоящего из простагландинов PGD2, PGE2, PGF2 α , простациклина PGI2 и тромбоксана TXA2. Простаноиды функционируют через активацию семи трансмембранных связанных с G-белком рецепторов (GPCR), в

частности, EP1, EP2, EP3 и EP4 являются рецепторами для PGE2. Активация как EP2, так и EP4 посредством PGE2 вызывает стимуляцию аденилатциклазы, что приводит к повышению уровней цитоплазматического cAMP с иницированием многочисленных нисходящих событий через его прототипную эффекторную протеинкиназу А. Кроме того, PGE2 также способен к передаче сигналов посредством PI3K/АКТ и Ras-MAPK/ERK сигнализации.

Злокачественные новообразования фигурируют среди основных причин смерти во всем мире. Опухоли состоят не только из аномально пролиферирующих злокачественных клеток, но также и функционально поддерживающего микроокружения. Это микроокружение опухоли состоит из сложного набора клеток, компонентов внеклеточного матрикса и сигнальных молекул, и создается измененной связью между стромальными и опухолевыми клетками. По мере увеличения размеров опухолей, они вызывают продуцирование разнообразных факторов, которые могут помочь росту опухоли, таких как ангиогенные факторы (способствующие вращанию кровеносных сосудов), или которые могут помочь избежать атаки иммунного ответа хозяина. PGE2 является таким иммуномодуляторным фактором, продуцируемым в опухолях.

Хорошо доказано, что COX2, главным образом через PGE2, содействует общему росту опухолей и повышающе регулируется и коррелирует с клиническим исходом в значительной процентной доле широко распространенных злокачественных новообразований, в особенности, колоректального рака, рака желудка, пищевода, поджелудочной железы, молочной железы и рака яичников. Высокие уровни экспрессии COX-2 и PGE2 связывают с неопластической трансформацией, ростом клеток, ангиогенезом, инвазивностью, метастазированием и иммунной эвазией.

Обнаружение того, что COX2 сверхэкспрессируется и играет важную роль в канцерогенезе в случае злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая, среди прочих, рак пищевода, желудка и колоректальный рак, привело к тому, что COX-ингибиторы (коксибы), включая целекоксиб, и другие нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), включая аспирин, являются одними из наиболее изученных противоопухолевых химиопрофилактических средств, находящихся на стадии разработки на сегодняшний день (для обзора см., например, Wang R и др., Curr Pharm Des.

2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA и др., Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH и др., Cancer Lett. 2014, апрель 10;345(2):249-57; Drew DA и др., Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C и др., Am J Cardiovasc Drugs. 2015, апрель; 15(2):113).

5 В дополнение к COX2 и PGE2, также и EP рецепторы, в особенности, EP2 и EP4, аберрантно сверхэкспрессируются в многочисленных типах злокачественных новообразований, в особенности, в злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы. Кроме того, сверхэкспрессия PGE2 и/или EP2 и/или EP4 коррелирует с
10 прогрессирующим заболеванием в случае некоторых типов злокачественных новообразований, таких как плоскоклеточная карцинома пищевода (Kuo KT и др., Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60); плоскоклеточная карцинома легкого (Alaa M и др., Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12); рак предстательной железы (Miyata Y и др., Urology 2013, 81(1):136-42); Badawi AF и Badr MZ Int J Cancer. 2003,
15 103(1):84-90); плоскоклеточная карцинома головы и шеи (Gallo O и др., Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14).

В соответствии с исследованиями, выполненными с коксибами, нокаут COX1, COX2, микросомальной простагландин Е синтазы 1 (mPTGES1), EP2 или EP4 у мышей приводил к уменьшению частоты и прогрессирования опухолей в
20 различных опухолевых моделях. Напротив, сверхэкспрессия COX2 или mPTGES1 у трансгенных мышей приводила к увеличению частоты опухолей и опухолевой нагрузки (для обзора см. Nakanishi M. и Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123–137; Fischer SM и др. Cancer Prev Res (Phila) 2011 ноябрь; 4(11):1728-35; Fulton AM и др. Cancer Res 2006; 66(20); 9794-97).

25 Несколько фармакологических исследований ингибирования роста и прогрессирования опухоли с применением антагонистов EP рецепторов или ингибиторов COX2 в различных опухолевых моделях были проведены на мышах. Среди прочего, EP антагонисты и/или ингибиторы COX2 снижали рост опухоли и метастазирование в экспериментальных моделях колоректального
30 рака (например, Yang L и др. Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. и др. JBC 279(28); 29797-29804), карцином легких (Sharma S и др. Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220), желудочно-кишечного злокачественного новообразования (Oshima H и др. Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607; Fu SL и др. World J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974), рака молочной железы (Kundu N и др.,

Breast Cancer Res Treat 117, 2009; 235-242; Ma X и др., OncoImmunology 2013; Xin X и др. Lab Investigation 2012, 1-14; Markosyan N и др.; Breast Cancer Res 2013, 15:R75), рака предстательной железы (Xu S и др., Cell Biochem Biophys 2014, Terada и др. Cancer Res 70(4) 2010; 1606-1615), рака поджелудочной
 5 железы (Al-Wadei HA и др., PLOS One 2012, 7(8):e43376; Funahashi H и др., Cancer Res 2007, 67(15):7068-71). Ингибиторы COX2 сначала были одобрены для лечения семейного аденоматозного полипоза (FAP), который является наследственным синдромом предрасположенности к колоректальному раку, но позже отказались от них в связи с побочными сердечно-сосудистыми эффектами.

10 Механистически, PGE2 сигнализация главным образом вовлечена в перекрестные взаимодействия между опухолевыми и стромальными клетками, тем самым создавая микроокружение, которое благоприятно для роста опухоли. В частности, PGE2 сигнализации через EP2 и EP4 может, например, (i) подавлять цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продуцирование
 15 ими цитокинов, (ii) искажать поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в пользу опухоль-промотирующих M2 макрофагов (см., например, Nakanishi Y и др. Carcinogenesis 2011, 32:1333-39), (iii) регулировать активацию, экспансию и эффекторную функцию как Tregs (регуляторные Т-клетки), так и MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения), которые являются
 20 мощными иммуносупрессивными клетками, накапливающимися в опухолях как пациентов, так и экспериментальных животных моделей (см., например, Sharma S и др., Cancer Res 2005, 5(12):5211-20; Sinha P и др. Cancer Res 2007, 67(9), 4507-4513; Obermayer N и др., Blood 2011, 118(20):5498-5505); (iv) понижая экспрессию IFN- γ , TNF- α IL-12 и IL-2 в иммунных клетках, таких
 25 как естественные клетки-киллеры, Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги, нарушая способность этих иммунных клеток индуцировать апоптоз опухолевых клеток и сдерживать онкогенез (см., например, Bao YS и др., Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605; Kim JG и Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69; Demeuere CE и др., Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31;
 30 Mitsuhashi M и др., J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32; Pockaj BA и др., Ann Surg Oncol. 2004;11(3):328-39; (v) подавлять активацию, IL-2 ответ, экспансию и цитотоксичность Т-клеток, тем самым способствуя местной иммуносупрессии (см., например, Specht C и др., Int J Cancer 2001;91:705-712); (vi) ингибировать созревание дендритных клеток, их способность представлять

антигены и продуцировать IL-12, что приводит к абортивной активации цитотоксических Т-клеток (см., например, Ahmadi M и др., *Cancer Res* 2008, 68(18):7250-9; Stolina M и др., *J Immunol* 2000, 164:361-70); (vii) регулировать ангиогенез опухоли (образование новых кровеносных сосудов для снабжения питательными веществами и кислородом) путем повышения подвижности клеток эндотелия и выживаемости, а также путем увеличения экспрессии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) (см., например, Zhang Y и Daaka Y, *Blood* 2011;118(19):5355-64; Jain S и др., *Cancer Res.* 2008; 68(19):7750-9; Wang и Klein, *Molecular Carcinogenesis* 2007, 46:912-923; (viii) повышать выживаемость опухолевых клеток (через PI3K/AKT и MAPK сигнализацию). Для обзора см., например, Kalinski P, *J Immunol* 2012, 188(1), 21-28; Obermayer N и др., *Oncoimmunology* 1(5), 762-4; Greenhough A и др., *carcinogenesis* 2009, 30(3), 377-86; Wang D и Dubois RN, *Gut* 2006, 55, 115-122; Harris SG и др., *Trends Immunol* 2002, 22, 144-150).

Было показано, что коксиды делают опухолевые клетки более чувствительными к лучевой и химиотерапии, и были выполнены или продолжаются несколько клинических исследований комбинирования коксидов с радио- и/или химиотерапией (для обзора см. например, Ghosh N и др., *Pharmacol Rep.* 2010, март-апрель; 62(2):233-44; Davis TW и др., *Am J Clin Oncol.* 2003, 26(4):S58-61; см. также Higgins JP и др., *Cancer Biol Ther* 2009, 8:1440-49).

Кроме того, существуют некоторые доказательства аддитивных эффектов и/или синергизма между коксидами и ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) (см., например, Zhang X и др., *Clin Cancer Res.* 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH и др., *J Gastrointest Oncol.* 2014, 5(1):57-66); и ингибиторами ароматазы (см., например, Generali D и др., *Br J Cancer.* 2014;111(1):46-54; Lustberg MB и др., *Clin Breast Cancer.* 2011, август; 11(4):221-7; Falandry C и др., *Breast Cancer Res Treat.* 2009, август; 116(3):501-8); Chow LW и др., *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008, 111(1-2):13-7).

Более того, аддитивные/синергические эффекты были замечены в различных мышинных моделях опухолей, когда аспирин (ингибитор COX1/2) комбинировали с анти-VEGF антителом (Motz GT и др.; *Nat Med* 2014 20(6):607) и эта комбинация в настоящее время проходит клинические исследования (NCT02659384).

В последнее время было показано, что различные иммунотерапевтические подходы при комбинировании могут проявлять усиленную противоопухолевую эффективность. Таким образом, в связи с иммуномодулирующими свойствами PGE2, коксибы также применялись в комбинации с различными иммунотерапевтическими подходами. В частности, аддитивные или даже синергические эффекты можно было наблюдать при комбинировании коксибов с вакцинацией дендритными клетками в крысиной модели глиомы и в мышинной модели мезотелиомы или меланомы (Zhang H и др., *Oncol Res.* 2013;20(10):447-55; Veltman JD и др., *BMC Cancer.* 2010;10:464; Toomey D и др., *Vaccine.* 2008, 25 июня; 26(27-28):3540-9); с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) при опухолях головного мозга у мышей (Eberstål S и др., *Int J Cancer.* 2014, 1 июня; 134(11):2748-53); с гамма-интерфероном (IFN- γ) при опухолях головного мозга (Eberstål S и др., *Cancer Immunol Immunother.* 2012, 61(8):1191-9); с вакцинацией дендритными клетками или с GM-CSF в мышинной модели рака молочной железы (Hahn T и др., *Int J Cancer.* 2006,118(9):2220-31); и с аденовирусной терапией интерфероном бета (IFN- β) в мышинной модели мезотелиомы (DeLong P и др., *Cancer Res.* 2003, 15 ноября; 63(22):7845-52). По указанным соображениям, аддитивные или даже синергические эффекты коксибов и/или EP2 и/или EP4 антагонистов также можно предвидеть со средствами, действующими на цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4), такими как антитела анти-CTLA-4; антитела анти-TIM-3, антитела анти-Lag-3; антитела анти-TIGIT; или, в частности, со средствами, действующими на белок программируемой смерти клетки 1 (PD1), такими как антитела анти-PD1 или анти-PDL1 (лиганд-1 программируемой гибели клетки) (Yongkui Li и др. *Oncoimmunology* 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S и др., *Cell* 2015, 162; 1-14; WO2013/090552, что указывает на синергический эффект двойной EP2 и EP4 блокады в комбинации со средствами, действующими на PD1).

Аденозин является другим эндогенным фактором с противовоспалительными свойствами, который генерируется через активность эктонуклеотидаз, CD39 и CD73, экспрессируемых на различных типах клеток, включая регуляторные Т-клетки (Treg) (Mandapathil M и др., *J Biol Chem.* 2010; 285(10):7176-86). Иммунные клетки также отвечают на аденозин, потому что они несут рецепторы для ADO, которые являются в основном A2a/A2b типа (Hoskin

DW, и др., *Int J Oncol* 2008, 32:527–535). Сигнализация через аденозиновые рецепторы и EP2/EP4 рецепторы сходится на цитоплазматической аденилатциклазе, приводя к повышающей регуляции cAMP. Было показано, что аденозин и PGE2 действуют совместно в супрессии иммунных ответов, опосредованных регуляторными Т-клетками (Mandapathil M и др., *J Biol Chem.* 2010; 285(36):27571-80; Caiazza E и др., *Biochem Pharmacol.* 2016; 112:72-81).

Таким образом, настоящие EP2 и/или EP4 антагонисты могут быть полезными, отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией и/или радиотерапией и/или иммунотерапией; в частности, в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, ингибиторами EGFR, ингибиторами ароматазы, антиангиогенными лекарственными препаратами, ингибиторами аденозина, иммунотерапией, такой как, в особенности, блокада PD1 и/или PDL1, или другими типами таргетной терапии; для предотвращения/профилактики или лечения злокачественных новообразований, в особенности, для предотвращения/профилактики или лечения рака кожи, включая меланому, включая метастатическую меланому; рака легких, включая немелкоклеточный рак легких; рака мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карцином почек, включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную карциному почек; злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или дуктальная карцинома поджелудочной железы; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки матки; нейробластомы; рака предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; опухолей головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; рака молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; опухолей ротовой полости; опухолей носоглотки; торакального рака; рака головы и шеи; лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карцином; аденокарцином; тиреоидной карциномы, включая папиллярную

тиреоидную карциному; хориокарциномы; саркомы Юинга; остеосаркомы; рабдомиосаркомы; саркомы Капоши; лимфом, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественных миелом; и опухолей, индуцированных вирусом.

5 Кроме того, селективные или двойные EP2 и/или EP4 антагонисты могут быть полезными в случае некоторых других заболеваний или расстройств, отвечающих, например, на лечение ингибиторами COX2, с тем преимуществом, что EP2 и/или EP4 антагонисты не должны обладать потенциальными сердечно-сосудистыми побочными эффектами, наблюдаемыми с COX2 ингибиторами, 10 которые главным образом обусловлены влиянием на синтез PGI2 и TXA2 (см., например, Boyd MJ и др., *bioorganic and medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011). Например, блокада продуцирования простагландина ингибиторами COX является популярным способом лечения боли, включая, в особенности, воспалительную боль и болезненную менструацию. Таким образом, EP2 и/или 15 EP4 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты могут быть полезными для лечения боли, в особенности, воспалительной боли. На примере EP2 нокаутных мышей показано, что EP2 антагонисты можно применять для лечения воспалительной гипералгезии (Reinold H и др., *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9). Кроме того, EP4 антагонисты оказывают положительное влияние *in vivo* в моделях 20 воспалительной боли (например, Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008; Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009; Colucci J *Bioorg Med Chem Lett.* 2010, Boyd MJ и др., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, Chn Q и др. *Br J Pharmacol* 2010, Nakao K и др., *J Pharmacol Exp Ther.* 2007, август; 322(2):686-94). Введение EP2 в комбинации с антагонистом EP4 показало значительное, но 25 частичное подавление воспаления суставов в мышинной модели коллаген-индуцированного артрита (Honda T и др. *J Exp Med* 2006, 203(2):325-35).

EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты можно применять для снижения женской фертильности, т.е. было показано, что они предотвращают беременность при применении в качестве контрацептива на макаках (Peluffo MC 30 и др. *Hum Reprod* 2014). EP2 нокаутные мыши имеют сниженную фертильность, меньшие размеры помета и уменьшенную экспансию кумулюса (Matsumoto и др., *Biology of reproduction* 2001, 64; 1557-65; Hitzaki и др., *PNAS* 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL *J Clin Inves* 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR и др., *Nat Med* 1999 5(2):217-20).

Существует также обоснование того, что EP2 и/или EP4 антагонисты можно применять для предотвращения или лечения эндометриоза: например, EP2, EP3 и EP4 и COX2 сверхэкспрессируются в эндометриоидных клеточных линиях и тканях (например, Santulli P и др. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(3):881-90); было показано, что лечение антагонистами ингибирует адгезию эндометриальных клеток *in vitro* (Lee J и др. Biol Reprod 2013, 88(3):77; Lee J и др. Fertil Steril 2011, 93(8):2498-506); кроме того, было показано, что COX2 ингибиторы уменьшают поражения эндометрия у мышей посредством EP2 (Chuang PC и др., Am J Pathol 2010, 176(2):850-60); и лечение антагонистами, как также было показано, индуцирует апоптоз клеток эндометрия *in vitro* (Banu SK и др., Mol endocrinol 2009, 23(8) 1291-305).

Двойные EP2/EP4 антагонисты или комбинацию селективных антагонистов EP2 с селективными антагонистами EP4 потенциально можно применять в случае аутоиммунных расстройств; например, было показано, что они эффективны в мышинной модели в случае рассеянного склероза (MS) (Esaki Y и др. PNAS 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S и др., Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35; см. также Kofler DM и др. J Clin Invest 2014, 124(6):2513-22). Активация EP2/EP4 сигнализации в клетках *in vitro* (Kojima F и др. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009, 89:26-33) связывает двойные или селективные EP2 и/или EP4 антагонисты с лечением ревматоидного артрита. Кроме того, сообщалось о повышенных уровнях PGE(2) в синовиальной жидкости и хрящах пациентов с остеоартритом (ОА), и было показано, что PGE2 стимулирует деградацию матрикса в остеоартритных хондроцитах посредством рецептора EP4 (Attur M и др., J Immunol. 2008;181(7):5082-8).

Сверхэкспрессию EP4 связывают с усиленной воспалительной реакцией в атеросклеротических бляшках пациентов (Cipollone F и др., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9): 1925-31), поэтому применение EP4 и/или двойных EP2/EP4 антагонистов может быть показано для стабилизации бляшек и предотвращения/профилактики острых ишемических синдромов. Кроме того, дефицит EP4 подавляет ранний атеросклероз, ставя под угрозу выживаемость макрофагов (Babaev VR и др., Cell Metab. 2008 декабрь; 8(6):492-501).

EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения пневмонии: внутрилегочное введение апоптотических клеток продемонстрировало, что PGE(2) через EP2 вызывает последующее ухудшение

рекрутинга лейкоцитов в легкие и клиренса *Streptococcus pneumoniae*, а также усиленную генерацию IL-10 *in vivo* (Medeiros AI и др. J Exp Med 2009 206(1):61-8).

Кроме того, EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты могут быть полезными для лечения нейродегенеративных заболеваний (для обзора см. Cimino PJ и др., Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9). EP2 рецептор ускоряет прогрессирование воспаления в мышинной модели амиотрофического латерального склероза (ALS) (Liang X и др., Ann Neurol 2008, 64(3):304-14); также было показано, что COX2 ингибиторы проявляют нейропротекторные свойства в моделях удара, болезни Паркинсона и ALS на грызунах (для обзора см. Liang X и др. J Mol Neurosci 2007, 33(1):94-9), сниженную нейротоксичность наблюдали в EP2 нокаутных мышах, которые получали паркинсонический токсикант (Jin J и др., J Neuroinflammation 2007, 4:2), PGE2 через EP2 усугубляет нейродегенерацию в культивируемых клетках крыс (Takadera T и др., Life Sci 2006, 78(16): 1878-83); сниженную амилоидную нагрузку наблюдали в мышинной модели болезни Альцгеймера в сочетании с EP2 нокаутными мышами (Liang X и др. J Neurosci 2005, 25(44):10180-7; Keene CD и др., Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54). EP2 нулевые мыши защищены от CD14-зависимого/опосредованного врожденным иммунитетом нейронального повреждения при нейродегенеративном заболевании (Shie FS и др. Glia 2005, 52(1):70-7); PGE2 через EP2 усиливает экспрессию белка-предшественника амилоида (APP) в культивируемых крысиных микроглиальных клетках (Pooler AM и др. Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). EP2 антагонист ограничивает окислительное повреждение от активации врожденного иммунитета (внутричерепная инъекция LPS) в головном мозге и может применяться в случае деменции Альцгеймера или деменции, связанной с ВИЧ (Montine TJ и др., J Neurochem 2002, 83(2):463-70). В мышинной модели болезни Альцгеймера когнитивная функция может быть улучшена путем генетического и фармакологического ингибирования EP4 (Hoshino T и др., J Neurochem 2012, 120(5):795-805).

EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD): PGE2 через EP2 индуцирует цистогенез эпителиальных клеток почек человека; и было

найденно, что EP2 сверхэкспрессируется в образцах от больных (Elberg G и др., Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32).

EP4 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения остеопороза: PGE2 стимулирует резорбцию кости главным образом через EP4 и частично через EP2 (Suzawa T и др., Endocrinology. 2000, апрель; 141(4):1554-9), EP4 нокаутные мыши показали ослабленную резорбцию кости (Miyaura C и др., J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23), и EP4 антагонисты показали частичное ингибирование PGE(2)-стимулированного остеокластогенеза и остеокластической резорбции кости (Tomita M и др., Bone. 2002, январь; 30(1):159-63).

WO2008/152093 раскрывает селективные модуляторы EP2 рецепторов, которые содержат индольное кольцо, присоединенное к остальной части молекулы в положении 3, и пиримидиновый фрагмент, который, однако, не замещен непосредственно присоединенным ароматическим заместителем.

WO2006/044732 раскрывает пиримидиновые соединения, которые являются модуляторами PGD2 и, как заявлено, являются полезными, например, для лечения аллергических заболеваний; однако, например, иллюстративное соединение CAS 1001913-77-4, которое было протестировано, оказалось неактивным в отношении как EP2, так и EP4 рецепторов в *in vitro* анализе, изложенном в экспериментальном разделе ниже.

WO2008/006583 раскрывает пиримидиновые производные, которые являются ингибиторами ALK-5.

WO2006/044732 и WO2008/039882 раскрывают определенные пиримидиновые производные в качестве антагонистов рецептора простагландина D2.

Пиримидин-2-ильные производные раскрыты в документах WO2013/020945, WO2012/127032, WO2011/144742, WO2011/022348, WO2009/105220, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 и Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75.

Дальнейшие соединения, которые, как заявлено, являются активными в качестве противоопухолевых средств, раскрыты в документах WO2006/128129, WO2008/008059 и Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546.

WO2012/149528 раскрывает 2-метилпиримидиновые производные в качестве ингибиторов индуцибельной формы фосфофруктокиназы, которые, как полагают, полезны для лечения злокачественного новообразования путем ослабления роста опухоли за счет снижения чрезвычайно высокого уровня гликолиза в опухолевых клетках.

WO2018/013840, WO2013/163190, WO2015/058067 и WO2015/058031

раскрывают определенные ингибиторы ДНК-ПК, взаимодействующие с процессами репарации ДНК. Раскрытые соединения, как полагают, полезны для сенсбилизации опухолевых клеток путем прямого модулирования пролиферации опухолевых клетках, и для повышения эффективности как

5 противоопухолевой химиотерапии, так и радиотерапии.

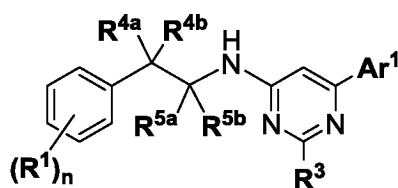
Настоящее изобретение обеспечивает фенильные производные формул (I), (II) или (III), которые являются модуляторами рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4. Определенные соединения настоящего изобретения являются двойными антагонистами, как рецептора EP2, так и рецептора EP4. Таким

10 образом, соединения настоящего изобретения могут быть полезными для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний, которые отвечают на блокировку рецепторов EP2 и/или рецепторов EP4, таких как, в особенности, злокачественные новообразования, где особым аспектом является лечение злокачественного новообразования путем модулирования иммунного ответа,

15 включающего реактивацию иммунной системы в опухоли; а также боль, включая, в особенности, воспалительную боль и болезненную менструацию; эндометриоз; острые ишемические синдромы у больных с атеросклерозом; пневмония; нейродегенеративные заболевания, включая амиотрофический латеральный склероз, удар; болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и

20 связанная с ВИЧ деменция; аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; и для контроля женской фертильности.

1) Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

25 для применения для лечения злокачественного новообразования, где лечение указанного злокачественного новообразования осуществляют путем модулирования иммунного ответа, включающего реактивацию иммунной системы в опухоли;

где указанное злокачественное новообразование, в особенности,

30 представляет собой злокачественное новообразование, выбранное из меланомы, включая метастатическую меланому; рака легких, включая немелкоклеточный

рак легких; рака мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря,
 уротелиально-клеточную карциному; карцином почек, включая почечно-
 клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному,
 метастатическую светлоклеточную карциному почек; злокачественных
 5 новообразований желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак,
 метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP),
 рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному,
 гепатоцеллюлярную карциному и рак поджелудочной железы, такой как
 аденокарцинома поджелудочной железы или дуктальная карцинома
 10 поджелудочной железы; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки матки;
 нейробластомы; рака предстательной железы, включая кастрационно-
 резистентный рак предстательной железы; опухолей головного мозга, включая
 метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную
 глиобластому, медуллобластому, менингиомы; рака молочной железы, включая
 15 трижды негативную карциному молочной железы; опухолей ротовой полости;
 опухолей носоглотки; торакального рака; рака головы и шеи; лейкозов, включая
 острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карцином;
 аденокарцином; тиреоидной карциномы, включая папиллярную тиреоидную
 карциному; хориокарциномы; саркомы Юинга; остеосаркомы;
 20 рабдомиосаркомы; саркомы Капоши; лимфом, включая лимфому Беркитта,
 лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественных миелом; и опухолей,
 индуцированных вирусом (в особенности, такое злокачественное
 новообразование выбирают из меланомы; рака легких; рака мочевого пузыря;
 карцином почек; злокачественных новообразований желудочно-кишечного
 25 тракта; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки матки; и нейробластомы);

где указанное соединение необязательно применяют в комбинации с одним
 или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией
 и/или таргетной терапией;

где в соединениях формулы (I)

30 $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на
 фенильном кольце (т.е. n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3), где
 указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности,
 метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности,
 метилсульфанила), галогена (в особенности, фтора, хлора или брома),

(C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси), циано, гидроксид, нитро, -CO-O-(C₁₋₃)алкила (в особенности, метоксикарбонила), -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо (в особенности, такая группа -NR^{N7}R^{N8} означает метиламино, диметиламино, пирролидин-1-ил);

R³ представляет собой водород, метил или трифторметил (в особенности, водород);

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой водород, метил, или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой циклопроп-1,1-диальную группу;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород, метил, или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой циклопроп-1,1-диальную группу;

Ar¹ представляет собой

- фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в частности, 5-членный гетероарил, в особенности, тиофенил или тиазолил); где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

- (C₁₋₆)алкила (в особенности, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, *трет*-бутила, 3-метилбутила);

- (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);

- (C₁₋₃)фторалкила, где указанный (C₁₋₃)фторалкил необязательно замещен гидроксидом (в особенности, трифторметила, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтила);

- (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

- галогена (в особенности, фтора, хлора, брома);

- циано;

- (C₃₋₆)циклоалкила, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил не замещен или монозамещен амином (в особенности, циклопропила, 1-аминоциклопропила);

▪ (C₄₋₆)циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

▪ (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклобутилокси, цикlopентилокси);

▪ гидроксигруппы;

▪ -X¹-CO-R⁰¹, где

➤ X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе -CO-R⁰¹; и

➤ R⁰¹ представляет собой

• -OH;

• -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности, этокси, метокси);

• -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;

• -O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой гидроксигруппу или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

• -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

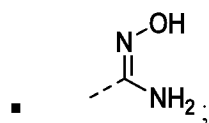
• -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); или

• (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

[где, в частности, такая группа -X¹-CO-R⁰¹ представляет собой -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃,

$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CF}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{COOH}$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];

▪ $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$;



5 ▪ 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;

▪ гидрокси-(C_{1-4})алкила (в особенности, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила);

▪ дигидрокси-(C_{2-4})алкила (в особенности, 1,2-дигидроксиэтила);

▪ гидрокси-(C_{2-4})алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокс);

10 ▪ (C_{1-4})алкокси-(C_{2-4})алкокси (в особенности, 2-метоксиэтокс);

▪ $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N^3} и R^{N^4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4})алкил, гидрокси-(C_{2-4})алкил, (C_{1-3})алкокси-(C_{2-4})алкил или гидрокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N^3} и R^{N^4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$ являются $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$ или $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}$ -изопропил или $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$);

20 ▪ $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, где X^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-$, где m представляет собой целое число 0 или 1; или X^2 представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$; и где

➤ R^{N^1} и R^{N^2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси-(C_{2-4})алкил, (C_{3-6})циклоалкил или (C_{2-3})фторалкил;

25 ➤ или R^{N^1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4})алкил, и R^{N^2} независимо представляет собой $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкил, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-ОН или $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ алкил;

30 ➤ или R^{N^1} и R^{N^2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо не замещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;

(в особенности, такая группа $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинметил,

изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, (2,2,2-трифторэтил)-амино; или $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, морфолин-4-ил, азетидин-1-ил или пиперидин-1-ил; или 2-(диметиламино)-этокси);

▪ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, где $\text{R}^{\text{N}5}$ и $\text{R}^{\text{N}6}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из $\text{R}^{\text{N}5}$ и $\text{R}^{\text{N}6}$ представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ являются $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);

▪ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, где $\text{R}^{\text{S}1}$ представляет собой гидроксильный, (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, где $\text{R}^{\text{N}7}$ и $\text{R}^{\text{N}8}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из $\text{R}^{\text{N}7}$ и $\text{R}^{\text{N}8}$ представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ являются $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$);

▪ $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, где $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

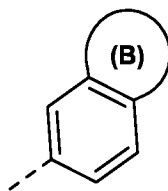
▪ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. HET^1 присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидроксильный-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидроксильный-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазол-3-ил);

▪ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. HET присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила и тетразолила), где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила),

(C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси), -COOH, гидроксид, гидроксид-(C₁₋₃)алкила (в особенности, гидроксиметила), (C₃₋₅)циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропила, оксетан-3-ила), или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил) или гидроксид-(C₂₋₄)алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа -(CH₂)_p-НЕТ означает 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил);

- или Ar¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (в особенности, 9- или 10-членный бициклический гетероарил; в особенности, индазолил, бензоимидазолил, индолил, бензотриазолил, бензофуранил, бензооксазолил, хиноксалинил, изохинолинил, хинолинил, пирролопиридинил, или имидазопиридинил); где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена; циано; гидроксид или -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности, такая группа -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2} означает -COOH); (в особенности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил, если является незамещенным, означает 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил; или, если является замещенным, означает 3-карбокси-1Н-индол-6-ил, 4-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 7-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил), 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил или 2-карбоксибензофуран-6-ил);

- или Ar¹ представляет собой группу структуры (Ar-III):



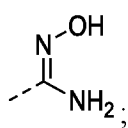
(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности, такая группа (Ar-III) означает 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1H-индазол, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидробензо[d]изоксазол, 2,3-дигидроизоиндолил, 2,3-дигидробензооксазол, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или 1,2,3,4-тетрагидрофалазинил); где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила (в особенности, метила, этила, пропила, бутила, изобутила) и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности, такая группа (Ar-III) означает 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил или 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил).

В подварианте осуществления, Ar¹, в особенности, представляет собой

- фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, дизамещенным),

- где один из указанных заместителей выбирают из (C₄₋₆)циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидрокси;

гидрокси; ; -X¹-CO-R⁰¹; 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;

гидрокси-(C₂₋₄)алкокси; $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$; $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$; $-SO_2-R^{S1}$; $-(CH_2)_q-HE T^1$; $-(CH_2)_p-HE T$;

и другой из указанных заместителей, если присутствует, независимо выбирают из (C₁₋₆)алкила; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкила; (C₁₋₃)фторалкокси; галогена; циано; (C₃₋₆)циклоалкила, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил не замещен или монозамещен amino; (C₃₋₆)циклоалкилокси; гидрокси; гидрокси-(C₁₋₄)алкила; дигидрокси-(C₂₋₄)алкила; гидрокси-(C₂₋₄)алкокси; (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси; $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$; $-S-R^{S2}$;

где вышеуказанные группы и заместители являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, как определено в варианте осуществления 1); где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкила; (C₁₋₃)фторалкокси; галогена; циано; гидрокси или $-(C_{0-3})алкилен-COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил;

или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III), как определено в варианте осуществления 1).

Соединения формул (I), (II) или (III) могут содержать один или несколько стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать в (R)-, а также (S)-конфигурации. Соединения формул (I), (II) или (III) могут дополнительно охватывать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать относительно друг друга в *цис*-, а также *транс*-конфигурации. Таким образом, соединения формул (I), (II) или (III) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.

В случае, когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в

обогащенной, в особенности, по существу чистой энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, когда конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение
 5 следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, *цис*- или *транс*-обозначения следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной
 10 конфигурации в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме. Подобным образом, в случае, когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как Z- или E-стереоизомер (или в случае, когда конкретную двойную связь в соединении обозначают как находящуюся в Z- или E-конфигурации), такое обозначение следует понимать как относящееся к
 15 соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности, по существу чистой стереоизомерной форме (или к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации двойной связи).

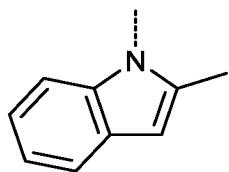
Термин "обогащенный", при использовании в отношении стереоизомеров,
 20 следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности, по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих
 25 других стереоизомеров.

Термин "по существу чистый", при использовании в отношении стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности, по меньшей мере 99 мас.%, по
 30 отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31), причем такие соединения являются

идентичными соединениям формул (I), (II) или (III) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения формул (I), (II) или (III) и их соли включены в
 5 объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к увеличенному *in-vivo* периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировки, или может привести к снижению
 10 ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формул (I), (II) или (III) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формул (I), (II) или (III) вообще не
 15 являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения формул (I), (II) или (III) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта подходящих реагентов или исходных веществ.

В данной заявке на патент, связь, начерченная пунктирной линией,
 20 показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, начерченный ниже радикал



представляет собой 2-метил-1*H*-индол-1-ильную группу.

В некоторых случаях, соединения формул (I), (II) или (III) могут включать
 25 таутомерные формы. Такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. В случае, когда таутомерные формы существуют в определенном остатке, и только одна форма такого остатка раскрыта или определена, подразумевается, что и другая(-ие) таутомерная(-ые) форма(-ы) также охвачена(-ы) в таком раскрытом остатке. Например, группу 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-
 30 бензо[d]имидазол-5-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерные формы 2-гидрокси-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил и 2-гидрокси-3*H*-

бензо[d]имидазол-5-ил. Подобным образом, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (альтернативно называемый 5-оксо-4Н-[1,2,4]оксадиазол-3-илом) охватывает его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, и 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (альтернативно называемый 3-оксо-2Н-[1,2,4]оксадиазол-5-илом) охватывает его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль, или т.п.

Любую ссылку на соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изобретения. В качестве справочной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям формул (I), (II) или (III), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 22), так и, с учетом соответствующих изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(-ым) определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других терминов в соответствии с определением в настоящей заявке. В случаях, когда группа Ar^1 или ее заместители определены дополнительно, такие определения предназначены для применения с учетом

соответствующих изменений также и к группам (Ar-I), (Ar-II) и (Ar-III) и их соответствующим заместителям.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным в отношении такого необязательного заместителя), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен; такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность) замещены водородом в требуемых случаях. Подобным образом, в случае, когда термин "необязательно" используется в контексте кольцевого(-ых) гетероатома(-ов), термин означает, что либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., отсутствует(-ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(-ы)/означает карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., присутствует(-ют) согласно приведенному четкому определению.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод; в особенности, фтор, хлор или бром; предпочтительно фтор или хлор.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащий от одного до шести атомов углерода. Термин "(C_{x-y})алкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₆)алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается *n*-пропил, соответственно *n*-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил. Предпочтительными заместителями радикала **Ar**¹, являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилем, являются метил, этил, пропил, изобутил, 1-метилпропан-1-ил, *трет*-бутил, 3-метилбутил.

Термин " $-(C_{x-y})$ алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения $-(C_{1-y})$ алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной, 1,2-диильной или 1,3-диильной схеме. В случае, если (C_{0-y}) алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо упомянутый заместитель присоединен через (C_{1-y}) алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е. (C_0) алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую упомянутый заместитель к остальной части молекулы). Алкиленовая группа $-C_2H_4-$ относится к $-CH_2-CH_2-$, если явно не указано иное. Для линкера X^1 , примерами (C_{1-3}) алкиленовых групп являются $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ и $-CH_2-CH_2-$, в особенности, $-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. Примерами (C_{0-3}) алкиленовых групп, используемых в заместителях $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{02}$ и (C_{0-3}) алкилен- $COOR^{03}$, соответственно, являются (C_0) алкилен и метилен, соответственно.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " (C_{x-y}) алкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-4}) алкокси группа означает группу формулы (C_{1-4}) алкил-О-, где термин " (C_{1-4}) алкил" имеет приведенное ранее значение. Примерами алкокси групп являются метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. Предпочтительными являются этокси и, в особенности, метокси. Предпочтительными заместителями радикала Ar^1 , являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, являются метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси.

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкил" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода.

Например, (C_{1-3}) фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Предпочтительными являются (C_1) фторалкильные группы, такие как трифторметил. Примером " (C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидроксигруппой", является 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил.

Термин "фторалкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются (C_1) фторалкокси группы, такие как трифторметокси и дифторметокси, а также 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Термин " (C_{x-y}) циклоалкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{3-6}) циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил и цикlopентил; в особенности, циклопропил. Примером циклоалкильных групп, содержащих один кольцевой атом кислорода, является, в особенности, оксетанил. Примерами (C_{3-6}) циклоалкильных групп, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил необязательно монозамещен аминной группой, являются циклопропил, 1-аминоциклопропил. Примерами (C_{3-6}) циклоалкильных групп, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил монозамещен карбоксильной группой, являются 1-карбоксициклопропил, 1-карбоксициклопентил.

Термин " $-(C_{x-y})$ циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения любой двухвалентно присоединенной циклоалкильной группы соответствуют 1,1-диильной или 1,2-диильной схеме. Примерами являются циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил и цикlopентан-1,1-диил; предпочтительным является циклопропан-1,1-диил.

Примерами (C_{3-6}) циклоалкилокси являются циклобутилокси и цикlopентилокси.

Алкилированные аминогруппы $-N[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$, используемые в группах $-X^1-CO-R^{01}$, где R^{01} представляет собой $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой $-N[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$; или где R^{01} представляет собой $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$, представляют собой такие фрагменты, в которых две соответствующие (C_{1-4}) алкильные группы выбраны независимо. Предпочтительным примером такой аминогруппы $-N[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$ является $-N(CH_3)_2$.

Термин "гетероцикл", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два (в особенности, один) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности, один атом азота, два атома азота, один атом азота и один атом кислорода, или один атом азота и один атом серы). Термин " (C_{x-y}) гетероцикл" относится к такому гетероциклу, содержащему от x до y кольцевых атомов. Гетероциклы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Группа, состоящая из "неароматического 5- или 6-членного кольца, конденсированного с фенильной группой, где кольцо (В) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода", используемая для (Ar-III), относится к фенильным группам, которые конденсированы с (C_{5-6}) гетероциклом согласно приведенному выше определению. Примерами являются 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидроизоиндолил, 3-дигидробензооксазол-6-ил, 2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1,2,3,4-

тетрагидрохиназолин-6-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил и 1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил. Вышеуказанные группы являются незамещенными, моно- или дизамещенными, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил); в особенности, заместители независимо выбирают из оксо, метила, этила, пропила, бутила, изобутила или -COOH; при этом заместители присоединены к приконденсированному 5- или 6-членному неароматическому кольцу. Оксозаместители предпочтительно присоединены к кольцевому атому углерода, который находится в альфа-положении к кольцевому атому азота. Предпочтительными примерами таких групп являются 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил; а также оксозамещенные гетероциклические группы 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2-оксо-1,3-дигидроиндолил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндолил, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазолил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазинил; где вышеуказанные группы необязательно несут один (дополнительный) заместитель, независимо выбранный из (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил). Отдельными примерами являются 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил и, кроме того, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил и 1-метил-2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил.

Во избежание сомнений, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые считаются преимущественно неароматическими, такие как, например, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолильные группы, определены в данной заявке как 8-10-членные частично ароматические конденсированные бициклические гетероциклические группы даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму (2-гидрокси-1H-бензо[d]имидазолил)

также можно рассматривать как 8-10-членную бициклическую гетероарильную группу.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, в особенности, фенил. Вышеупомянутые арильные группы не
5 замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Примерами заместителя Ar^1 , представляющего собой фенил, являются, в особенности, те, которые по меньшей мере монозамещены в *para*-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы. Кроме того, такая группа Ar^1 , представляющая собой фенил, может нести один или два
10 дополнительных заместителя, в особенности, в одном или обоих *meta*-положениях относительно точки присоединения остальной части молекулы. Соответствующие заместители таких фенильных групп четко определены в конкретном случае.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, означает
15 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил,
20 изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил,
25 бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиазинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и
30 имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

В случае заместителя Ar^1 , представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин означает вышеупомянутые 5- или 6-членные группы, такие как, в особенности, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил,

изоксазолил, тиазолил или тиофенил. В частности, термин относится к 5-членным группам, таким как, в особенности, тиазолил или тиофенил; в частности, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил. Предпочтительным является тиофенил, в особенности, тиофен-2-ил; или тиазолил, в особенности, тиазол-2-ил. Вышеуказанные группы замещены, как это четко определено в конкретном случае. Тиофен-2-ил или тиазол-2-ил, в особенности, дизамещены одним заместителем в положении 5 и вторым заместителем в положении 4 (и, в случае тиофен-2-ила, необязательно заместителем-галогеном в положении 3).

В случае заместителя Ar^1 , представляющего собой "8-10-членный бициклический гетероарил", термин означает вышеупомянутые 8-10-членные гетероарильные группы. В частности, термин относится к 9- или 10-членным гетероарильным группам, таким как, в особенности, индазолил, бензоимидазолил, индолил, бензотриазолил, бензооксазолил, хиноксалинил, изохинолинил, хинолинил, пирролопиридинил и имидазопиридинил, а также бензофуранил, бензотиофенил и бензотиазолил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае. Отдельными примерами являются 1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-4-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1-метил-1Н-индол-5-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-индазол-6-ил, 1-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-метокси-1Н-индазол-6-ил, 6-метокси-1Н-индазол-5-ил, 1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил, 2-карбокси-1Н-индол-5-ил, 3-карбокси-1Н-индол-6-ил, 4-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 7-карбокси-1Н-индол-2-ил, 7-карбокси-1Н-индол-4-ил, 7-карбокси-1-метил-1Н-индол-4-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил и 2-карбоксибензофуран-6-ил. Предпочтительными примерами являются 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил и, кроме того, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил; а также 8-10-членный

бициклический гетероарил, который монозамещен $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{02}$, такой как 3-карбокси-1Н-индол-6-ил, 4-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 7-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил), 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил и 2-карбоксибензофуран-6-ил.

В случае заместителя " $-(CH_2)_p$ -**НЕТ**", где **р** представляет собой целое число 0 или 1, и где **НЕТ** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил", такой 5- или 6-членный гетероарил соответствует приведенному выше определению; в частности, представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил, такой как, в особенности, тетразолил или оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил или триазолил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае. Группа $-(CH_2)_p$ - предпочтительно отсутствует, т.е. **р** представляет собой целое число 0 и группа **НЕТ** непосредственно присоединена к **Ar**¹. Отдельными примерами $-(CH_2)_p$ -**НЕТ** являются, в особенности, $-(CH_2)_0$ -**НЕТ** группы 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил; дополнительными примерами являются 3-аминоизоксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-[(2-гидроксиэтил)-амино]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил и 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил; а также 1Н-пиразол-1-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-метил-1Н-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбокси-1Н-пиразол-3-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 3-метил-3Н-имидазол-4-ил, 2-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил, 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтил)тиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил,

4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 4Н-[1,2,4]триазол-3-ил, 1Н-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метоксипиримидин-2-ил, 4-метоксипиримидин-2-ил, 6-метоксипиримидин-4-ил, 6-диметиламинопиримидин-4-ил, пиразин-2-ил, 6-метоксипиразин-2-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, 3Н-имидазол-4-ил, 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, оксазол-2-ил и 4,5-диметилоксазол-2-ил. В частности, группы **НЕТ** выбирают из 1Н-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ила и 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила. Во избежание сомнений, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые можно считать преимущественно ароматическими (такие как, например, 3-гидроксиизоксазолильные или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазолильные группы) определены в данной заявке как гетероарильные группы **НЕТ** даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму (3-оксо-2,3-дигидро-2Н-изоксазолил, соответственно, 2-оксо-2,3-дигидро-3Н-[1,3,4]оксадиазолил) также можно рассматривать в качестве неароматической группы. Подобным образом, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые можно считать преимущественно неароматическими (такие как 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) согласно определению для заместителя **НЕТ**¹, определены в данной заявке как не являющиеся частью замещенных гетероарильных групп согласно определению для **НЕТ** даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму (5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазолил, соответственно, 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазолил) также можно рассматривать в качестве гетероарильной группы. Следует понимать, что соответствующий таутомер включен в соответствующий объем изобретения согласно определению.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "оксо" относится к группе $=O$, которая предпочтительно присоединена к атому углерода или серы в цепи или кольце, как, например, в случае карбонильной группы $-(CO)-$ или сульфонильной группы $-(SO_2)-$.

Примерами " $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ " групп, используемых в качестве заместителей Ar^1 , являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, являются
 5 амина, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинметил, изобутиламинметил, циклопропиламинметил, циклобутиламинметил, (2-метоксиэтил)аминметил, (2,2,2-трифторэтил)-амино; или $-NH-CO-N$, $-N(C_2H_5)-CO-N$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-$
 10 CH_3 ; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, морфолин-4-ил, азетидин-1-ил или пиперидин-1-ил; и 2-(диметиламино)-этокси.

Примерами группы " $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ ", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , являются уреидо ($-NH-CO-NH_2$) и 3-этилуреидо ($-NH-$
 15 $CO-NH-C_2H_5$).

Примерами группы " $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$ ", где r представляет собой целое число 0 или 1", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , предпочтительно являются группы, где r представляет собой целое число 0 и по
 20 меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород (или, менее предпочтительно, метил). Отдельными примерами такой группы $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ являются $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O-$ метил, $-CO-NH-O-$ этил, $-CO-NH-O-$ изопропил, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-O-$ C_2H_4-OH , $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$ и $-CO-NH-O-$ бензил. Дополнительными примерами являются $-CO-NH-$ изопропил и $-CO-NH-OH$, а
 25 также $-CO-N(CH_3)_2$.

Примерами группы " $-X^1-CO-R^{O1}$ ", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 являются, в особенности, следующие группы:

- а) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой $-OH$; (т.е. $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COOH$); или
- 30 б) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, или метокси); (т.е. $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-CO-(C_{1-4})$ алкокси (в особенности, этоксикарбонил, метоксикарбонил)); или

с) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{01} представляет собой $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил; (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит
 5 кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил; фенил; или $-NH_2$; (т.е. $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности, метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, amino; в особенности, $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2$ -этил
 10 или $-CO-NH-SO_2-NH_2$); или

d) X^1 представляет собой (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$ или $-CH\equiv CH-$ [в подварианте
 15 осуществления X^1 представляет собой, в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-NH-CH_2-$ *, $-S-CH_2-$ * или (C_{1-3}) алкилен]; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и R^{01} представляет собой $-OH$ (т.е. $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-X^1-COOH$, где X^1 представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности, $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-O-CH_2-COOH$ или $-NH-CH_2-COOH$; а также $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-CH\equiv CH-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$ или $-NH-CH(CH_3)-COOH$); или
 20

e) $-X^1$ представляет собой $-NH-CO-$ * или $-CO-$; где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и R^{01} представляет собой $-OH$ (т.е. $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-X^1-COOH$, где X^1 представляет собой
 25 вышеупомянутые группы; в особенности, $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$); или

f) X^1 представляет собой (C_{3-5}) циклоалкилен; и R^{01} представляет собой $-OH$; (т.е. $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил, который монозамещен $COOH$; в особенности, $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой 1-карбоксициклопропан-1-ил или 1-карбоксициклопентан-1-ил); или
 30

g) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{01} представляет собой $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$; в особенности, $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-CO-O-CH_2-COOH$; или

где каждая из групп a), b), c), d), e), f) и g) образует отдельный подвариант осуществления изобретения.

Соединения формул (I), (II) или (III), содержащие группу " $-X^1-CO-R^{01}$ ", где X^1 представляет собой $-CH=CH-$, могут находиться в E- или Z-конфигурации.

5 Предпочтительно, такие группы находятся в E-конфигурации.

Каждый раз, когда группа Ar^1 замещена заместителем, содержащим группу карбоновой кислоты $-COOH$ (такую как в заместителях $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{02}$, где R^{02} представляет собой водород; $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{03}$, где R^{03} представляет собой водород; или в заместителях $-X^1-CO-R^{01}$, где R^{01} представляет собой $-OH$, в особенности, в группах $-X^1-CO-R^{01}$ a), d), e) и f), упомянутых выше), такая группа карбоновой кислоты может присутствовать в форме пролекарственной группы. Такие пролекарства включены в объем настоящего изобретения. В некоторых случаях, соединения, содержащие такие пролекарственные группы карбоновой кислоты, могут как таковые проявлять биологическую активность на EP2 и/или EP4 рецепторах, в то время как в других случаях, такие соединения, содержащие такие пролекарственные группы карбоновой кислоты, требуют (например, ферментативного) расщепления пролекарства для проявления биологической активности на EP2 и/или EP4 рецепторах. Пролекарства функциональной группы карбоновой кислоты хорошо известны в данной области техники (см., например, J. Rautio (ред.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, том 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (ред.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

25 Отдельными примерами пролекарств, например, подходящих для групп $-X^1-COOH$, являются:

- сложноэфирные группы $-X^1-CO-O-P^1$, где P^1 означает, например, (C_{1-4}) алкил; (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил; гидрокси- (C_{2-4}) алкил; или (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкил (в особенности, P^1 означает (C_{1-4}) алкил, в частности, метил или этил);

- группы $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом

кислорода; (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C₁₋₃)фторалкил, -NH₂; (в особенности, **R**^{S3} означает (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил; в частности, метил);

• группы -**X**¹-CO-**R**⁰¹, где **R**⁰¹ представляет собой -O-CH₂-CO-**R**⁰⁴, где **R**⁰⁴ представляет собой гидрокси или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂);

• группы -**X**¹-CO-**R**⁰¹, где **R**⁰¹ представляет собой -O-CH₂-O-CO-**R**⁰⁵, где **R**⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси (в особенности, -CO-O-CH₂-O-CO-O-этил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил);

• группы -**X**¹-CO-**R**⁰¹, где **R**⁰¹ представляет собой -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); и

• группы -**X**¹-CO-**R**⁰¹, где **R**⁰¹ представляет собой 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-.

Примерами "гидрокси-(C₁₋₄)алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы **Ar**¹, являются гидроксиметил и 1-гидроксиэтил.

Примером "дигидрокси-(C₂₋₄)алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы **Ar**¹, является 1,2-дигидроксиэтил.

Примером "гидрокси-(C₂₋₄)алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы **Ar**¹, является 2-гидроксиэтоксид.

Примером "(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы **Ar**¹, является 2-метоксиэтоксид.

Примерами группы "-SO₂-**R**^{S1}", используемой в качестве заместителей группы **Ar**¹, являются -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃.

Примерами группы "S-**R**^{S2}", используемой в качестве заместителей группы **Ar**¹, являются метилсульфанил, этилсульфанил, *n*-пропилсульфанил, изопропилсульфанил, изобутилсульфанил, циклобутилсульфанил и (оксетан-3-ил)-сульфанил.

Примером "(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкильной" группы является 2-метоксиэтил.

Примером "гидрокси-(C₂₋₄)алкокси" группы является 2-гидроксиэтоксид.

Примером "гидрокси-(C₂₋₄)алкильной" группы является 2-гидроксиэтил.

Примером "-CO-(C₁₋₄)алкокси" группы, используемой в качестве заместителей группы **Ar**¹, является этоксикарбонил. Такие группы также могут

быть полезны в качестве пролекарственных групп соответствующего –COOH заместителя.

Каждый раз, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается значениями между 40 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в такой диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

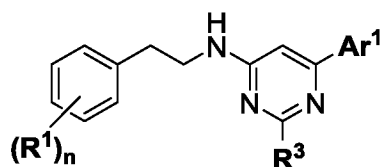
Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X", в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y", в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5°C до Y плюс 5°C. Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°C.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

2) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^{4a} и R^{4b} оба представляют собой водород.

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в вариантах осуществления 1) или 2), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^{5a} и R^{5b} оба представляют собой водород. Особыми соединениями формулы (I) являются соединения, где R^{4a} и R^{4b} оба представляют собой водород; и R^{5a} и R^{5b} оба представляют собой водород.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения также являются соединениями формулы (II)



Формула (II),

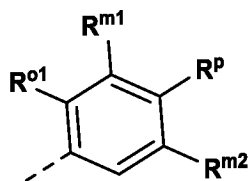
где

$(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на фенильном кольце (т.е. n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3), где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), галогена (в особенности, фтора, хлора или брома), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси), циано, гидроксид, нитро, $-CO-O-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метоксикарбоната), $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо (в особенности, такая группа $-NR^{N7}R^{N8}$ означает метиламино, диметиламино, пирролидин-1-ил);

R^3 представляет собой водород или метил (в особенности, водород);

Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

- R^p представляет собой
 - (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксидом (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);
 - гидроксид;
 - $-X^1-CO-R^{O1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

➤ R^{01} представляет собой

▪ $-OH$;

▪ $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);

10 ▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

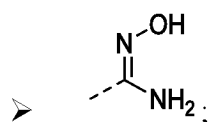
15 ▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$, где R^{05} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); или

▪ (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

20 [где, в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];



30 ➤ 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

➤ гидроксид- (C_{1-4}) алкил (в особенности, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);

➤ гидроксид- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

➤ $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидроксид, (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкил или гидроксид (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ являются $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$ или $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH$ -изопропил или $-CO-NH-OH$);

➤ $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил, и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкил или $-CO-(C_{1-3})$ алкилен- OH ; (в особенности, такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$ или $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$);

➤ $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N5} и R^{N6} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ являются $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

➤ $-SO_2-R^{S1}$, где R^{S1} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N7} и R^{N8} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-SO_2-R^{S1}$ являются $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-CH_3$);

➤ $-(CH_2)_q-HE T^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. $HE T^1$ присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где $HE T^1$ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидроксид-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидроксид-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазол-3-ил);

➤ $-(CH_2)_p-HE T$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. $HE T$ присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где $HE T$ представляет собой 5-членный гетероарил (в особенности, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил), где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дзамещенным, где

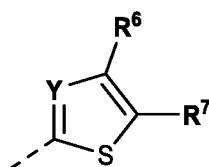
- заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси), -COOH, гидроксид, гидроксид-(C₁₋₃)алкила (в особенности, гидроксиметила), (C₃₋₅)циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропила, оксетан-3-ила), или -NR^{N⁹}R^{N¹⁰}, где R^{N⁹} и R^{N¹⁰} независимо представляют собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил) или гидроксид-(C₂₋₄)алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа -(CH₂)_p-НЕТ означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 1H-имидазол-4-ил, 5-метил-1H-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1H-имидазол-4-ил);
- R^{m1} представляет собой
 - водород;
 - (C₁₋₆)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);
 - (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);
 - (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил);
 - (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
 - галоген (в особенности, фтор или хлор);
 - (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил);
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);
 - гидроксид;
 - гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
 - -X²-NR^{N¹}R^{N²}, где X² представляет собой прямую связь; или X² представляет собой -O-CH₂-CH₂-, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе -NR^{N¹}R^{N²}; и где R^{N¹} и R^{N²} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил) или (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил); (в особенности, такая группа -X²-NR^{N¹}R^{N²}

представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино; или 2-(диметиламино)-этокс);

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

где в подварианте осуществления, R^{m1} , в особенности, отличается от водорода;

- R^{m2} представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и
- R^{o1} представляет собой водород; или в случае, если R^{m2} представляет собой водород, R^{o1} представляет собой водород или фтор;
- или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

где

▪ Y представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой, в особенности, водород или галоген (в частности, фтор, хлор); или Y представляет собой N;

▪ R^7 представляет собой

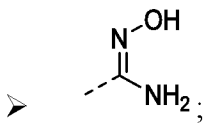
➤ (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{o1}$; и

➤ R^{o1} представляет собой

▪ $-OH$;

- -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности, этокси, метокси);
 - -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно
- 5 содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидроксид или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;
 - -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;
- 10
- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); или
 - (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;
- [где, в частности, такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH,
- 15 -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, 1-
- 20 карбоксициклопропан-1-ил];
- 

➤ 2-гидроксид-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

➤ гидроксид-(C₁₋₄)алкил (в особенности, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);

➤ гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
- 25
- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидроксид-(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкил или гидроксид (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃ или -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-изопропил или -CO-NH-OH);
- 30

➤ $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил, и R^{N2} независимо представляет собой $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкил или $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-ОН; (в особенности, такая группа $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ представляет собой $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ или $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$);

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N5} и R^{N6} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$ являются $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$, где R^{S1} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или $-\text{NR}^{\text{N7}}\text{R}^{\text{N8}}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N7} и R^{N8} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ являются $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$);

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. HET^1 присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазол-3-ил);

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. HET присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET представляет собой 5-членный гетероарил (в особенности, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил), где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси), $-\text{COOH}$, гидрокси, гидрокси- (C_{1-3}) алкила (в особенности, гидроксиметила), (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропила, оксетан-3-ила), или $-\text{NR}^{\text{N9}}\text{R}^{\text{N10}}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил (в особенности, метил) или гидрокси- (C_{2-4}) алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$

означает 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил);

▪ R^6 представляет собой

➤ (C_{1-6}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);

➤ (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси);

➤ (C_{1-3}) фторалкил (в особенности, трифторметил);

➤ (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);

➤ гидрокси;

➤ (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности, циклопропил);

➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

➤ гидрокси- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

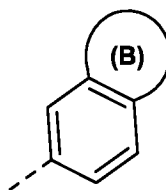
➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-O-CH_2-CH_2-*$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-NR^{N1}R^{N2}$; и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил; (в особенности, такая группа $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино; или 2-(диметиламино)-этокси);

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

• или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (в особенности, 9- или 10-членный бициклический гетероарил; в особенности, индазолил, бензоимидазолил, индолил, бензофуранил, бензооксазолил,

хиноксалинил, изохинолинил или хинолинил); где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен $-(C_{0-3})\text{алкилен-COOR}^{02}$, где R^{02} представляет собой водород или $(C_{1-4})\text{алкил}$ (в особенности, метил) (где, в особенности, такая группа $-(C_{0-3})\text{алкилен-COOR}^{02}$ означает $-\text{COOH}$); (в
 5 особенности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил означает 3-карбокси-1H-индол-6-ил, 4-карбокси-1H-индол-2-ил, 5-карбокси-1H-индол-2-ил, 6-карбокси-1H-индол-2-ил, 7-карбокси-1H-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1H-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1H-индол-2-ил, 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил или 2-
 10 карбоксибензофуран-6-ил);

- или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III):

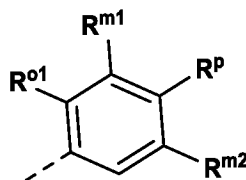


(Ar-III),

которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-
 15 оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила.

20 5) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте осуществления 4), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

25

где

- R^p представляет собой
- $-\text{X}^1-\text{CO}-R^{01}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

➤ R^{01} представляет собой

▪ $-OH$;

▪ $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);

10 ▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

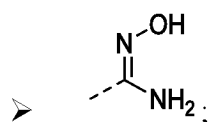
15 ▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$, где R^{05} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); или

▪ (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

20 [где, в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];



30 ➤ $-(CH_2)_q-НЕТ^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. $НЕТ^1$ присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где $НЕТ^1$ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-

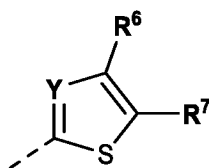
ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

- $-(CH_2)_p-НЕТ$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. **НЕТ** присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где **НЕТ** представляет собой группу, выбранную из 1Н-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, и 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;
- 10 ▪ R^{m1} представляет собой
 - водород;
 - (C_{1-6}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);
 - (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);
 - 15 ➤ (C_{1-3}) фторалкил (в особенности, трифторметил);
 - (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
 - галоген (в особенности, фтор или хлор);
 - 20 ➤ (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности, циклопропил);
 - (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);
 - гидроксид;
 - гидроксид- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
 - 25 ➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-O-CH_2-CH_2-^*$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-NR^{N1}R^{N2}$; и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности, циклопропил); (в особенности, такая группа $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$
 - 30 представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина; или 2-(диметиламино)-этокси);
 - $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно

содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

где в подварианте осуществления, R^{m1} , в особенности, отличается от водорода;

- 5 ▪ R^{m2} представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и
- R^{o1} представляет собой водород; или в случае, если R^{m2} представляет собой водород, R^{o1} представляет собой водород или фтор;
- или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

где

- 15 ▪ Y представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой, в особенности, водород или галоген (в частности, фтор, хлор); или Y представляет собой N;
- 15 ▪ R^7 представляет собой
- (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);
- $-X^1-CO-R^{o1}$, где
- 20 ➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C₃₋₅)циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к
- 25 группе $-CO-R^{o1}$; и
- R^{o1} представляет собой
- $-OH$;
- $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);
- $-NH-SO_2-R^{s3}$, где R^{s3} представляет собой (C₁₋₄)алкил,
- 30 (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом

кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;

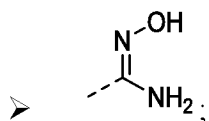
▪ -O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой гидроксид или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

5 ▪ -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

▪ -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); или

▪ (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

[где, в частности, такая группа -X¹-CO-R⁰¹ представляет собой -COOH, 10 -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, (5- 15 метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-ил];



➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой 20 водород или (C₁₋₄)алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N5} и R^{N6} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} являются -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ -(CH₂)_q-HET¹, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в 25 особенности, q означает 0, т.е. HET¹ присоединен к Ar¹ посредством прямой связи); и где HET¹ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидроксид-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидроксид-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

➤ -(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в 30 особенности, p означает 0, т.е. HET присоединен к Ar¹ посредством прямой связи); и где HET представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидроксид-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-

аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ила и 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;

▪ R^6 представляет собой

➤ (C_{1-6}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);

➤ (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси);

➤ (C_{1-3}) фторалкил (в особенности, трифторметил);

➤ (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);

➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

➤ гидроксид- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

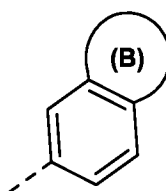
➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-O-CH_2-CH_2-*$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-NR^{N1}R^{N2}$; и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил; (в особенности, такая группа $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина; или 2-(диметиламино)-этокси);

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

• или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, выбранный из индазолила, бензоимидазолила, индолила, бензофуранила, и бензооксазолила; где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) (где, в особенности, такая группа $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$ означает $-COOH$); (в особенности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил означает 3-карбоксит-1H-индол-6-ил, 4-

карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 7-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил), 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил или 2-карбоксибензофуран-6-ил);

- или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III):



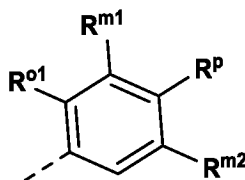
(Ar-III),

которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила (в частности, метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ила);

где в подварианте осуществления, Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу структуры (Ar-I) (где, в частности, $\text{R}^{\text{m}1}$, в особенности, отличается от водорода), или 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II), как определено в данном описании выше.

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте 4), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

- R^{p} представляет собой

➤ (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

➤ гидроксигруппы;

5 ➤ -X¹-CO-R⁰¹, где

➤ X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -CH=CH- или -NH-CO-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе -CO-R⁰¹; и

➤ R⁰¹ представляет собой

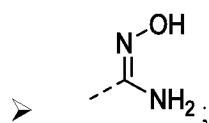
▪ -OH;

▪ -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности, этокси, метокси);

▪ -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил,

15 (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;

[где, в частности, такая группа -X¹-CO-R⁰¹ представляет собой -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH];

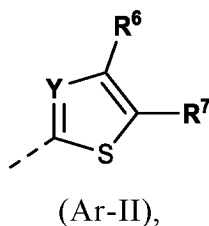


25 ➤ -(CH₂)_q-HET¹, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. HET¹ присоединен к Ar¹ посредством прямой связи); и где HET¹ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазол-3-ил);

- $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. **HET** присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где **HET** представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ила и 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;
- 10 ■ $\text{R}^{\text{m}1}$ представляет собой
- водород;
- (C_{1-6}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);
- (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);
- 15 ➤ (C_{1-3}) фторалкил (в особенности, трифторметил);
- (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
- галоген (в особенности, фтор или хлор);
- 20 ➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);
- гидрокси;
- гидрокси- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
- $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2
- 25 представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-*}$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$; и где $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности, циклопропил); (в особенности, такая группа $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино; или 2-
- 30 (диметиламино)-этокси);
- $-\text{S-R}^{\text{S}2}$, где $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

где в подварианте осуществления, R^{m1} , в особенности, отличается от водорода;

- R^{m2} представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и
- R^{o1} представляет собой водород; или в случае, если R^{m2} представляет собой водород, R^{o1} представляет собой водород или фтор;
- или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



где

▪ Y представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой, в особенности, водород или галоген (в частности, фтор, хлор); или Y представляет собой N;

▪ R^7 представляет собой

➤ (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *, $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{o1}$; и

➤ R^{o1} представляет собой

▪ $-OH$;

▪ $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);

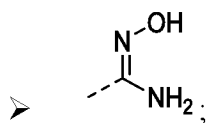
▪ $-NH-SO_2-R^{s3}$, где R^{s3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$, где R^{05} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

- 5 ▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); или
- (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

[где, в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{01}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$,
10 $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил- $O-CO$ -, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];



- гидроксид- (C_{1-4}) алкил (в особенности, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);
- гидроксид- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтоксид);
- $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и
20 где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ являются $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$ или $-CH_2-CO-NH_2$);

- $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой
25 водород или (C_{1-4}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N5} и R^{N6} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ являются $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

- $-SO_2-R^{S1}$, где R^{S1} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород
30 или (C_{1-3}) алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N7} и R^{N8} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-SO_2-R^{S1}$ являются $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-CH_3$);

➤ $-(\text{CH}_2)_q\text{-HET}^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2 (в особенности, q означает 0, т.е. HET^1 присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадиазол-3-ил);

➤ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. HET присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где HET представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-[(2-гидроксиэтил)]-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила, 5-гидроксиметил-[1,2,4]оксадиазол-3-ила и 5-(оксетан-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;

▪ R^6 представляет собой

➤ (C_{1-6}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);

➤ (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси);

➤ (C_{1-3}) фторалкил (в особенности, трифторметил);

➤ (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);

➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);

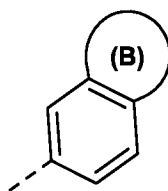
➤ гидрокси- (C_{2-4}) алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

➤ $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ *, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$; и где $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил; (в особенности, такая группа $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина; или 2-(диметиламино)-этокси);

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

- 5 • или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, выбранный из индазолила, бензоимидазолила, индолила, бензофуранила, и бензооксазолила; где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) (где, в особенности, такая
- 10 группа $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$ означает $-COOH$); (в особенности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил означает 3-карбокси-1H-индол-6-ил, 4-карбокси-1H-индол-2-ил, 5-карбокси-1H-индол-2-ил, 6-карбокси-1H-индол-2-ил, 7-карбокси-1H-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1H-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1H-индол-2-ил, 6-карбоксибензофуран-2-ил, 3-
- 15 карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил или 2-карбоксибензофуран-6-ил);

- или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III):



(Ar-III),

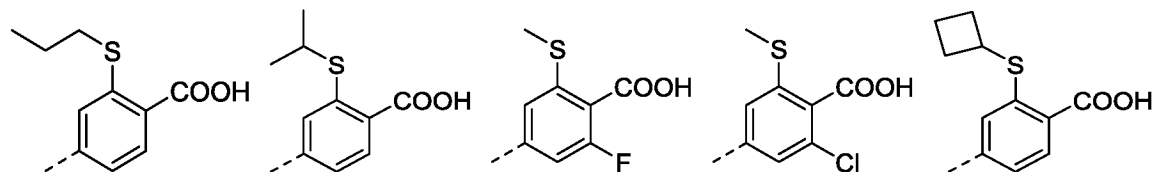
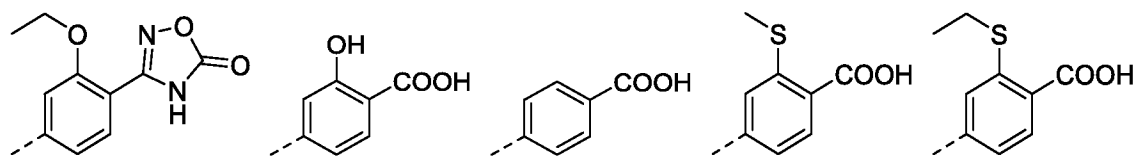
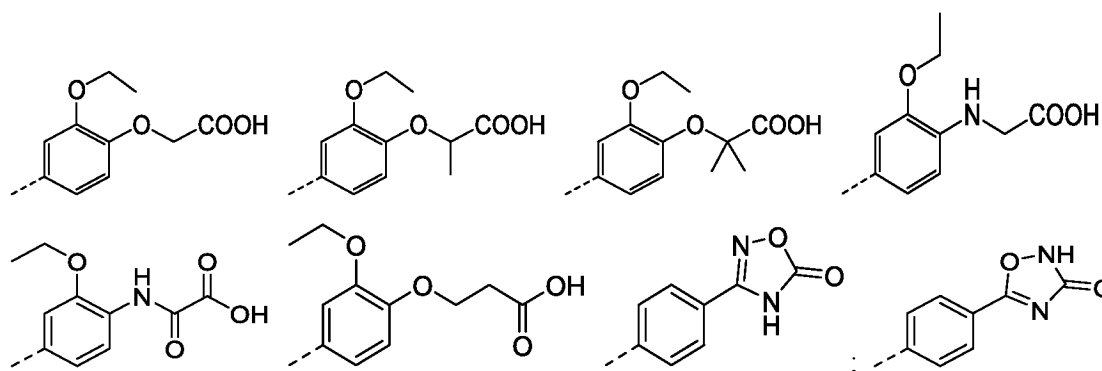
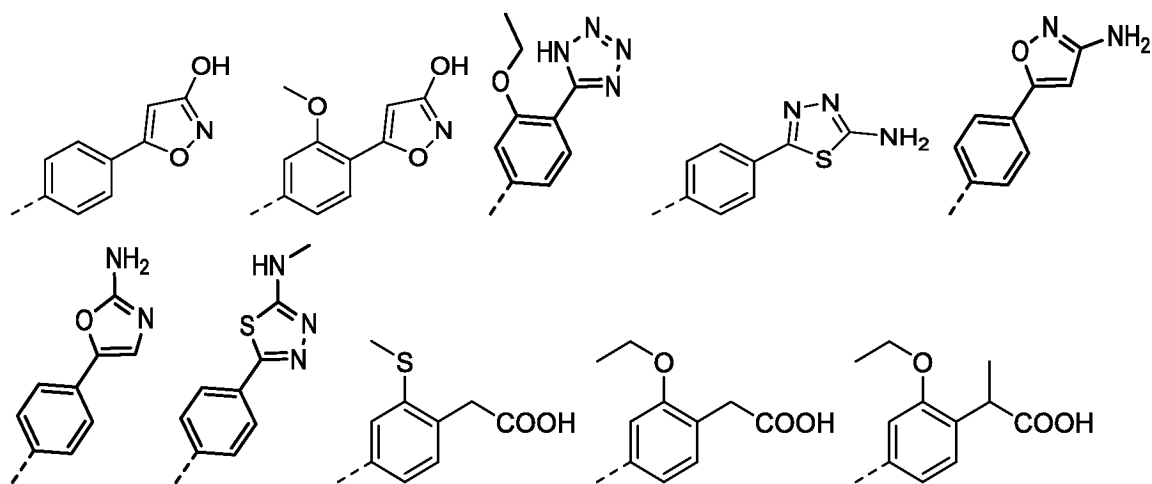
- 20 которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила и 1-оксо-1,2,3,4-
- 25 тетрагидроизохинолин-7-ила (в частности, метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила);

- где в подварианте осуществления, Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу структуры (Ar-I) (где, в частности, R^{m1} , в особенности, отличается от водорода), или 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II), как
- 30 определено в данном описании выше.

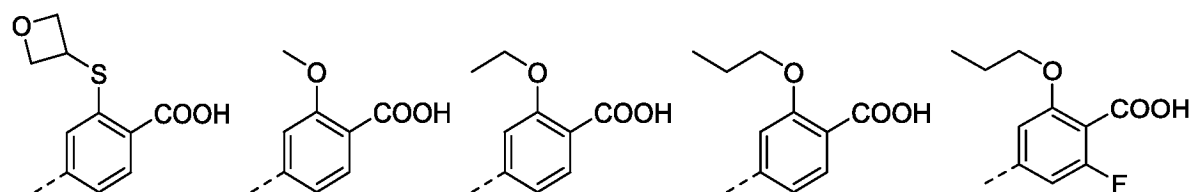
7) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте 4), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

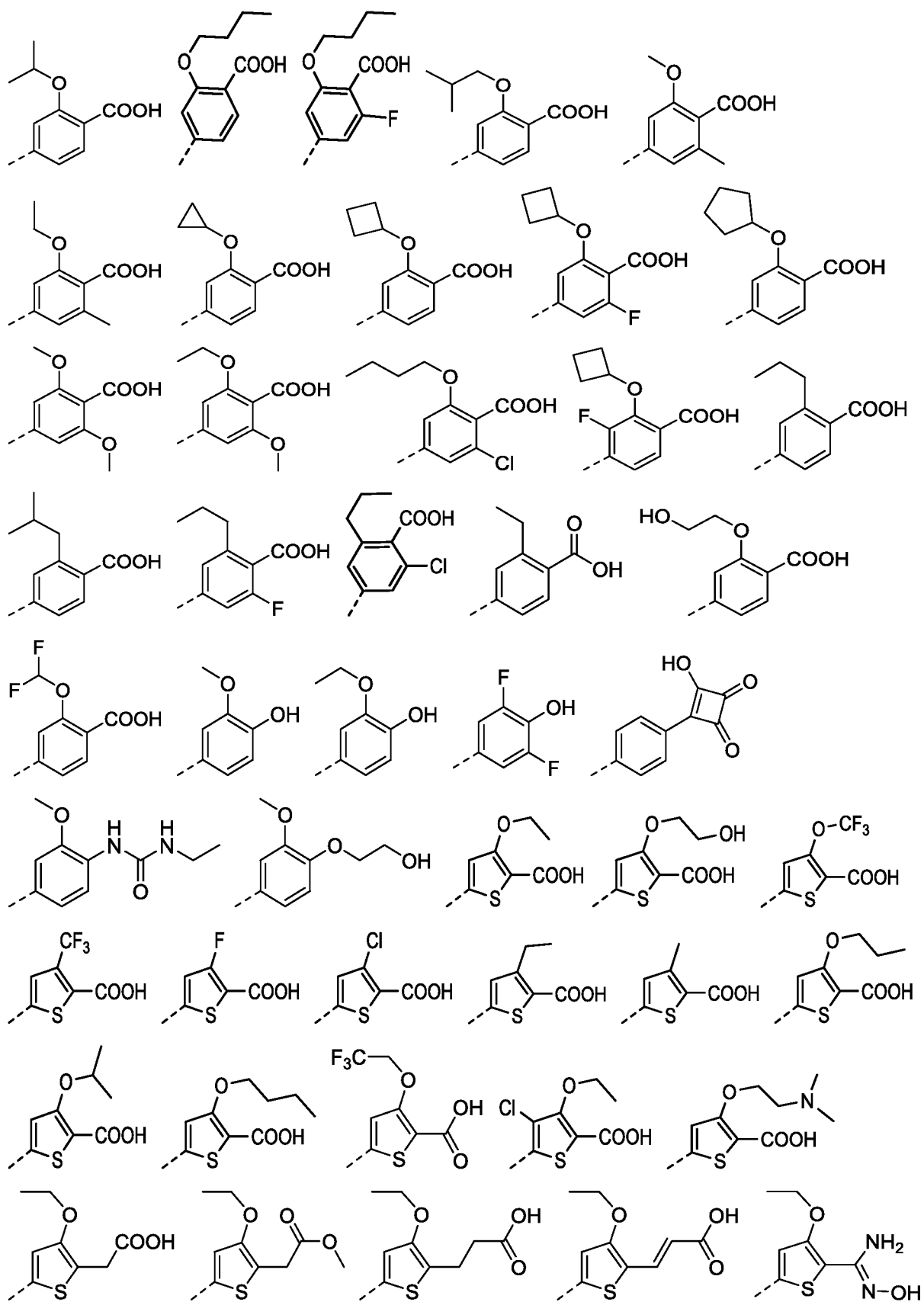
A)

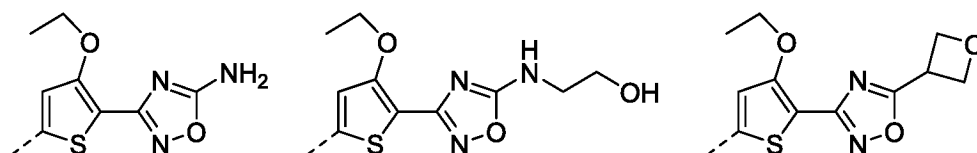
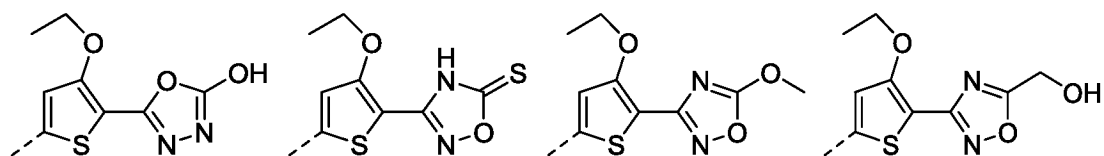
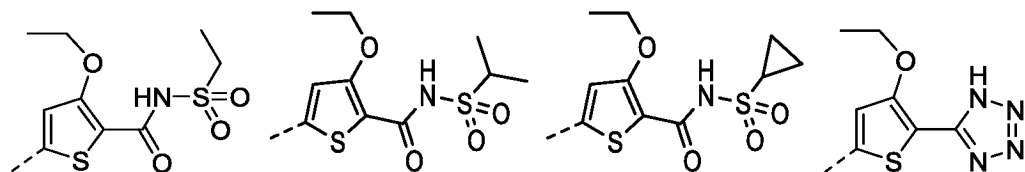
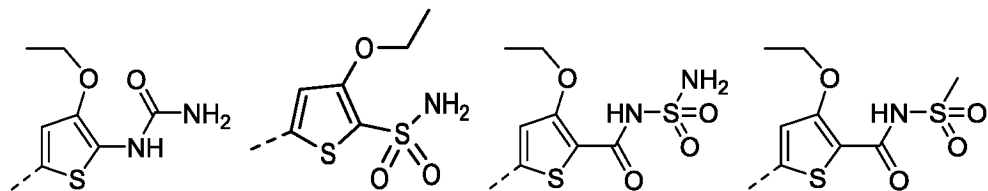
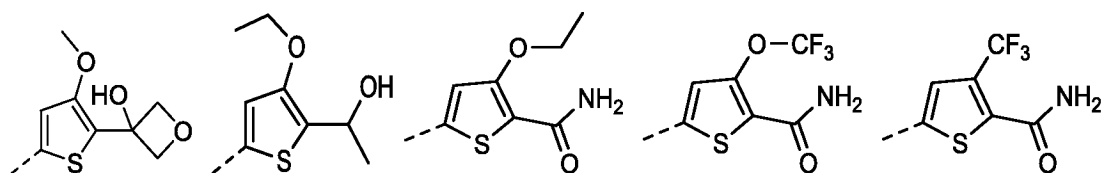
5



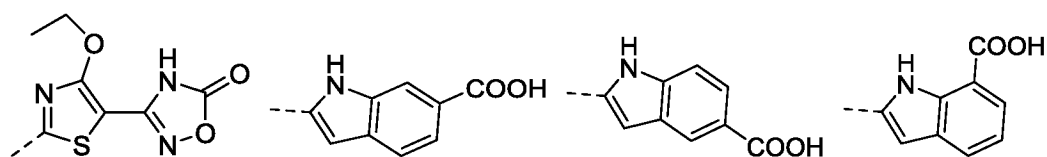
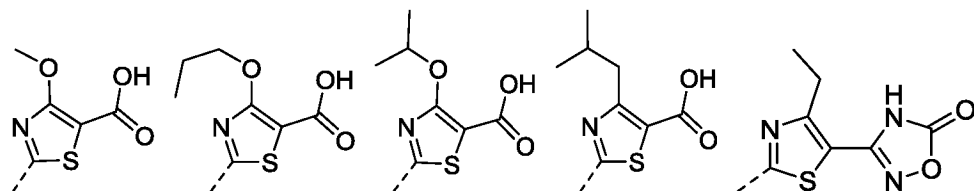
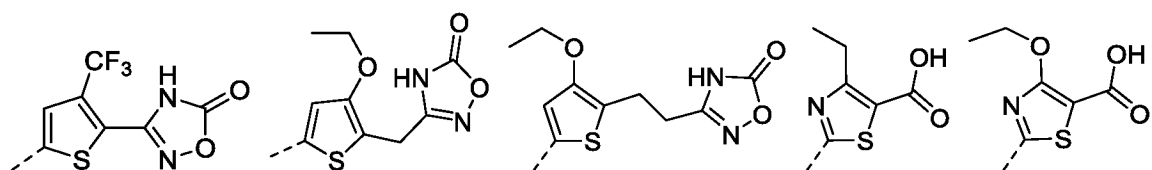
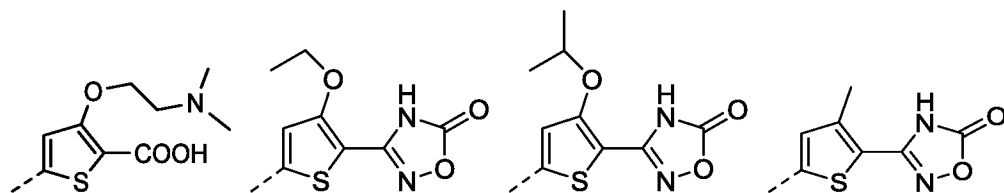
10







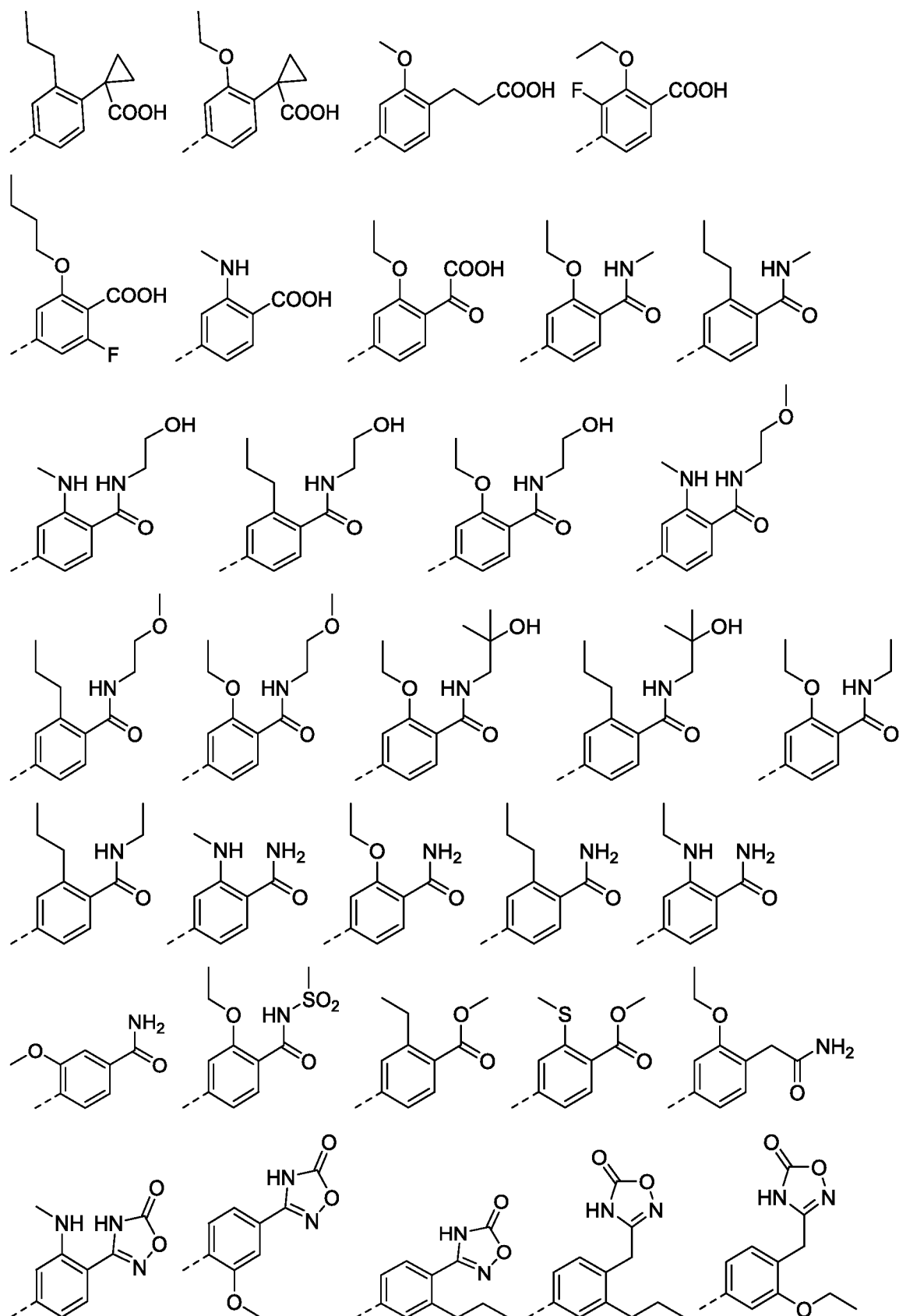
5

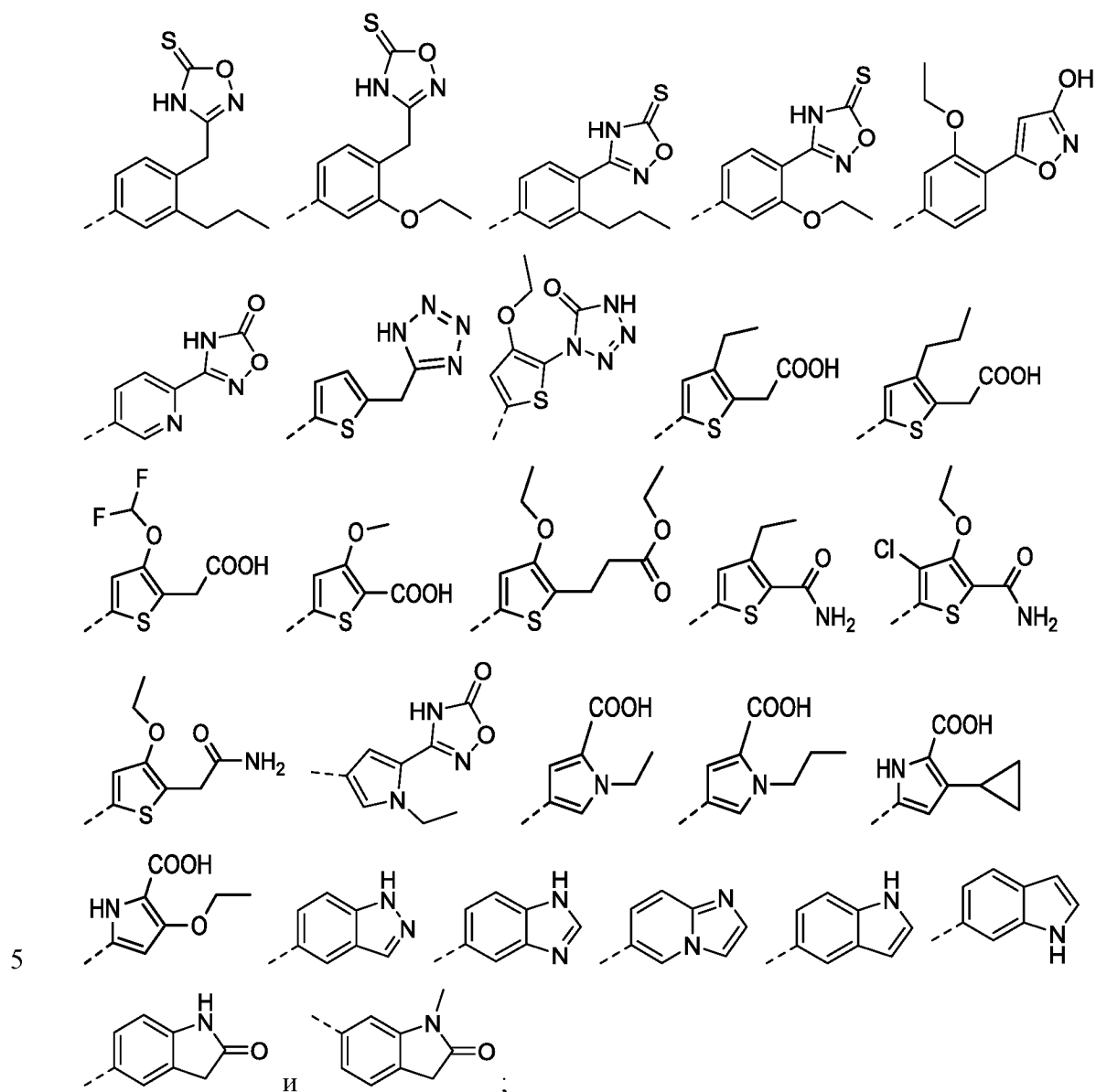


5

Chemical structures of 16 substituted benzene derivatives, arranged in four rows of four. Each structure has a dashed line on the left side of the benzene ring, indicating a point of attachment to a polymer chain.

- Row 1:
 - 2,4-dimethylphenol
 - benzamide
 - 2-ethoxybenzamide
 - 2-(2-hydroxyethyl)benzamide
 - benzamide
- Row 2:
 - benzamide
 - 2-methylbenzoic acid
 - 2-ethylbenzoic acid
 - 2-propylbenzoic acid
- Row 3:
 - 2-isobutylbenzoic acid
 - 2-methylbenzoic acid
 - 2-ethylbenzoic acid
 - 2-chloro-3-methylbenzoic acid
- Row 4:
 - 2-fluoro-3-methylbenzoic acid
 - 2-chloro-3-ethylbenzoic acid
 - 2-fluoro-3-ethoxybenzoic acid
 - 2-fluoro-3-ethoxybenzoic acid



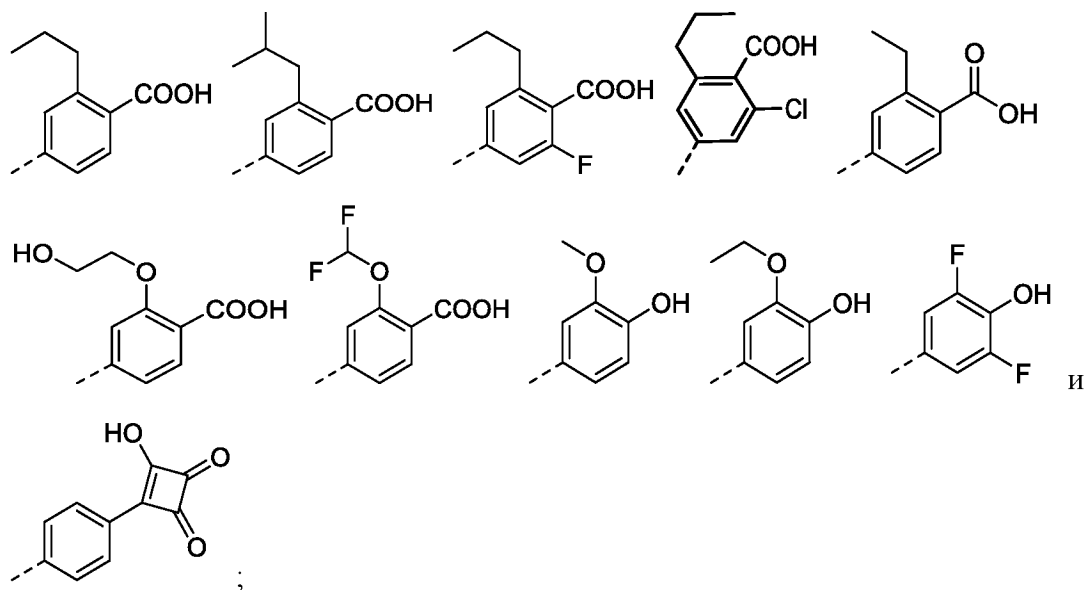


где каждая из групп А) и В) образует отдельный подвариант осуществления изобретения;

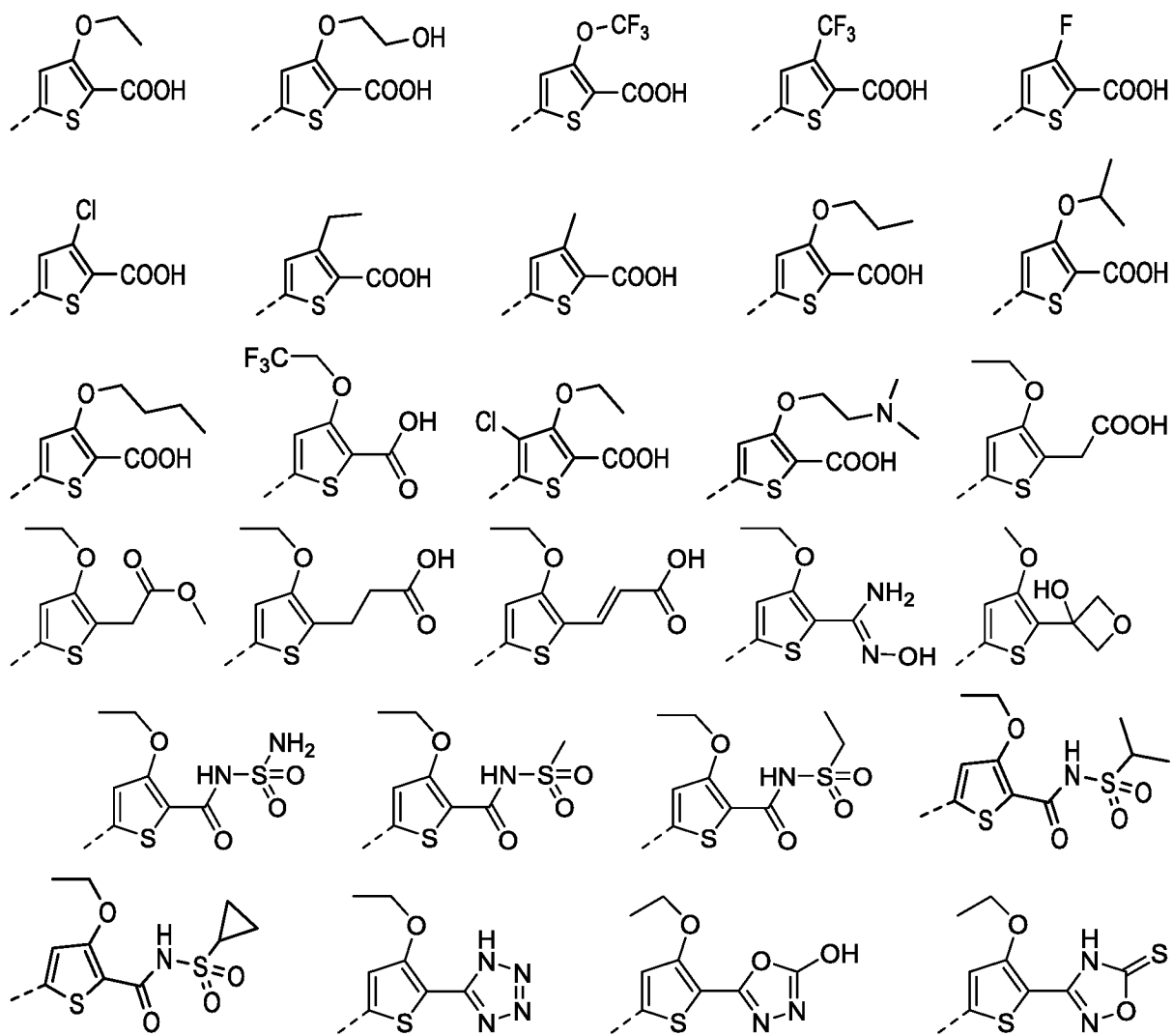
10 где в дополнительном подварианте осуществления Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу (в частности, дизамещенную фенильную группу) или тиофенильную группу, или тиазолильную группу, как определено в группах А) и/или В) выше.

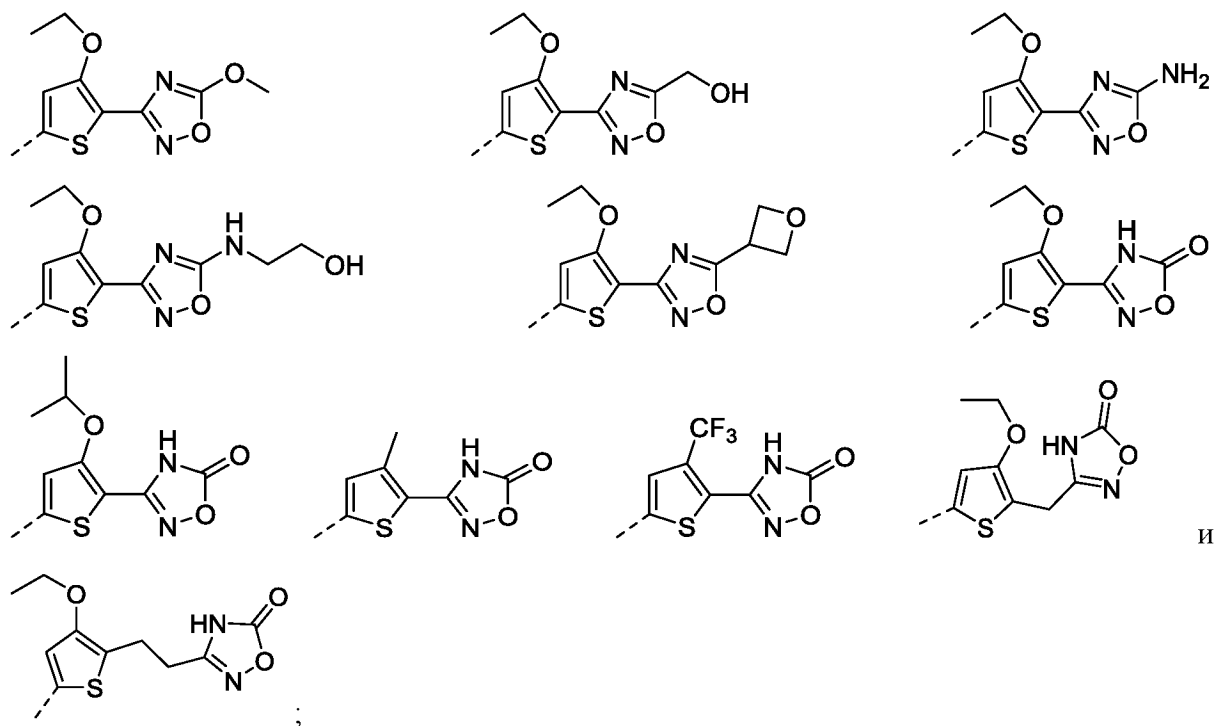
8) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте 4), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где

15 (i) Ar^1 представляет собой фенильную группу, выбранную из:

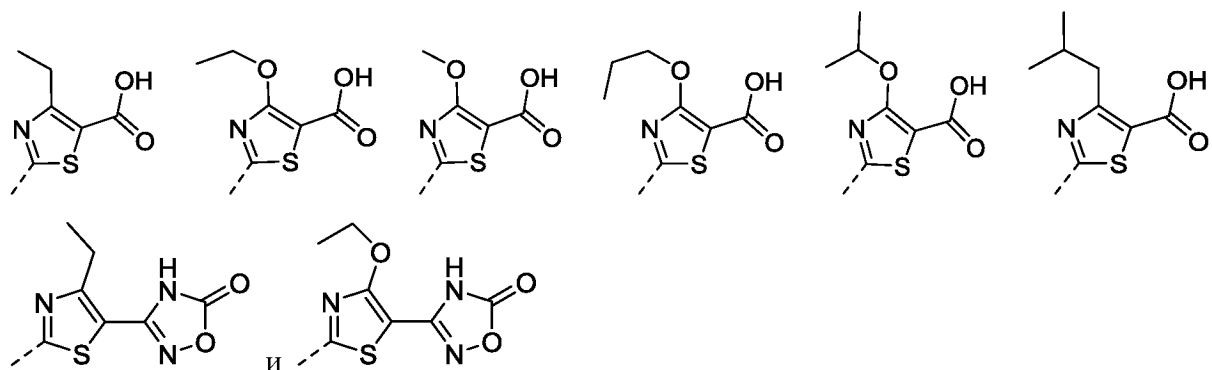


(ii) или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

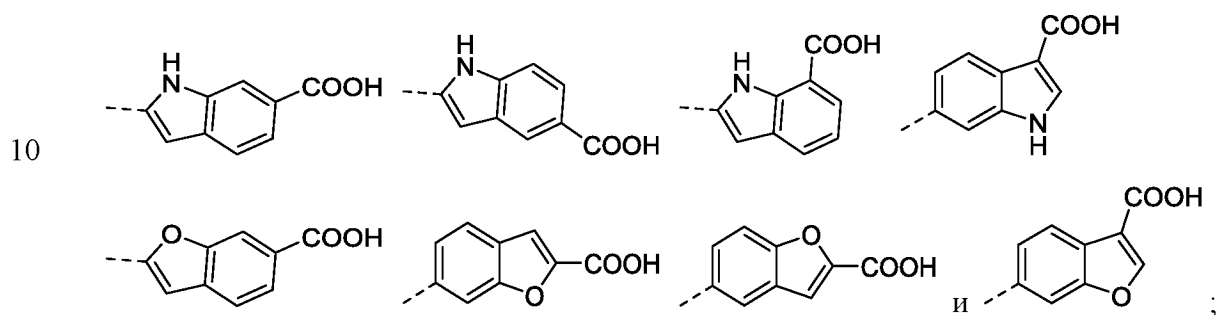




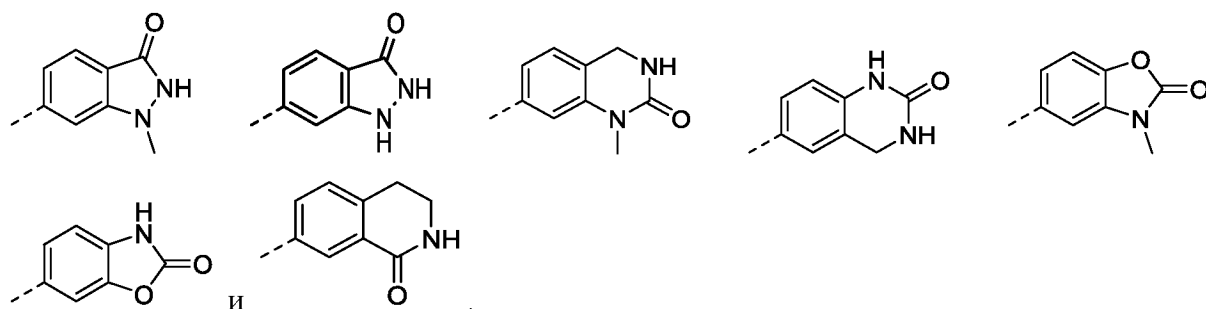
5 (iii) или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:



(iv) или Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из



(v) или Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

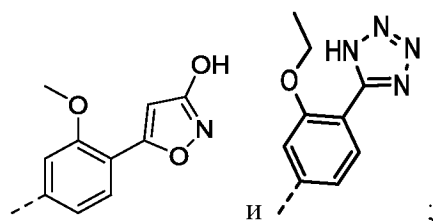


где в подварианте осуществления, Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу (в частности, дизамещенную фенильную группу) или тиафенильную группу, или тиазолильную группу, как определено в данном описании выше.

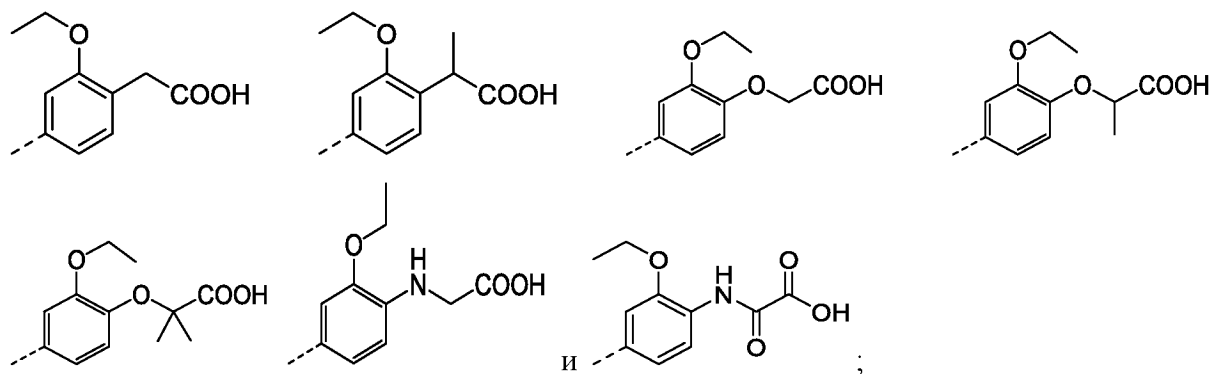
9) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в варианте 4), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где

(i) Ar^1 представляет собой фенильную группу, выбранную из:

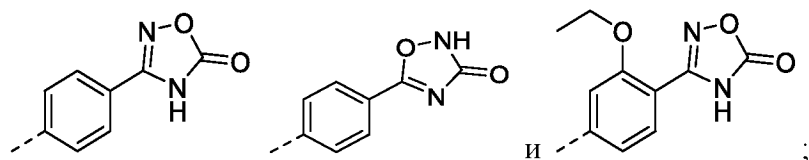
a)



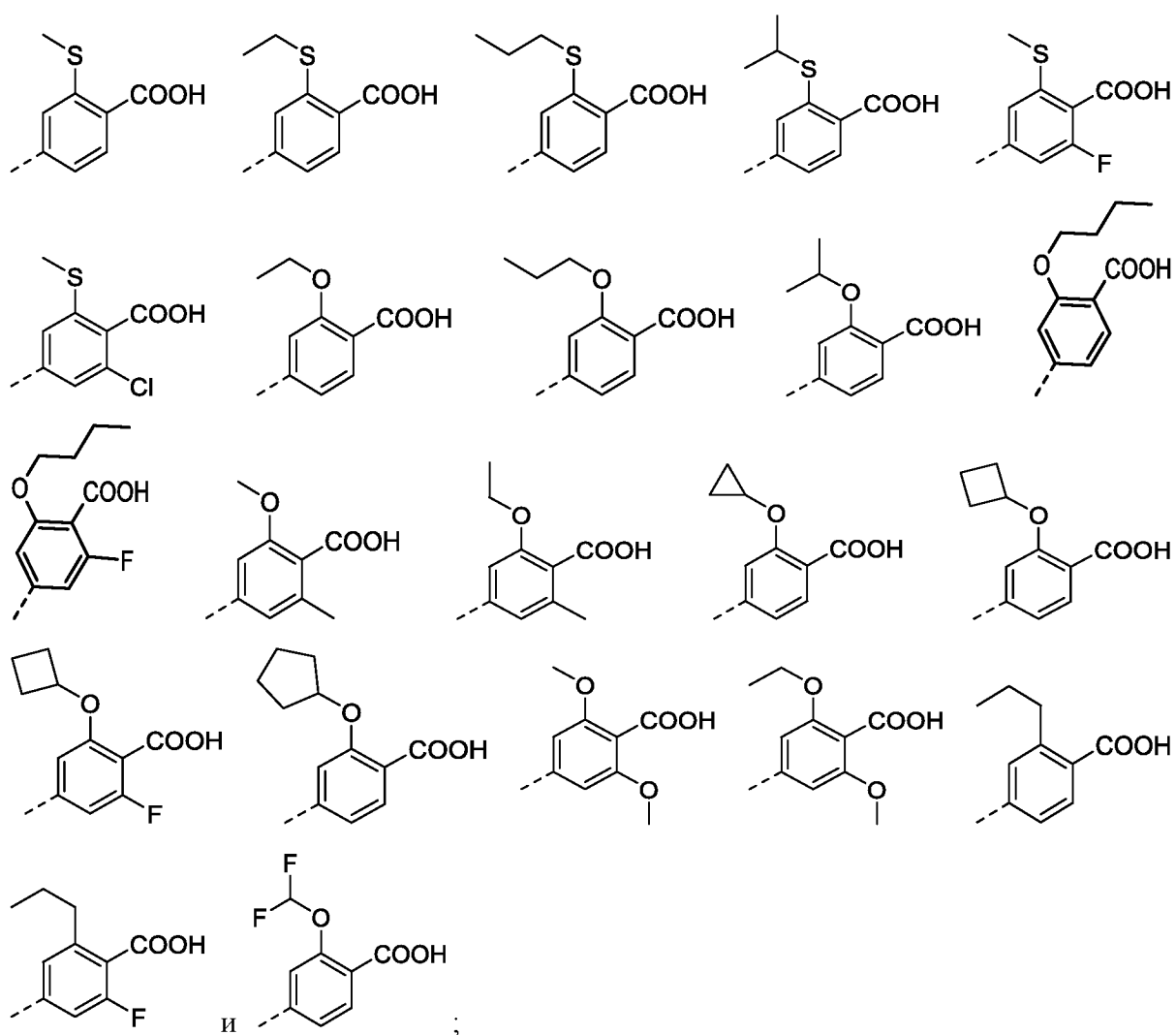
b)



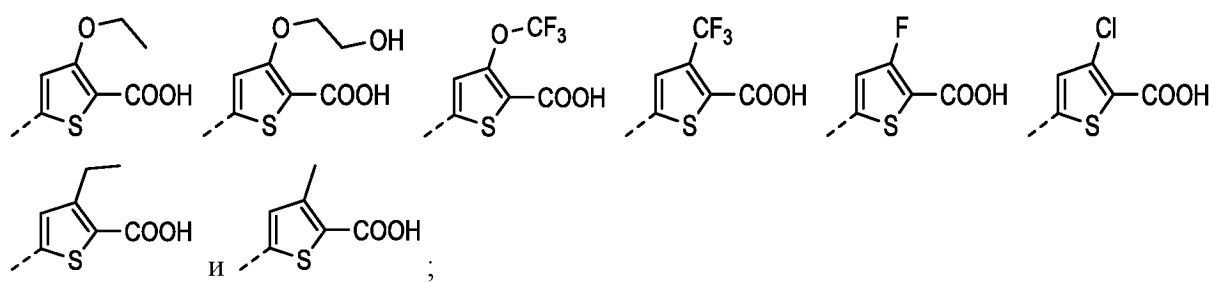
c)



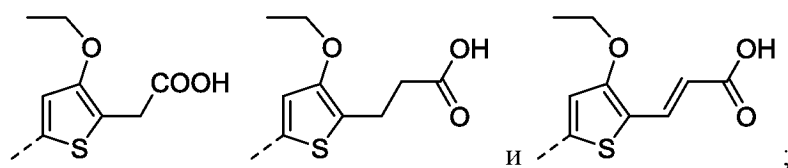
d)

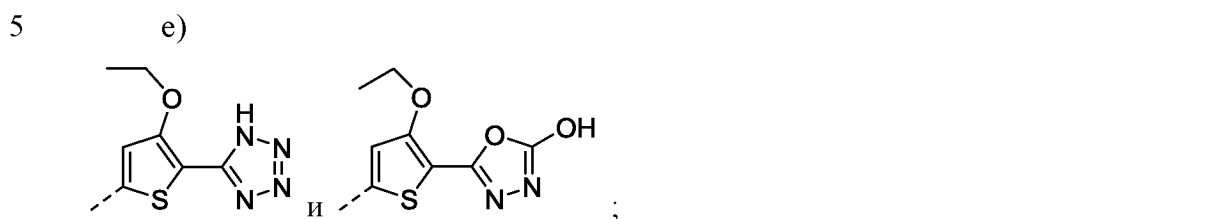
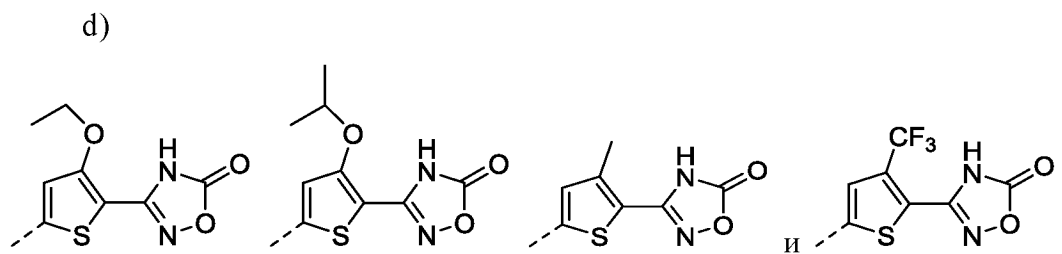
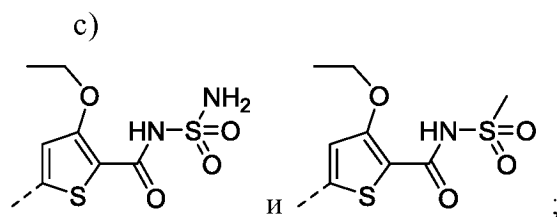
(ii) или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

a)

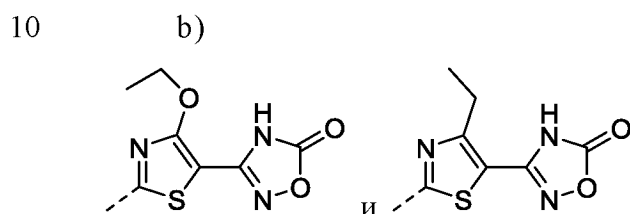
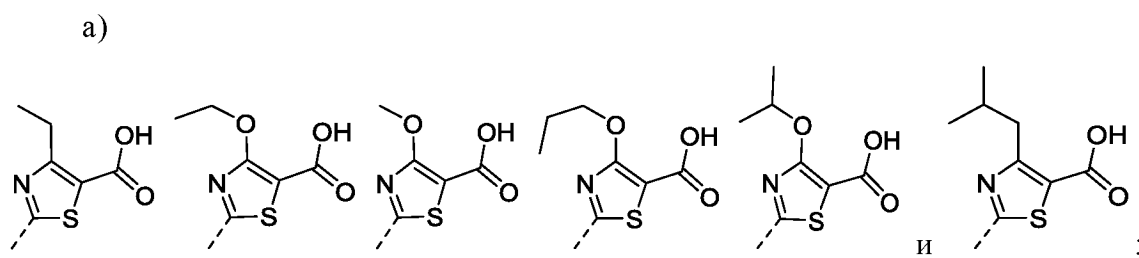


b)





(iii) или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:

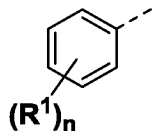


где в подварианте осуществления, Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу (в частности, дизамещенную фенильную группу) или тиафенильную группу, или тиазолильную группу, как определено в данном описании выше.

15 10) Второй вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 9), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^3 представляет собой водород.

20 11) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 9), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^3 представляет собой метил.

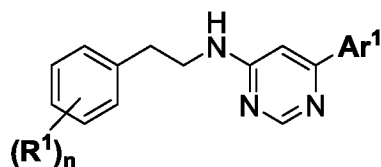
12) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 9), где с учетом соответствующих изменений применяются характерные признаки, определенные для фрагмента



в соответствии с вариантами осуществления 14), или 16) - 20) ниже.

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 9), где с учетом соответствующих изменений применяются характерные признаки, определенные для заместителя Ar^1 в соответствии с вариантами осуществления 14) или 15) ниже.

14) Третий аспект изобретения относится к новым соединениям формулы (III)



Формула (III),

где в соединениях формулы (III)

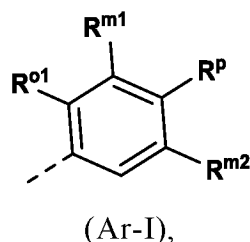
$(\text{R}^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на фенильном кольце (т.е. n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3), где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси), $-\text{S}-(\text{C}_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), галогена (в особенности, фтора, хлора или брома), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси), циано, гидроксид, нитро, $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ алкила (в особенности, метоксикарбоната), $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, где $\text{R}^{\text{N}7}$ и $\text{R}^{\text{N}8}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или $\text{R}^{\text{N}7}$ и $\text{R}^{\text{N}8}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо (в особенности, такая группа $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$ означает метиламино, диметиламино, пирролидин-1-ил);

20

25

и Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



5 где

- R^p представляет собой

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-$ (C_{1-3}) алкилен-* (в особенности, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) алкилен-* (в особенности, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *), $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$; и

➤ $\text{R}^{\text{O}1}$ представляет собой

- 15
- $-\text{OH}$;
 - $-\text{O}-$ (C_{1-4}) алкил (в особенности, этокси, метокси);
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, где $\text{R}^{\text{S}3}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно

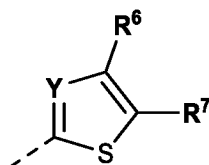
20 содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-\text{NH}_2$;

[где, в частности, такая группа $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ представляет собой $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -циклопропил, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$, 1-карбоксихидропропан-1-ил];

➤ HET^1 , где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил); или

30

- **НЕТ**, где **НЕТ** представляет собой группу, выбранную из 1Н-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила; в особенности, **НЕТ** означает 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил;
- **R^{m1}** представляет собой
 - (C₁₋₆)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);
 - 10 ➤ (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);
 - (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил);
 - (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
 - 15 ➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);
 - (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил);
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);
 - гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси); или
 - 20 ➤ -S-R^{S2}, где **R^{S2}** представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);
 - **R^{m2}** представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и
 - 25 ▪ **R^{o1}** представляет собой водород;
 - или **Ar¹** представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

30 где

- **Y** представляет собой CH или N;

- R^7 представляет собой

➤ $-X^1-CO-R^{O1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{O1}$; и

➤ R^{O1} представляет собой

- $-OH$;

- $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);

▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

[где, в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];

➤ HET^1 , где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил (включая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил); или

➤ HET , где HET представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила; в особенности, HET означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил;

- R^6 представляет собой

➤ (C₁₋₆)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);

➤ (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокс);

5 ➤ (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил);

➤ (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокс);

➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);

➤ (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил);

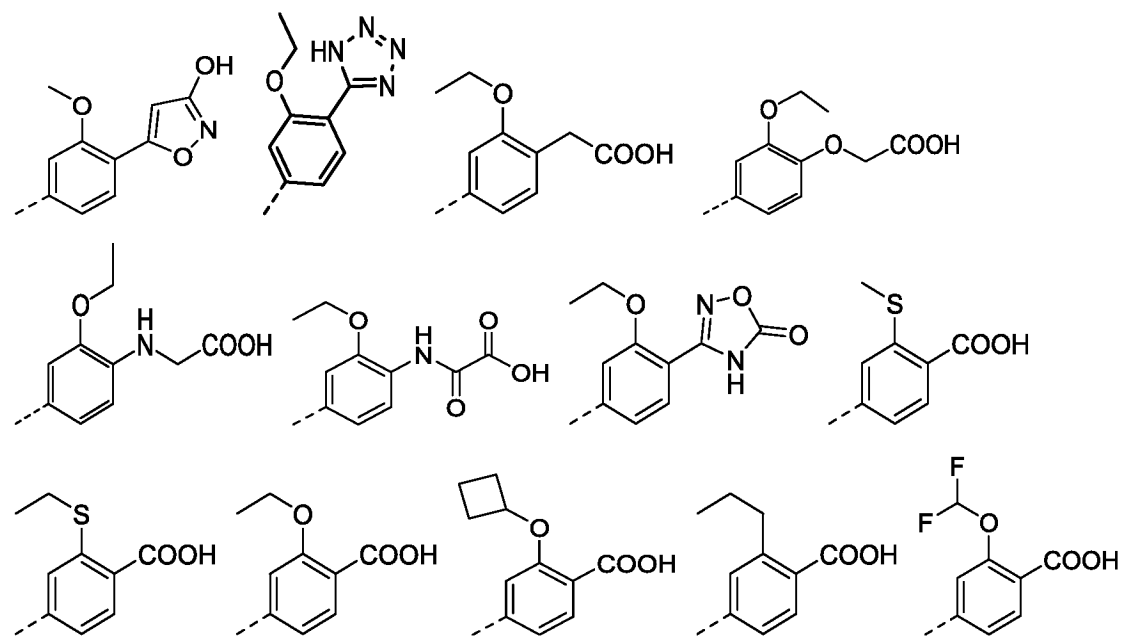
10 ➤ (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);

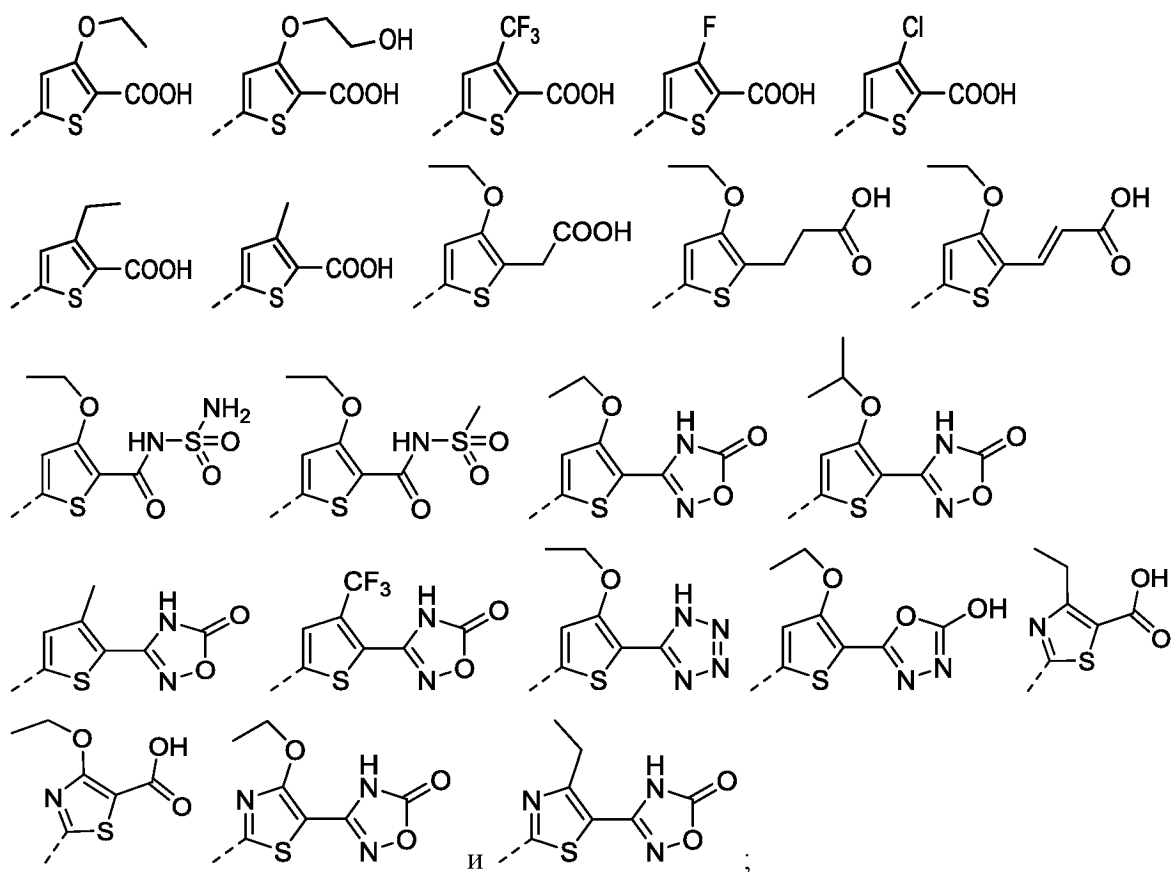
➤ гидрокси-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокс); или

➤ -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно
15 содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил).

15) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 13), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), и к соединениям в соответствии с
20 вариантом осуществления 14), где Ar¹ представляет собой группу, выбранную из

A)

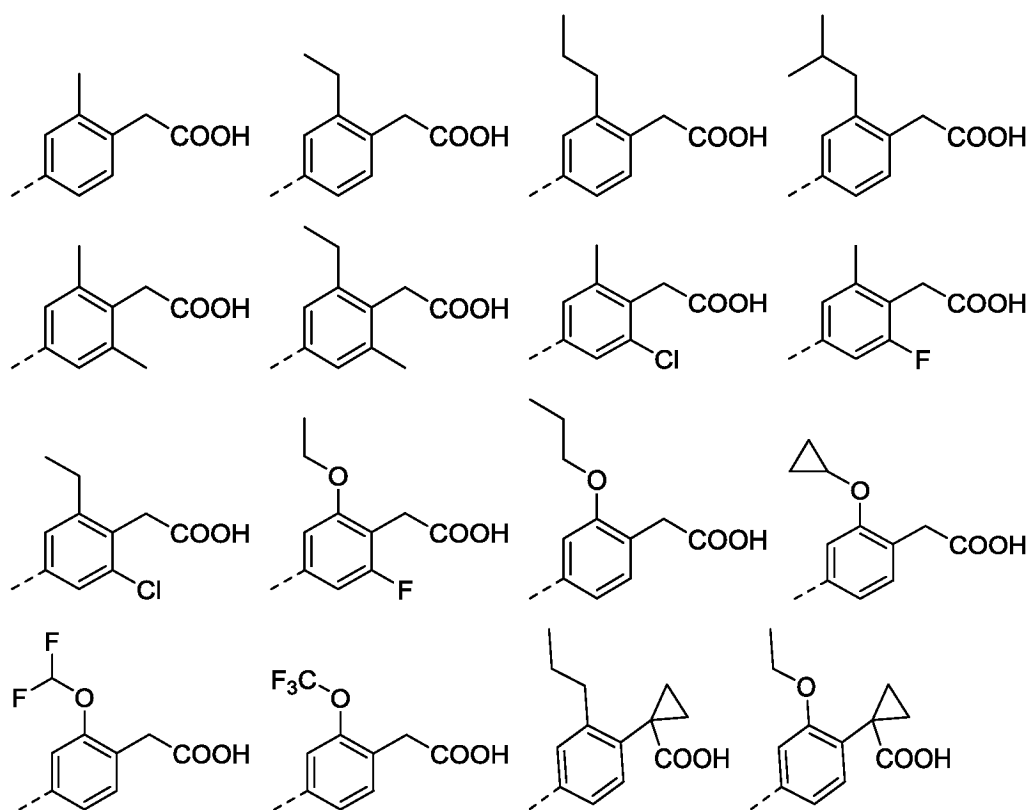




или, кроме того, Ar^1 представляет собой группу, выбранную из

B)

10



5

10

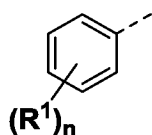
15

20

соответствии с вариантом осуществления 1), и к соединениям в соответствии с вариантами осуществления 14) или 15), где

$(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя на фенильном кольце (т.е. n представляет собой целое число 1, 2 или 3), где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), галогена (в особенности, фтора, хлора или брома), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси), циано или гидроксид.

18) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 13), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), и к соединениям в соответствии с вариантами осуществления 14) или 15), где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из следующих:

A)

фенил, 4-бромфенил, 3-бромфенил, 2-бромфенил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 2-хлорфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 2-фторфенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-гидроксифенил, 4-метоксифенил, 3-метоксифенил, 2-метоксифенил, 4-бром-2-метилфенил, 4-бром-3-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 3,4-диметилфенил, 2,4-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 2,6-дифторфенил, 4-бром-3-хлорфенил, 4-бром-2-хлорфенил, 2-бром-5-хлорфенил, 4-бром-3-фторфенил, 4-бром-2-фторфенил, 4-хлор-2,6-дифторфенил, 3-хлор-2,6-дифторфенил, 2-хлор-3,6-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-бром-2,5-дифторфенил, 4-бром-2,6-дифторфенил, 4-бром-2-этилфенил, 4-бром-5-фтор-2-метилфенил, 4-бром-2-фтор-5-метилфенил, 3-гидрокси-4-метоксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 3-хлор-4-метоксифенил, 4-бром-3-метоксифенил, 3-бром-4-метоксифенил, 2-фтор-4-метоксифенил, 4-бром-2-метоксифенил, 5-бром-2-метоксифенил, 2-этоксифенил, 5-хлор-2-цианофенил, 4-хлор-2-цианофенил, 4-фтор-2-цианофенил, 4-хлор-2-метиламинофенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, 2,5-диметоксифенил, 2,3-диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-диметоксифенил, 3-

(метоксикарбонил)-фенил, 2-метокси-5-(метилсульфанил)-фенил, 2-метокси-4-(метилсульфанил)-фенил, 4-фтор-2-этоксифенил, 4-бром-2-этоксифенил, 2-этил-4-метоксифенил, 2-метокси-4,5-диметилфенил, 4-хлор-6-фтор-2-метоксифенил, 4-бром-6-фтор-2-метоксифенил, 4-диметиламино-2-фторфенил, 2-диметиламино-4-бромфенил, 4-хлор-2-нитрофенил, 2-фтор-4-трифторметилфенил, 4-бром-2,6-диметоксифенил, 4-бром-2-*n*-пропоксифенил, 4-бром-2-трифторметоксифенил, 4-бром-2-(пирролидин-1-ил)-фенил и 2-этоксифенил-4-трифторметилфенил;

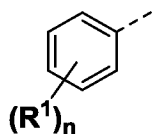
или, в дополнение к перечисленным выше группам, указанный фрагмент представляет собой группу, выбранную из следующих:

В)

3,4-дихлор-2-метилфенил, 5-бром-2-метилсульфанилфенил, 2-фтор-6-метоксифенил, 2-метокси-6-метилфенил, 2-метокси-4,6-диметилфенил, 4,5-дифтор-2-метоксифенил, 2,6-дифтор-4-метоксифенил, 4-дифторметокси-2-метоксифенил, 4-дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил, 2-метокси-4-трифторметилфенил, 4-дифторметил-2-метокси-5-метилфенил, 2-метокси-4-трифторметоксифенил, 2-фтор-6-метокси-4-трифторметилфенил, 5-хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил и 2-дифторметокси-4-трифторметилфенил;

где каждая из групп А) и В) образует отдельный подвариант осуществления изобретения.

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 13), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), и к соединениям в соответствии с вариантами осуществления 14) или 15), где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из следующих:

4-бромфенил, 4-хлорфенил, 4-метилфенил, 2,4-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 2,6-дифторфенил, 4-бром-3-хлорфенил, 4-бром-2-хлорфенил, 2-бром-5-хлорфенил, 4-бром-2-фторфенил, 4-хлор-2,6-дифторфенил, 3-хлор-2,6-дифторфенил, 2-хлор-3,6-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-бром-2,5-дифторфенил, 4-бром-2,6-дифторфенил, 4-бром-2-фтор-5-метилфенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 4-бром-3-метоксифенил, 2-фтор-4-метоксифенил, 4-бром-2-метоксифенил, 5-бром-2-метоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 2,3-

диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 2-метокси-4-(метилсульфанил)-фенил, 4-бром-2-этоксифенил, 2-этил-4-метоксифенил, 2-метокси-4,5-диметилфенил, 4-хлор-6-фтор-2-метоксифенил, 4-бром-2,6-диметоксифенил, 4-бром-2-н-пропоксифенил и 2-этоксифенил-4-трифторметилфенил.

5 20) Таким образом, изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченными характерными признаками любого из вариантов осуществления 2) - 19), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их
10 фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в соответствии с вариантом осуществления 1), и как дополнительно описано здесь ниже. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I), таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно
15 раскрываются в индивидуализированной форме:

1, 4+1, 5+4+1, 6+4+1, 7+4+1, 8+4+1, 9+4+1, 10+4+1, 10+5+4+1, 10+6+4+1, 10+7+4+1, 10+8+4+1, 10+9+4+1, 16+4+1, 16+5+4+1, 16+6+4+1, 16+7+4+1, 16+8+4+1, 16+9+4+1, 16+10+4+1, 16+10+5+4+1, 16+10+6+4+1, 16+10+7+4+1, 16+10+8+4+1, 16+10+9+4+1, 17+4+1, 17+5+4+1, 17+6+4+1, 17+7+4+1, 17+8+4+1,
20 17+9+4+1, 17+10+4+1, 17+10+5+4+1, 17+10+6+4+1, 17+10+7+4+1, 17+10+8+4+1, 17+10+9+4+1, 18+4+1, 18+5+4+1, 18+6+4+1, 18+7+4+1, 18+8+4+1, 18+9+4+1, 18+10+4+1, 18+10+5+4+1, 18+10+6+4+1, 18+10+7+4+1, 18+10+8+4+1, 18+10+9+4+1, 19+4+1, 19+5+4+1, 19+6+4+1, 19+7+4+1, 19+8+4+1, 19+9+4+1, 19+10+4+1, 19+10+5+4+1, 19+10+6+4+1, 19+10+7+4+1, 19+10+8+4+1,
25 19+10+9+4+1.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими
30 словами, "19+9+4+1", например, относится к варианту осуществления 19), зависимому от варианта осуществления 9), зависимо от варианта осуществления 4), зависимо от варианта осуществления 1), т.е. вариант "19+9+4+1" соответствует соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления

1), дополнительно ограниченным всеми структурными признаками вариантов осуществления 4), 9) и 19).

21) Таким образом, изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (III), как определено в варианте осуществления 14), или к таким соединениям, дополнительно ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 15) - 19), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности, для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний, которые отвечают на блокировку рецепторов EP2 и/или рецепторов EP4, как описано здесь ниже. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (III) таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

14, 15+14, 16+14, 16+15+14, 17+14, 17+15+14, 18+14, 18+15+14, 19+14, 19+15+14.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "19+15+14", например, относится к варианту осуществления 19), зависимому от варианта осуществления 15), зависимого от варианта осуществления 14), т.е. вариант "19+15+14" соответствует соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 15) и 19).

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из следующих соединений:

5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-ацетамид;

2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол].

5 23) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте 22), дальнейшие соединения формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

10 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-этил-1Н-пиррол-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-этил-1Н-пиррол-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

15 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокси-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота;

20 5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-циклопропил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота; и

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-пиридин-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-пиридин-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол].

25 24) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (II), как определено в варианте осуществления 4), которые выбирают из следующих соединений:

2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-4-карбоновая кислота;

30 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол].

25) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте 24), дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 4) выбирают из следующих соединений:

- 2- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -1H-индол-5-карбоновая кислота;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-метиламинобензамид;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-этиламинобензамид;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-метиламинобензойная кислота;
- 3-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];
- N-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-этоксифенил)-формамид;
- 3-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-дион;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2,6-диметилфенол;
- [2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;
- 7- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -1-метил-3,4-дигидро-1H-хиназолин-2-он;
- 2- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -1H-индол-7-карбоновая кислота;
- [2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-[6-(1H-индазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -N-(2-гидроксиэтил)-2-метиламинобензамид;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -N-(2-метоксиэтил)-2-метиламинобензамид;
- Амид 5- $\{6-[2-(4\text{-бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол];

Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

1-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-1,4-дигидро-тетразол-5-он [таутомерная форма: 1-(5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-1Н-тетразол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол];

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинофенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинофенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензамид;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-пропилбензамид;

2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-6-карбоновая кислота;

6-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3Н-бензооксазол-2-он;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксибензамид;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзамид; и

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-2-пропилбензамид.

- 5 26) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14), которые выбирают из следующих соединений:

3-Фтор-5-[6-(2-*n*-толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота;

- 10 4-{6-[2-(2-Метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

- 15 3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

- 20 3-(4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

4-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

- 25 4-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-{6-[3-этокси-4-(1H-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

- 30 N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксаламовая кислота;

5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота;

- 5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этилтиофен-2-карбоновая кислота;
- 5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-хлортиофен-2-карбоновая кислота;
- 5 5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-(2-гидроксиэтокси)-тиофен-2-карбоновая кислота;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;
- 10 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-изобутилбензойная кислота;
- 4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-дифторметоксибензойная кислота;
- 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота;
- 15 3-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-этоксифеноксид)-пропионовая кислота;
- (*E*)-3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-акриловая кислота;
- (5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-уксусная кислота;
- 20 (4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-}2,6\text{-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -2-этоксифенил)-уксусная кислота;
- 5- $\{6-[2-(4\text{-Бромфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 25 3-Этокси-5- $\{6-[2-(4\text{-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;
- 3-Этокси-5- $\{6-[2-(3\text{-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;
- 5-[6-(2-*n*-Толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;
- 30 5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-}2\text{-нитрофенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 5- $\{6-[2-(2,4\text{-Дихлорфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5- $\{6-[2-(3,4\text{-Диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5- $\{6-[2-(5\text{-Бром-2-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5 5- $\{6-[2-(2,5\text{-Диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5- $\{6-[2-(2,4\text{-Диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

10 5- $\{6-[2-(4\text{-Хлорфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-этоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-бром-2-этоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

15 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-хлор-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

20 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-бром-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

25 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-бром-2,6-диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

30 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-пропоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-бром-2-пропоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-этокси-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-этокси-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-фтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксифенил)-6-[2-(2-фтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

5 3-(5-{6-[2-(2-Бром-5-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2-бром-5-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

10 3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

15 5-Хлор-2-(2-((6-(4-этоксифенил)-5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)бензонитрил [таутомерная форма: 5-хлор-2-(2-{6-[4-этоксифенил]-5-(5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-бензонитрил];

20 2-(2-((6-(4-Этоксифенил)-5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)-5-фторбензонитрил [таутомерная форма: 2-(2-{6-[4-этоксифенил]-5-(5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-5-фторбензонитрил];

25 3-(5-{6-[2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксифенил)-6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

30 3-(5-{6-[2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксифенил)-6-

[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-
2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксифенил)-6-[2-(2-
5 этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-
ол];

3-(5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
10 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-3-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
15 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
20 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-3-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
25 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
30 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-5-фтор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-5-фтор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-3-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

5 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

10 3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

15 3-(5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2,4-диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

20 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(2,3-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2,3-диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

25 3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(5-бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

30 3-(5-{6-[2-(3,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(3,4-дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-

(2,4-дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
5 (4-бром-2-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
10 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

15 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
(4-бром-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
20 ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

[2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[4-этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-
пиримидин-4-ил}-амин;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
25 трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-
(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-
30 (4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-
этокситиазол-5-карбоновая кислота;

2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-карбоновая кислота;

3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(2-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

5-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ол [таутомерная форма: 5-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2(3Н)-он];

N-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-метансульфонамид;

5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамид;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]; и

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол].

27) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте 26), дальнейшие соединения формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14) выбирают из следующих соединений:

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2-гидроксиэтокси)-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

5 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

10 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

15 5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота; и

3-Этокси-5-[6-(2-*o*-толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота.

20 28) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 26) и 27), дальнейшие соединения формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14) выбирают из следующих соединений:

3-Фтор-5-{6-[2-(4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

25 3-Этокси-5-{6-[2-(4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

30 3-Этокси-5-{6-[2-(3-метоксикарбонилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-(5-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-

(3,4-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма:

5 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этокси-5-{6-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

10

3-(5-{6-[2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]; и

15

3-(5-{6-[2-(4-Диметиламино-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-диметиламино-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол].

29) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 26) - 28),
20 дальнейшие соединения формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14) выбирают из следующих соединений:

5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3(2Н)-он];

25

5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

30

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5 2-Этокси-4-{6-[2-(2-этоксифенил)-4-трифторметилфенил]-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Этоксифенил)-4-трифторметилфенил]-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метилсульфанилбензойная кислота;

10 (2-Этоксифенил)-4-{6-[2-(2-этоксифенил)-4-трифторметилфенил]-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

3-Этоксифенил)-5-{6-[2-(2-этоксифенил)-4-трифторметилфенил]-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Дифторметокси-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

15 3-Этоксифенил)-5-{6-[2-(2-фтор-6-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-
бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-

20 [1,2,4]оксадиазол-5-ол];

(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-хлор-6-
этилфенил)-уксусная кислота;

(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этилтиофен-2-ил)-уксусная кислота;

25 5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
этоксифенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-(6-((4-бром-2,6-
дифторфенил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)изоксазол-3(2Н)-он];

3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-
30 [2-(5-бром-2-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
пропилтиофен-2-ил)-уксусная кислота; и

(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-дифторметокситиофен-2-ил)-уксусная кислота.

30) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 26) - 29), дальнейшие соединения формулы (III) в соответствии с вариантом

5 осуществления 14) выбирают из следующих соединений:

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксифторбензойная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-6-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

10 4-{6-[2-(2-Этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Дифторметокси-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота,

15 4-{6-[2-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксифторбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропоксибензойная кислота; и

20 N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензоил)-метансульфонамид.

31) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 26) - 30), дальнейшие соединения формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 14) выбирают из следующих соединений:

25 5-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

30 3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Дифторметокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота; и

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота.

Соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (как, в особенности, перорального, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формул (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг в сутки, в частности, между 5 мг и 1000 мг в сутки, более предпочтительно между 25 мг и 500 мг в сутки, в особенности, между 50 мг и 200 мг в сутки.

Каждый раз, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается значениями между 40 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в такой диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X", в данной заявке относится к

интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X , и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X . В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой " Y ", в данной заявке

5 относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, что, если соединения описываются как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения

10 определенных заболеваний, такие соединения подобным образом пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа

15 предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, включающего введение субъекту (млекопитающему, в особенности, человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

Соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31) являются полезными для предотвращения/профилактики или лечения расстройств, касающихся рецепторов EP2 и/или EP4.

20 Определенные соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 31) демонстрируют свою биологическую активность в качестве модуляторов рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4 в биологическом окружении (т.е. в присутствии одного или нескольких ферментов, способных разрушать ковалентную связь, присоединенную к

25 карбонильной группе, таких как амидаза, эстераза или любой пригодный их эквивалент, способный снимать пролекарственную группу с группы карбоновой кислоты).

Заболеваниями или расстройствами, касающимися EP2 и/или EP4 рецепторов, являются, в особенности,

30 • злокачественное новообразование (в особенности, меланома, включая метастатическую меланому; рак легких, включая немелкоклеточный рак легких; рак мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карциномы почек, включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую

светлоклеточную карциному почек; злокачественные новообразования
 желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический
 колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода,
 рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную
 5 карциному и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома
 поджелудочной железы или дуктальная карцинома поджелудочной железы; рак
 эндометрия; рак яичников; рак шейки матки; нейробластома; рак предстательной
 железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы;
 опухоли головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные
 10 глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; рак
 молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы;
 опухоли ротовой полости; опухоли носоглотки; торакальный рак; рак головы и
 шеи; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз
 взрослых; карциномы; аденокарциномы; тиреоидная карцинома, включая
 15 папиллярную тиреоидную карциному; хориокарцинома; саркома Юинга;
 остеосаркома; рабдомиосаркома; саркома Капоши; лимфомы, включая лимфому
 Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественные миеломы;
 и опухоли, индуцированные вирусом; в особенности, меланома; рак легких; рак
 мочевого пузыря; карциномы почек; злокачественные новообразования
 20 желудочно-кишечного тракта; рак эндометрия; рак яичников; рак шейки матки;
 и нейробластома);

а также дальнейшие заболевания или расстройства, касающиеся EP2 и/или
 EP4 рецепторов, такие как:

- боль (в особенности, воспалительная боль и болезненная
 25 менструация);
- эндометриоз;
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек;
- острые ишемические синдромы у больных с атеросклерозом;
- пневмония; и
- 30 нейродегенеративные заболевания, включая амиотрофический
 латеральный склероз, удар; болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и
 связанная с ВИЧ деменция;

- и, в дополнение к этому, EP2 и/или EP4 антагонисты можно применять для контроля женской фертильности.

Соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 31), в частности, являются полезными в качестве терапевтических средств для предотвращения/профилактики или лечения злокачественного новообразования. Их можно применять в виде отдельных терапевтических средств или в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или таргетной терапией. Такое комбинированное лечение можно осуществлять одновременно, раздельно или в течение некоторого времени.

Таким образом, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемое вещество-носитель, и:

- соединение формул (I), (II) или (III) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 31);
- и одно или несколько цитотоксических химиотерапевтических средств.

Таким образом, изобретение, кроме того, относится к набору, содержащему

- фармацевтическую композицию, где указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вещество-носитель, и:
 - соединение формул (I), (II) или (III) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 31);
 - и инструкции, как применять указанную фармацевтическую композицию для предотвращения/профилактики или лечения злокачественного новообразования в комбинации с химиотерапией и/или радиотерапией и/или таргетной терапией.

Термины "радиотерапия" или "лучевая терапия" или "радиационная онкология" относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предотвращения/профилактики (адьювантная терапия) и/или лечения злокачественного новообразования; включая наружную и внутреннюю радиотерапию.

Термин "таргетная терапия" относится к предотвращению/профилактике (адьювантная терапия) и/или лечению злокачественного новообразования одним или несколькими антинеопластическими средствами, таким как малые молекулы

или антитела, которые действуют на конкретные типы злокачественных клеток или стромальных клеток. Некоторые типы таргетной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков или других молекул, вовлеченных в рост и распространение злокачественных клеток. Другие типы таргетной

5 терапии помогают иммунной системе убивать злокачественные клетки (иммунотерапия); или ингибируют ангиогенез, рост и образование новых кровеносных сосудов в опухоли; или доставляют токсичные вещества непосредственно в злокачественные клетки и убивают их. Примером таргетной

10 терапии, которая, в частности, является пригодной для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, является иммунотерапия, в особенности, иммунотерапия, таргетированная на рецептор программируемой смерти клетки 1 (PD-1 рецептор) или его лиганд PD-L1 (Zelenay и др., **2015**, *Cell* 162, 1-14; Yongkui Li и др., *Oncoimmunology* 2016, 5(2):e1074374).

При применении в комбинации с соединениями формул (I), (II) или (III),

15 термин "таргетная терапия", в особенности, относится к средствам, таким как:

а) Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, gefitinib, erlotinib, afatinib, icotinib, lapatinib, panitumumab, zalutuzumab, nimotuzumab, matuzumab и cetuximab);

б) Ингибиторы RAS/RAF/MEK пути (например, vemurafenib, sorafenib, dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, trametinib (GSK1120212), cobimetinib (GDC-0973/XL518), binimetinib (MEK162, ARRY-162), selumetinib (AZD6244));

20

с) Ингибиторы ароматазы (например, exemestane, letrozole, anastrozole, vorozole, formestane, fadrozole);

д) Ингибиторы ангиогенеза, в особенности, ингибиторы VEGF сигнализации, такие как bevacizumab (авастин), ramucicumab, sorafenib или axitinib;

25

е) Ингибиторы иммунных контрольных точек (например: anti-PD1 антитела, такие как pembrolizumab (ламбролизумаб, MK-3475), nivolumab, pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; слитные белки, таргетированные на PD-1, такие как AMP-224; малые молекулы - анти-PD1 средства, такие как, например, соединения, раскрытые в WO2015/033299, WO2015/044900 и WO2015/034820; anti-PD1L антитела, такие как BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб

30

(MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитела, такие как AMP224; анти-CTLA-4 антитела, такие как ипилимумаб, тремиллумаб; анти-лимфоцитактивирующий ген 3 (LAG-3) - антитела, такие как BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; анти-Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3) - антитела, такие как MBG453; анти-CD137/4-1BB антитела, такие как BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; анти-Т-клеточный иммунорецептор с Ig и ITIM доменами (TIGIT) - антитела, такие как RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

f) Методы, включающие вакцинацию (например, вакцинация дендритными клетками, вакцинация пептидом или белком (например, gp100 пептидом или MAGE-A3 пептидом);

g) Повторное введение полученных от больных или аллогенных (чужих) злокачественных клеток, генетически модифицированных для секреции иммуномодулирующих факторов, таких как вакцина на основе трансфицированных геном гранулоцитарного-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) опухолевых клеток (GVAX) или вакцина на основе трансфицированных геном лиганда fms-подобной тирозинкиназы-1 (Flt-3) опухолевых клеток (FVAX), или вакцина на основе GM-CSF опухолевых клеток, обогащенных Toll-подобным рецептором (TEGVAX);

h) Адоптивная иммунотерапия на основе Т-клеток, включая сконструированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

i) Терапия на основе цитокинов или иммуноцитокинов (например, альфа-интерферон, бета-интерферон, гамма-интерферон, интерлейкин 2, интерлейкин 15);

j) Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, глюкопиранозил-липид А, CpG олигодезоксинуклеотиды);

k) Аналоги талидомида (например, леналидомид, помалидомид);

l) Ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, RG6078/NLG919/GDC-0919; индоксимод/1MT (1-метилтриптофан), INCB024360/эпакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) Активаторы Т-клеточных костимулирующих рецепторов (например, анти-OX40/CD134 (надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, член 4,

такие как RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-лиганд/CD252; анти-семейный ген глюкокортикоид-индуцированного TNFR (GITR) (такие как TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (суперсемейство рецепторов TNF, член 5) антитела (такие как дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-лиганд антитела (такие как BG9588); анти-CD27 антитела, такие как варлилумаб);

н) Молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также поверхностный маркер Т-клеток, такие как биспецифические антитела (например, RG7802, таргетированное на CEA и CD3) или фрагменты антител, миметические белки – антитела, такие как сконструированные белки с анкириновым повтором (DARPINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например, AMG103, AMG330);

о) Антитела или ингибиторы с низкой молекулярной массой, таргетированные на рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, эмактузумаб (RG7155), кабирализумаб (FPA-008), PLX3397);

р) Агенты, таргетированные на контрольные точки иммунных клеток, естественных клеток-киллеров, такие как антитела против иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR), например, лирилумаб (IPH2102/BMS-986015);

q) Агенты, таргетированные на аденозиновые рецепторы или эктонуклеазы CD39 и CD73, которые превращают АТФ в аденозин, такие как MEDI9447 (анти-CD73 антитело), PBF-509; CPI-444 (антагонист рецептора аденозина A2a).

При применении в комбинации с соединениями формул (I), (II) или (III), ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как перечисленные в пункте d), и, в особенности, те, которые таргетированы на рецептор программируемой смерти клетки 1 (PD-1 рецептор) или его лиганд PD-L1, являются предпочтительными.

Термин "химиотерапия" относится к лечению злокачественного новообразования одним или несколькими цитотоксическими антинеопластическими средствами ("цитотоксическими химиотерапевтическими средствами"). Химиотерапию часто применяют в сочетании с другими типами лечения злокачественных новообразований, такими как лучевая терапия или

хирургическое вмешательство. Термин, в особенности, относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, действие которых вызывает гибель клеток, которые делятся слишком быстро, что является одним из главных свойств большинства злокачественных клеток. При химиотерапии можно
5 применять один лекарственный препарат за прием (однокомпонентная химиотерапия) или несколько лекарственных препаратов сразу (комбинированная химиотерапия или полихимиотерапия). Химиотерапия с использованием лекарственных препаратов, которые обретают цитотоксическую активность только при воздействии света, называется фотохимиотерапией или
10 фотодинамической терапией.

Термин "цитотоксическое химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое средство" в контексте данной заявки относится к активному антинеопластическому средству, индуцирующему апоптоз или некротическую гибель клеток. При применении в комбинации с соединениями
15 формул (I), (II) или (III), термин, в особенности, относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, таким как:

а) алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, дакарбазин, темозоломид, фотемустин, тиотепа или алтретамин; в особенности,
20 циклофосфамид, кармустин, мелфалан, дакарбазин или темозоломид);

б) лекарственные препараты на основе платины (в особенности, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин);

с) антиметаболитные лекарственные препараты (например, 5-фторурацил, фолиевая кислота/лейковорин, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин или пеметрексед; в
25 особенности, 5-фторурацил, фолиевая кислота/лейковорин, капецитабин, метотрексат, гемцитабин или пеметрексед);

д) противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, актиномицин-D, блеомицин, митомицин-С или митоксантрон; в особенности, доксорубицин);
30

е) ингибиторы митоза (например, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин или эстрамустин; в особенности, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон или винкристин); или

f) ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан, дифломотекан или эломотекан; в особенности, этопозид или иринотекан).

При применении в комбинации с соединениями формул (I), (II) или (III),
5 предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами являются вышеупомянутые алкилирующие средства (в особенности, фотемустин, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, дакарбазин и их пролекарства, такие как, в особенности, темозоломид, или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности, темозоломид); ингибиторы
10 митоза (в особенности, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности, паклитаксел); лекарственные препараты на основе платины (в особенности, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); а также этопозид и гемцитабин.

Химиотерапию можно осуществлять с лечебной целью или она может быть
15 предназначена для продления жизни или смягчения симптомов.

- Комбинированный метод лечения с применением химиотерапии означает применение лекарственных препаратов вместе с другими типами лечения злокачественных новообразований, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство.

- Индукционная химиотерапия является терапией "первой линии" злокачественного новообразования химиотерапевтическим лекарственным препаратом. Этот тип химиотерапии применяют для лечебной цели.

- Закрепляющую химиотерапию осуществляют после ремиссии с целью продлить общее время жизни без признаков заболевания и улучшить общую
25 выживаемость. Лекарственный препарат, вводимый в данном случае, представляет собой тот же лекарственный препарат, с помощью которого была достигнута ремиссия.

- Усиленная химиотерапия идентична закрепляющей химиотерапии, но применяют лекарственный препарат другой, чем применяли для индукционной
30 химиотерапии.

- Комбинированная химиотерапия включает лечение пациента несколькими различными лекарственными препаратами одновременно. Лекарственные препараты различаются по механизму действия и побочным

эффектам. Самым большим преимуществом является минимизация шансов развития резистентности к какому-либо одному препарату. Также лекарственные препараты часто можно применять в более низких дозах, что снижает токсичность.

- 5 • Неoadъювантную химиотерапию осуществляют до местного лечения, такого как хирургическое вмешательство, и она предназначена для уменьшения первичной опухоли. Ее также осуществляют при злокачественных новообразованиях с высоким риском микрометастатического заболевания.
- 10 • Адъювантную химиотерапию осуществляют после местного лечения (радиотерапии или хирургического вмешательства). Ее можно применять при отсутствии достаточных доказательств наличия злокачественного новообразования, но при присутствии риска рецидива. Она также полезна для индуцирования гибели любых раковых клеток, которые распространились в другие части тела. Эти микрометастазы можно лечить адъювантной
- 15 химиотерапией и можно уменьшить частоту рецидивов, вызванных этими рассредоточенными клетками.
- Поддерживающая химиотерапия представляет собой повторное лечение низкими дозами для продления ремиссии.
- 20 • Спасательную химиотерапию или паллиативную химиотерапию осуществляют без лечебной цели, а просто, чтобы уменьшить опухолевую нагрузку и увеличить продолжительность жизни. Для этих режимов в целом ожидается лучший профиль токсичности.

25 Термин "одновременно", когда он относится к типу введения, означает в настоящей заявке то, что указанный тип введения заключается во введении (применении) двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в приблизительно одно и то же время; причем следует понимать, что одновременное введение (применение) приведет к воздействию на субъекта двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в одно и то же время. Когда введение осуществляется одновременно, указанные два или

30 большее число активных компонентов можно вводить в комбинации фиксированных доз, или в эквивалентной комбинации нефиксированных доз (например, с использованием двух или большего числа различных фармацевтических композиций, подлежащих введению одним и тем же путем

введения в приблизительно одно и то же время), или с помощью комбинации нефиксированных доз с использованием двух или большего числа различных путей введения; где указанное введение приводит к практически одновременному воздействию на субъекта двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения. Например, при применении в комбинации с химиотерапией и/или пригодной таргетной терапией, EP2/EP4 антагонисты настоящего изобретения предполагается применять "одновременно".

Термин "комбинация фиксированных доз", когда он относится к типу введения, означает в настоящей заявке то, что указанный тип введения заключается во введении одной единственной фармацевтической композиции, содержащей два или большее число активных компонентов.

Термин "раздельно", когда он относится к типу введения, означает в настоящей заявке то, что указанный тип введения заключается во введении (применении) двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в разные моменты времени; причем следует понимать, что раздельное введение (применение) приведет к фазе лечения (например, по меньшей мере 1 час, особенно по меньшей мере 6 часов, в особенности, по меньшей мере 12 часов), в которой субъект подвергается воздействию двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в одно и то же время; но раздельное введение (применение) также может привести к фазе лечения, в которой в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 часов, в особенности, по меньшей мере одного дня) субъект подвергается воздействию только одного из двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения. Раздельное введение (применение), в особенности, относится к ситуациям, в которых по меньшей мере один из активных компонентов и/или методов лечения вводят (применяют) с периодичностью, которая существенно отличается от ежедневного (такого как один раз или два раза в день) введения (применения) (например, где один активный компонент и/или метод лечения вводят (применяют), например, один раз или два раза в день, и другой вводят (применяют), например, раз в два дня, или один раз в неделю или с еще большими промежутками). Например, при применении в комбинации с радиотерапией, EP2/EP4 антагонисты настоящего изобретения предполагается применять "раздельно".

Под введением "в течение некоторого времени" в настоящей заявке подразумевается последовательное введение (применение) двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в разное время. Термин, в частности, относится к методу введения (применения), в соответствии с которым все введение (применение) одного из активных компонентов и/или методов лечения завершают до начала введения (применения) другого/других. Таким образом, можно вводить (применять) один из активных компонентов и/или методов лечения в течение нескольких месяцев перед введением (применением) другого(-их) активного(-ых) компонента(-ов) и/или метода(-ов) лечения.

Введение "в течение некоторого времени" также охватывает ситуации, в которых соединение формул (I), (II) или (III) будет применяться для лечения, которое начинается после прекращения первоначального химиотерапевтического (например, индукционной химиотерапии) и/или радиотерапевтического лечения и/или лечения посредством таргетной терапии, где необязательно указанное лечение будет осуществляться в комбинации с дополнительным/продолжающимся химиотерапевтическим и/или радиотерапевтическим лечением и/или лечением посредством таргетной терапии (например, в комбинации с закрепляющей химиотерапией, усиленной химиотерапией, адъювантной химиотерапией или поддерживающей химиотерапией; или их радиотерапевтическими эквивалентами); где такое дополнительное/продолжающееся химиотерапевтическое и/или радиотерапевтическое лечение и/или лечение посредством таргетной терапии будет осуществляться одновременно, отдельно или в течение некоторого времени в смысле "осуществления не с той же самой периодичностью".

Соединения формул (I), (II) или (III), как определено в вариантах осуществления 1) - 31), также являются полезными в способе модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формул (I), (II) или (III) [где, в особенности, указанное введение указанного эффективного количества приводит к фармакологически активной блокаде рецепторов EP2, или рецепторов EP4, или как EP2, так и EP4 рецепторов]; где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта; где, в особенности, указанное эффективное количество:

- противодействует поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов в пользу опухоль-промотирующих M2 макрофагов; и/или

- понижающе регулирует активацию, экспансию и/или эффекторную функцию иммуносупрессивных клеток, которые накапливаются в опухоли (в особенности, регуляторных Т-клеток (Tregs) и/или супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC)); и/или

- повышающе регулирует IFN- γ и/или TNF- α и/или IL-12 и/или IL-2 экспрессию в иммунных клетках, таких как естественные клетки-киллеры, Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги (что приводит к индукции апоптоза опухолевых клеток и/или сдерживанию онкогенеза); и/или

- непосредственно или косвенно противодействует подавленной активации, IL-2 отзываемости и экспансии цитотоксических Т-клеток (тем самым уменьшая местную иммуносупрессию).

Соединения формул (I), (II) или (III), как определено в вариантах осуществления 1) - 31), также являются полезными в способе уменьшения скорости роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формул (I), (II) или (III) [где, в особенности, указанное введение указанного эффективного количества приводит к фармакологически активной блокировке рецепторов EP2, или рецепторов EP4, или как EP2, так и EP4 рецепторов]; где указанное эффективное количество понижающе регулирует ангиогенез опухоли (в особенности, путем уменьшения подвижности клеток эндотелия и/или выживаемости, и/или путем уменьшения экспрессии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)); и/или, где указанное эффективное количество снижает выживаемость опухолевых клеток и/или индуцирует апоптоз опухолевых клеток (в особенности, путем ингибирования PI3K/AKT и MAPK сигнализации).

Соединения формул (I), (II) или (III), как определено в вариантах осуществления 1) - 31), также являются полезными в способе модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формул (I), (II) или (III) [где, в особенности, указанное введение указанного эффективного количества приводит к фармакологически активной блокировке рецепторов EP2, или рецепторов EP4,

или как EP2, так и EP4 рецепторов]; где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта; где указанное эффективное количество активирует цитотоксичность и продуцирование цитокинов естественных клеток-киллеров и/или цитотоксических Т-клеток.

Кроме того, любые предпочтения и (под-)варианты осуществления, указанные для соединений формул (II) или (III) (либо для самих соединений, их солей, композиций, содержащих соединения или их соли, либо для применений соединений или их солей, и т.д.), применяются с учетом соответствующих изменений к соединениям формулы (I).

Получение соединений формул (I), (II) или (III):

Соединения формул (I), (II) или (III) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области техники с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок проведения нижеследующих реакционных схем и/или реакционных стадий, можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 принимают значения согласно определению для формул (I), (II) или (III). Другие сокращения, используемые в настоящей заявке, четко определены, или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях родовые группы R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (PG). Применение защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными,

восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции перекрестного сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

Соединения формул (I), (II) или (III) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже.

Общий путь синтеза, который позволяет получить соединения формулы (I), представлен на схеме 1. Таким образом, предшественники (3) можно получить по реакциям нуклеофильного ароматического замещения между первичными аминами (1) и пиримидинами (2) (где X означает хлор, бром или йод) в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или K_2CO_3 , в растворителе, таком как изопропанол, бутанол, ДМФА или ТГФ, при КТ или при повышенных температурах. Соединения формулы (I) можно получить с помощью катализируемых металлами реакций перекрестного сочетания путем взаимодействия пиримидингалогенидных производных (3) с соединением формулы (4), например, с помощью реакций сочетания Сузуки, в которых соединения (4) представляют собой бороновые кислоты или боронатные эфиры. Типичные реакции перекрестного сочетания Сузуки можно провести в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(OAc)_2$, в растворителе, таком как этанол, ТГФ, вода или их смеси, типично при повышенных температурах. Бороновые кислоты или боронатные эфиры (4) можно получить из коммерческих источников или синтезировать методами, описанными в литературе, или методами, известными специалисту в данной области техники. Производное бороновой кислоты может быть образовано по реакции борилирования Мияура, путем перекрестного сочетания бис(пинаколато)дибора с арилгалогенидами или трифлатами в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$. Альтернативно, производное бороновой кислоты может быть образовано путем выполнения последовательности литиирование/борилирование, типично при низких температурах, используя бутиллитий или диизопропиламид лития в качестве основания, и триизопропилборат или сложный пинаколовый эфир

изопропоксидоборной кислоты, в растворителе, таком как Et₂O или ТГФ. В одном из вариантов, соединения формулы (I) можно получить по реакциям нуклеофильного ароматического замещения между первичными аминами (1) и замещенными пиридингалогенидами (5), где X означает хлор, бром или йод (схема 1).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно синтезировать по реакции соединения формулы (1) с соединением формулы (5), где X представляет собой OH, в присутствии агента сочетания, такого как гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)-фосфония (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трипирролидинофосфония (PyBOP) или гексахлорциклотрифосфазен, в присутствии основания, такого как DBU, DIPEA или TEA, в растворителе, таком как ТГФ, MeCN или ДМФА, при низких температурах или при КТ, или при повышенных температурах.

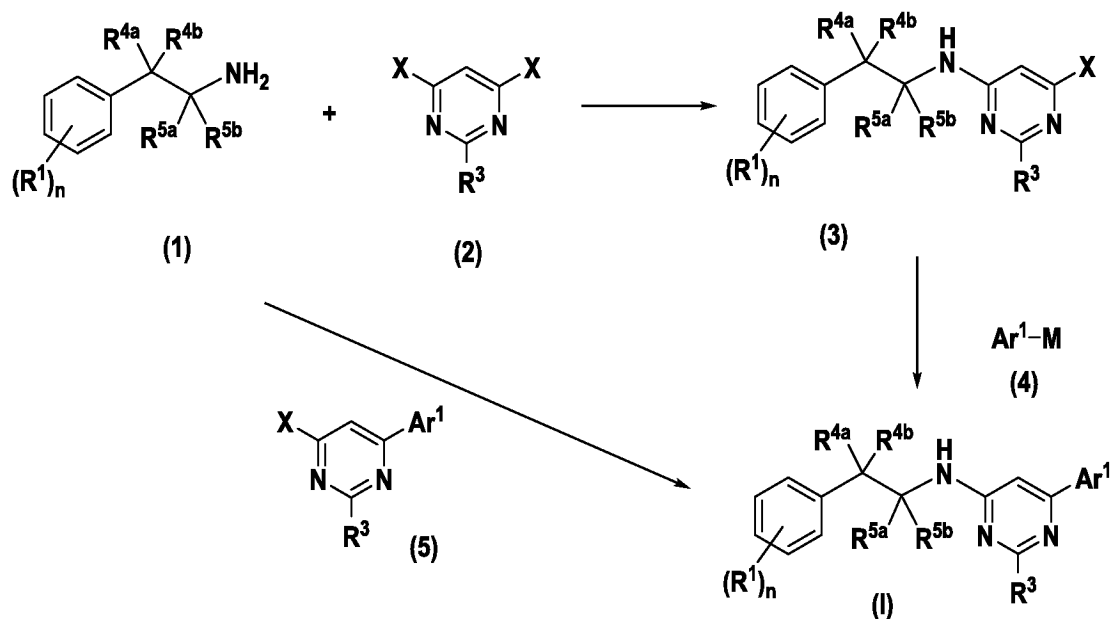


Схема 1: Общие пути получения соединений формулы (I)

Получение требуемых первичных аминов 1 описано на схеме 2. Аминоэтилированные ароматические соединения (8) можно получить с помощью реакций перекрестного сочетания Сузуки-Мияуры путем взаимодействия соответствующих ароматических электрофилов (6) (бромиды, йодиды или трифлаты) с Вос-защищенными β-аминоэтилтрифторборатами калия (7). Такие реакции перекрестного сочетания можно выполнить, используя описанные условия [Pd(dppf)Cl₂ или комбинация Pd(OAc)₂ и RuPhos в качестве каталитической системы, Cs₂CO₃ в качестве основания, в смеси толуол/H₂O, при

повышенных температурах]. Соответствующие первичные амины (1) можно получить после снятия Вос-защиты с производных (8) в кислых условиях, и затем их можно превратить в соединения формулы (I) путем выполнения последовательностей синтеза, описанных на схеме 1. В одном из вариантов, представленном на схеме 2, первичные амины (1) можно получить исходя из карбонильных предшественников (9) и нитросоединений (10) с помощью реакции Генри (бутиламин/уксусная кислота/молекулярные сита/90°C) и последующего восстановления полученных нитроалкенов (11) (алюмогидрид лития/ТГФ, или $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{ТГФ}$).

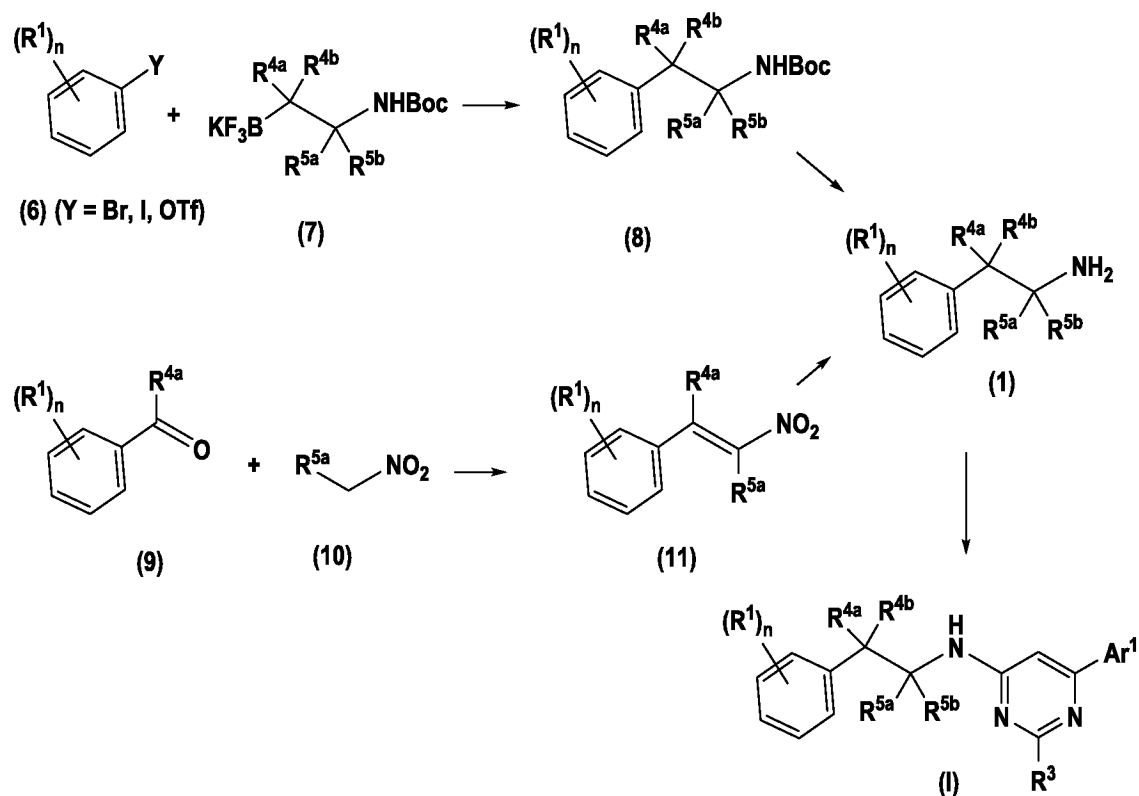


Схема 2. Получение замещенных β-аминоэтил-ароматических соединений (1)

Пиримидины формулы (5) можно получить с помощью реакций перекрестного сочетания между соединениями формулы (4), типично бороновыми кислотами или сложными эфирами, и дигалогенпиримидинами формулы (2), где X = Cl, Br или I (схема 3). Соединения формулы (5), где X = OH можно получить путем деалкилирования соединений формулы (13), где Alk типично означает Me или Et, в кислых условиях (HCl, HBr или VBBr_3). В свою очередь, (13) может быть образовано с помощью реакции перекрестного

сочетания между соединениями формулы (12), где $X = Cl, Br, I$, и соединениями формулы (4), типично бороновыми кислотами или сложными эфирами.

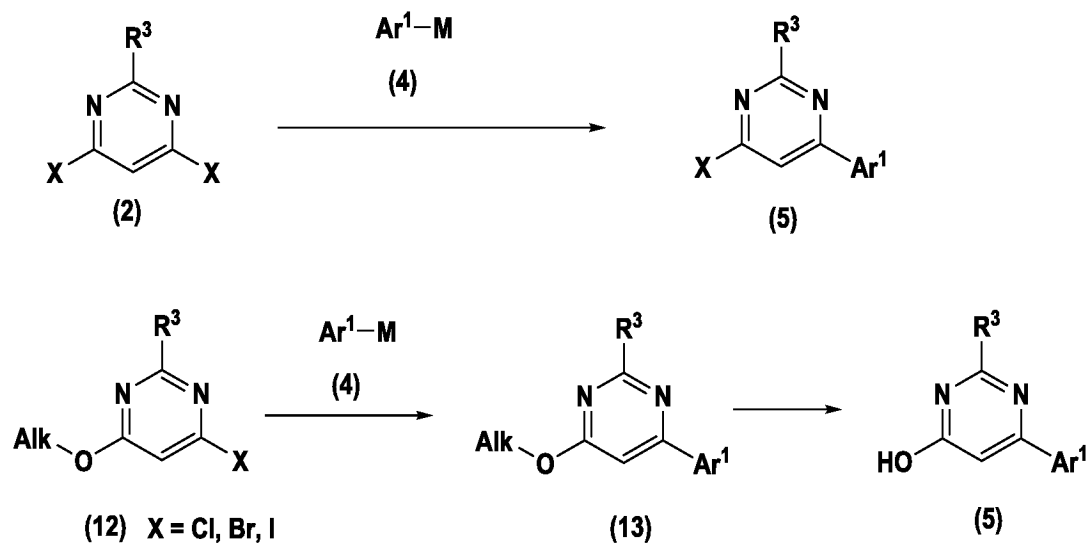


Схема 3. Получение пиримидинов (5)

- 5 Следующие примеры приведены для иллюстрации изобретения. Эти примеры являются исключительно иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Экспериментальный раздел

I. Химия

- 10 Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в высушенной в сушильном шкафу стеклянной посуде в атмосфере азота. Соединения очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или с помощью препаративной
- 15 ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовали данными, полученными при выполнении ЖХ-МС (время удержания t_R приведено в мин; молекулярная масса, полученная из масс-спектра, приведена в г/моль), используя условия, перечисленные ниже. В случаях, когда соединения настоящего изобретения наблюдаются в виде смеси конформационных изомеров,
- 20 что особенно заметно по их ЖХ-МС спектрам, приведено время удержания наиболее распространенного конформера. В некоторых случаях соединения выделяют после очистки в форме соответствующей соли аммония (*1), соответствующей соли муравьиной кислоты (*2) или гидрохлорида (*3); такие соединения соответствующим образом отмечены.

Оборудование для аналитической ЖХ-МС:

ВЭЖХ насос: Бинарный градиентный насос, Agilent G4220A или эквивалентный

Автодозатор: Gilson LH215 (с инжектором Gilson 845z) или эквивалентный

5 Колоночное отделение: Dionex TCC-3000RS или эквивалентное

Дегазатор: Dionex SRD-3200 или эквивалентный

Подпиточный насос: Dionex HPG-3200SD или эквивалентный

ДМД: Agilent G4212A или эквивалентный

10 МС детектор: Одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалентный

ИДСР: Sedere SEDEX 90 или эквивалентный

ЖХ-МС с кислотными условиями

15 **Метод А:** Колонка: Zorbax SB-aq (3.5 мкм, 4.6 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод В: Колонка: Zorbax RRHD SB-aq (1.8 мкм, 2.1 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 2.0 мин (поток: 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

20 **Метод С:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ИДСР: Acquity UPLC ELSD. Колонка ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 мкм, 2.1x50 мм от Waters, термостатированная в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: А: H₂O + 0.05% муравьиной кислоты; В: MeCN + 0.045% муравьиной кислоты. Метод: Градиент: 2% В → 98% В за 2.0 мин. Поток: 1.0 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ИДСР, и
25 МС, tR приведено в мин.

Метод Е: Колонка: Waters BEH C18 (2.5 мкм, 2.1 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 2.0 мин (поток: 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

ЖХ-МС с основными условиями

30 **Метод D:** Колонка: Waters BEH C₁₈, 3.0 x 50 мм, 2.5 мкм, Элюенты: А: вода/NH₃ [c(NH₃) = 13 ммоль/л], В: MeCN, Метод: от 5%В до 95%В за 1.2 мин, Поток 1.6 мл/мин, УФ детектирование: 214 нм

Оборудование для препаративной ВЭЖХ:

ВЭЖХ насос: Gilson 333/334, оснащенный Gilson LH215

Дегазатор: Dionex SRD-3200

Подпиточный насос: Dionex ISO-3100A

5 ДМД: Dionex DAD-3000

МС детектор: одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQ Plus,

Разделитель потока: MRA100-000

ИДСР: Polymer Laboratories PL-ELS1000

10 Препаративная ВЭЖХ с основными условиями

Колонка: Waters XBridge (10 мкм, 75 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% NH₄OH (25% водн.) [элюент В]; градиент см. **Таблица 1** (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание элюента А (х) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке.

15 Детектирование: УФ/Видим. + МС

Таблица 1

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Элюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Препаративная ВЭЖХ с кислотными условиями

20 Колонка: Waters Atlantis Т3 (10 мкм, 75 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% HCO₂H [элюент В]; градиент см. **Таблица 2** (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание элюента А (х) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке. Детектирование: УФ/Видим. + МС

Таблица 2

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Элюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Сокращения (применяемые выше или ниже):

	АсОН	уксусная кислота
	водн.	водный
	атм.	атмосфера
5	Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
	ВОР	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)- трис(диметиламино)-фосфония
	д	дни
	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
10	ДХМ	дихлорметан
	DIBAL/DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
	DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига
	DMAP	4-диметиламинопиридин
	ДМФА	диметилформамид
15	ДМСО	диметилсульфоксид
	drpf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	Et	этил
	Et ₂ O	диэтиловый эфир
20	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	Прим.	пример
	ФХ	флэш-хроматография на силикагеле
	ч	час(-ы)
25	НАТУ	гексафторфосфат 3-оксида (1-[бис(диметиламино)метиле]- 1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния
	hept	гептан(-ы)
	НОВТ	1-гидроксibenзотриазол
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
30	ВВ	высокий вакуум
	ⁱ Bu	изобутил
	ⁱ Pr	изопропил
	ЛАН	алюмогидрид лития
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия

	Лит.	литература
	Me	метил
	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол
5	мл	миллилитр
	мин	минута(-ы)
	МВ	микроволновый(-ая)
	NMP	N-метил-2-пирролидон
	ⁿ Pr	<i>n</i> -пропил
10	ОАс	ацетат
	Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
	Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
15	Ph	фенил
	PPh ₃	трифенилфосфин
	преп.	препаративный(-ая)
	PуВОР	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трипирролидинофосфония
20	рац	рацемический(-ая)
	РМ	реакционная смесь
	КТ	комнатная температура
	с	секунда(-ы)
	насыщ.	насыщенный
25	<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
	ТЕА	триэтиламин
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТСХ	тонкослойная хроматография
30	тозил	<i>n</i> -толуолсульфонил
	<i>t</i> _R	время удержания
	трифлат	трифторметансульфонат

Общие методики

Общая методика А: нитро-альдольная конденсация и дегидратация

К раствору ароматического альдегида (10 ммоль) в нитрометане (20 мл) при КТ добавляют бутиламин (0.117 мл, 1.18 ммоль), уксусную кислоту (0.116 мл, 2.04 ммоль) и 4Å молекулярные сита (100 мг). РМ перемешивают при 90°C в течение 1 ч, затем охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Органическую фазу промывают еще раз водой, затем соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика В: восстановление нитростирола с помощью NaBH₄ и BF₃·Et₂O

К раствору борогидрида натрия (251 мг, 6.51 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0°C добавляют BF₃·Et₂O (1.06 мл, 8.14 ммоль). РМ перемешивают 10 мин при 0°C, затем 15 мин при КТ. По каплям добавляют раствор нитростирола (1.36 ммоль) в ТГФ (3 мл), и РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение ночи. РМ охлаждают до 0°C и осторожно обрабатывают 2 н. HCl (8.8 мл, 17.6 ммоль). РМ нагревают в течение 1 ч при 80°C, затем охлаждают до КТ, и органический растворитель удаляют при пониженном давлении. Оставшийся водный слой экстрагируют с помощью Et₂O. Водный слой обрабатывают 10% NaOH до достижения значения pH>12 и 3 раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика С: сочетание Сузуки-Мияуры с использованием трифторборатов

В реакционный сосуд загружают арилбромид или трифлат (1.91 ммоль), *трет*-бутил N-[2-(трифторборануидил)этил]карбамат калия (555 мг, 2.1 ммоль), карбонат цезия (2489 мг, 7.64 ммоль), ацетат палладия(II) (21.5 мг, 0.0955 ммоль), RuPhos (93.8 мг, 0.191 ммоль) и толуол (15 мл) и воду (5 мл). РМ продувают аргоном, затем нагревают при 95°C в течение ночи. РМ охлаждают до КТ и фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между ДХМ и насыщенным раствором NH₄Cl. Фазы разделяют, и водный слой еще два раза

экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

5 **Общая методика D: снятие Вос-защиты (ТФУ)**

К раствору Вос-защищенного амина (1.91 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавляют ТФУ (10 мл). РМ перемешивают в течение 2 ч, позволяя температуре подняться до КТ. Затем ее концентрируют в вакууме. Остаток растворяют снова в ДХМ и упаривают в вакууме (дважды), с получением свободного амина в виде ТФУ-соли. Альтернативно, остаток после упаривания вносят в ДХМ и промывают 1 н. NaOH . Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

15 **Общая методика E: снятие Вос-защиты (HCl)**

К раствору Вос-защищенного амина (1.91 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавляют HCl (4 н. в диоксане, 10 мл). РМ перемешивают в течение 2 ч, позволяя температуре подняться до КТ. Затем ее концентрируют в вакууме с получением свободного амина в виде HCl -соли. Альтернативно, остаток после упаривания вносят в ДХМ и промывают 1 н. NaOH . Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

20 **Общая методика F: SNAr в случае 4,6-дигалогенпиримидина**

Раствор арилэтиламина (21.1 ммоль), 4,6-дихлорпиримидина (3.00 г, 20.1 ммоль) и TEA (3.08 мл, 22.2 ммоль) в 2-пропаноле (50 мл) нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 2 ч, затем дают охладиться до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и EtOAc . Слои разделяют и водный слой экстрагируют еще раз с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

30 **Общая методика G: сочетание Сузуки с использованием $\text{Pd(PPh}_3)_4$**

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (3) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (4) (0.18 ммоль) и

2М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) в этаноле (3 мл) продувают с помощью аргона, добавляют тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий (0.0075 ммоль), и реакцию можно выполнить в МВ приборе при 120°C в течение 15 - 30 мин.

- 5 Реакционную смесь фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный фильтр, промывают смесью EtOH/MeCN и ДМФА. Фильтрат очищают либо с помощью препаративной ВЭЖХ, либо с помощью ФХ. Альтернативно, его разбавляют водой, при необходимости корректируют pH и экстрагируют (3х) с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат ($MgSO_4$) и
- 10 концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика Н: сочетание Сузуки с использованием $Pd(PPh_3)_4$ с последующим сложноэфирным гидролизом

- Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (3) (0.15
- 15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (4) (0.18 ммоль) и 2М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) в EtOH (3 мл) продувают с помощью аргона, добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0.0075 ммоль), и реакцию нагревают при 90°C в течение ночи. Альтернативно, реакцию можно выполнить в МВ приборе при 120°C в течение 15 - 30 мин. Добавляют NaOH (32% раствор, 0.5 мл), и
- 20 реакцию перемешивают при КТ в течение 2 – 20 ч или при 90°C в течение 0.5 – 20 ч. РМ затем фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный фильтр, промывают EtOH и водой. Фильтрат либо непосредственно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, либо разбавляют 1 н. HCl и экстрагируют 3х с помощью EtOAc. Объединенные органические
- 25 экстракты сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика I: опосредованное фосфонием $SNAr$

- К раствору производного 6-гидроксипиримидина (5) (0.196 ммоль) в ДМФА
- 30 (2 мл) и TEA (0.109 мл, 0.784 ммоль) добавляют $PuBOP$ (163 мг, 0.313 ммоль). Желтый раствор перемешивают при КТ в течение 15 мин, затем добавляют соответствующий арилэтиламин (1) (0.245 ммоль), и РМ перемешивают при 80°C в течение ночи. РМ охлаждают до КТ и обрабатывают несколькими каплями воды и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ. Альтернативно, РМ

разбавляют с помощью EtOAc и два раза промывают солевым раствором. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

5 Альтернативно, раствор производного 6-гидроксипиримидина (5) (0.1 ммоль) в ДМФА (1 мл) обрабатывают DBU (0.15 ммоль) и BOP (0.13 ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 15 мин – 1 ч, затем добавляют соответствующий арилэтиламин (1) (0.125 ммоль), и РМ перемешивают при 80°C в течение 2 – 20 ч. РМ охлаждают до КТ и обрабатывают несколькими
10 каплями воды и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ. Или же РМ разбавляют с помощью EtOAc и два раза промывают солевым раствором. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

15 **А- Получение предшественников и промежуточных соединений**

А.1. Синтез фенэтиламинных производных формулы (1)

А.1.1. 2-(4-Бром-2-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (*E*)-4-бром-1-(2-нитровинил)-2-
20 (трифторметокси)бензол, в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.02$.

А.1.1.1. (*E*)-4-Бром-1-(2-нитровинил)-2-(трифторметокси)бензол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-бром-2-
25 (трифторметокси)бензальдегид, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.2. 2-(4-Бром-2-этоксифенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (*E*)-4-бром-2-этокси-1-(2-
30 нитровинил)бензол, в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.62$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244.18$.

A.1.2.1. (E)-4-Бром-2-этокси-1-(2-нитровинил)бензол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-бром-2-этоксibenзальдегид, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

5 **A.1.3. 2-(4-Хлор-2-фтор-6-метоксифенил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (E)-5-хлор-1-фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)бензол, в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 204.29$.

10 **A.1.3.1. (E)-5-Хлор-1-фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)бензол**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-хлор-2-фтор-6-метоксibenзальдегид, в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

15 **A.1.4. 2-(4-Бром-2-фтор-6-метоксифенил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (E)-5-бром-1-фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)бензол, в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 250.08$.

20 **A.1.4.1. (E)-5-Бром-1-фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)бензол**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-бром-2-фтор-6-метоксibenзальдегид, в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; без ионизации.

25 **A.1.5. 2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (E)-5-бром-1,3-диметокси-2-(2-нитровинил)бензол, в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 260.15$.

30 **A.1.5.1. (E)-5-бром-1,3-диметокси-2-(2-нитровинил)бензол**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-бром-2,6-диметоксibenзальдегид, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.6. 2-(4-Бром-2-пропоксифенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (*E*)- 4-бром-1-(2-нитровинил)-2-пропоксибензол, в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 257.99$.

А.1.6.1. (*E*)- 4-Бром-1-(2-нитровинил)-2-пропоксибензол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 4-бром-2-пропоксибензальдегид, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.11$ мин; без ионизации.

А.1.7. 2-(2-Этоксид-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой D, описанной выше, используя *трет*-бутил (2-этоксид-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат, в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 234.30$.

А.1.7.1. Трет-бутил (2-этоксид-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 4-бром-3-этоксидбензотрифторид, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 334.21$.

А.1.8. 2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-метиланилин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой D, описанной выше, используя *трет*-бутил (4-хлор-2-(метиламино)фенэтил)карбамат, в виде темного масла. ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 185.26$.

А.1.8.1. Трет-бутил (4-хлор-2-(метиламино)фенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя гидрохлорид N-метил 2-бром-5-хлоранилина, в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 284.56$.

А.1.9. Гидрохлорид 2-(2-метоксид-4-(метилтио)фенил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой E, описанной выше, используя *трет*-бутил (2-метоксид-4-(метилтио)фенэтил)карбамат, в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 198.18$.

А.1.9.1. Трет-бутил (2-метокси-4-(метилтио)фенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфанил)бензол, в виде белой пены. ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 298.17$.

А.1.10. 2-(4-(Дифторметокси)-2-метоксифенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (4-(дифторметокси)-2-метоксифенэтил)карбамат, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 218.22$.

А.1.10.1. Трет-бутил (4-(дифторметокси)-2-метоксифенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-4-(дифторметокси)-2-метоксибензол, в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; без ионизации.

А.1.11. 2-(2-Фтор-6-метокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой В, описанной выше, используя (*E*)-1-фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)-5-(трифторметил)бензол, в виде янтарного масла. ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 238.22$.

А.1.11.1. (*E*)-1-Фтор-3-метокси-2-(2-нитровинил)-5-(трифторметил)бензол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя 2-фтор-6-метокси-4-(трифторметил)бензальдегид, в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.11.2. 2-Фтор-6-метокси-4-(трифторметил)бензальдегид

Раствор 2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегида (1.00 г, 4.81 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ обрабатывают карбонатом цезия (1.879 г, 5.77 ммоль) и йодметаном (0.604 мл, 9.61 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2 ч. Добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои затем два раза промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-фтор-6-метокси-

4-(трифторметил)бензальдегид в виде бесцветного твердого вещества (962 мг, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.12. 2-(5-Хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 254.24$.

А.1.12.1. Трет-бутил (5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)бензол, в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.12.2. 1-Бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)бензол

15 Раствор 2-бром-4-хлор-5-(трифторметил)фенола (3.00 г, 10.40 ммоль) в безв. ДМФА (40 мл) при КТ обрабатывают карбонатом цезия (4.050 г, 12.40 ммоль) и йодметаном (1.30 мл, 20.70 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои затем два раза промывают
20 водой, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ $EtOAc = 7/3$) дает 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)бензол в виде бесцветного твердого вещества (2.748 г, 92%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.13. 2-(2-(Дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 256.22$.

А.1.13.1. Трет-бутил (2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенэтил)карбамат

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)бензол, в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.14. 2-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (3,4-дихлор-2-метилфенэтил)карбамат, в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 204.21$.

А.1.14.1. Трет-бутил (3,4-дихлор-2-метилфенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-3,4-дихлор-2-метилбензол, в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.15. 2-(4-(Дифторметил)-5-фтор-2-метоксифенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксифенэтил)карбамат, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 220.12$.

А.1.15.1. Трет-бутил (4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксифенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 1-бром-4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксибензол, в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; без ионизации.

А.1.15.2. 1-Бром-4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксибензол

К смеси 4-бром-2-фтор-5-метоксибензальдегида (1.500 г, 6.11 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляют трифторид (диэтиламино)серы (1.37 мл, 10.40 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. РМ затем обрабатывают насыщ. водн. NaHCO_3 и ДХМ. Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ $\text{EtOAc} = 1/1$) дает 1-бром-4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксибензол в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.16. 2-(4-(Дифторметил)-2-метокси-5-метилфенил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой Е, описанной выше, используя *трет*-бутил (4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенэтил)карбамат, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 216.17$.

А.1.16.1. Трет-бутил (4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенэтил)карбамат

К смеси *трет*-бутил (4-формил-2-метокси-5-метилфенэтил)карбамата (112 мг, 0.38 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляют трифторид (диэтиламино)серы (85 мкл, 0.64 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Затем добавляют дополнительное количество трифторида (диэтиламино)серы (85 мкл, 0.64 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ затем обрабатывают насыщ. водн. NaHCO_3 и ДХМ. Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ EtOAc = 1/1) дает *трет*-бутил (4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенэтил)карбамат в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.1.16.2. Трет-бутил (4-формил-2-метокси-5-метилфенэтил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой С, описанной выше, используя 4-формил-2-метокси-5-метилфенил трифторметансульфонат, в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.1.16.3. 4-Формил-2-метокси-5-метилфенил трифторметансульфонат

Раствор 4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенола (220 мг, 1.17 ммоль) и ТЕА (0.42 мл, 3.04 ммоль) в безв. ДХМ (11 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (506 мг, 1.40 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 4-формил-2-метокси-5-метилфенил трифторметансульфонат в виде бесцветного масла (155 мг). ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; без ионизации.

А.1.16.4. 4-(Дифторметил)-2-метокси-5-метилфенол

Смесь 1-(бензилокси)-4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилбензола (426 мг, 1.53 ммоль) и 10% палладия на активированном угле (42 мг) помещают в атмосферу азота, после чего осторожно добавляют метанол (30 мл). Полученную в результате суспензию помещают в вакуум, затем в атмосферу водорода (1 атм), и реакционную смесь энергично перемешивают при КТ в течение ночи.

Реакционную смесь фильтруют через набивку целита, и концентрируют при пониженном давлении с получением 4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенола в виде зеленого твердого вещества, которое дополнительно сушат под ВВ (220 мг; 76%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.79$ мин; без ионизации.

5 **А.1.16.5. 1-(Бензилокси)-4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилбензол**

К смеси 4-(бензилокси)-5-метокси-2-метилбензальдегида (740 мг, 2.89 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляют трифторид (диэтиламино)серы (0.64 мл, 4.91 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Затем добавляют дополнительное количество трифторида (диэтиламино)серы (0.30 мл, 2.34 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в течение 8 ч. РМ затем обрабатывают насыщ. водн. NaHCO_3 и ДХМ. Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ $\text{EtOAc} = 1/1$) дает 1-
15 (бензилокси)-4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилбензол в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.16.6. 4-(Бензилокси)-5-метокси-2-метилбензальдегид

К охлажденному (-78°C) раствору 1-(бензилокси)-4-бром-2-метокси-5-метилбензола (1.130 г, 3.68 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) добавляют раствор BuLi
20 (1.6 М в гексанах, 3.45 мл, 5.52 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 1 мин. Затем к ранее полученной смеси по каплям добавляют безв. ДМФА (538 мг, 7.36 ммоль) и перемешивание при -78°C продолжают в течение 30 мин. РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl и дают нагреться до КТ. Затем добавляют воду и Et_2O и слои разделяют.
25 Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ $\text{EtOAc} = 1/1$) дает 4-(бензилокси)-5-метокси-2-метилбензальдегид в виде бесцветного твердого вещества (0.816 г, 87%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.27$.

30 **А.1.16.7. 1-(Бензилокси)-4-бром-2-метокси-5-метилбензол**

Раствор 2-(бензилокси)-1-метокси-4-метилбензола (1.025 г, 4.49 ммоль) в безв. MeCN (20 мл) обрабатывают порциями N-бромсукцинимидом (879 мг, 4.94 ммоль). РМ дополнительно перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют насыщ. водн. NaHCO_3 и ДХМ и слои разделяют. Органический слой

дополнительно промывают насыщ. водн. NaHCO_3 , сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 1-(бензилокси)-4-бром-2-метокси-5-метилбензол в виде бледно-желтого твердого вещества (1.35 г, 98%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307.02$.

А.1.16.8. 2-(Бензилокси)-1-метокси-4-метилбензол

К раствору 2-метокси-5-метилфенола (1.00 г, 7.09 ммоль) в безв. MeCN (22 мл) при КТ последовательно добавляют бензилбромид (0.92 мл, 7.80 ммоль), карбонат калия (2.00 г, 14.20 ммоль) и йодид калия (119 мг, 0.70 ммоль). РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ, фильтруют и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(бензилокси)-1-метокси-4-метилбензол в виде бесцветного твердого вещества (1.65 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229.28$.

А.2. Синтез пиримидингалогенидных производных формулы (3)

А.2.1. 6-Хлор-N-(4-метилфенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(*n*-толил)этиламин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248.18$.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.1. выше, следующие пиримидин-галогенидные производные синтезируют, исходя из соответствующих коммерчески доступных фенэтиламинов или фенэтиламинов А.1.1. – А.1.9. и 4,6-дихлорпиримидина или 4,6-дийодпиримидина (см. таблицу 3).

Таблица 3: Пиримидингалогенидные производные А.2.2. – А.2.11.

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
А.2.2.	N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	0.84 (А)	403.95
А.2.3.	6-хлор-N-(3,4-диметилфенэтил)пиримидин-4-амин	1.00 (В)	262.30
А.2.4.	N-(4-бром-2-фторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	0.93 (В)	423.87
А.2.5.	6-хлор-N-(4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин	0.91 (А)	302.08

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
А.2.6.	N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	0.95 (В)	440.99
А.2.7.	N-(4-бром-2-метоксифенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	0.97 (В)	433.81
А.2.8.	N-(4-бром-2-этоксифенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	1.01 (В)	448.06
А.2.9.	N-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин	1.00 (В)	463.92
А.2.10.	6-хлор-N-(2-метокси-4-(метилтио)фенэтил)пиримидин-4-амин	0.99 (В)	310.14
А.2.11.	6-хлор-N-(2-метокси-4,5-диметилфенэтил)пиримидин-4-амин	1.02 (В)	292.15

А.2.12. 6-Хлор-N-(2-этокси-4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин

Следуя общей методике F, используя 4,6-дихлорпиримидин и 2-(2-этокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (А.1.7.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 346.09$.

А.2.13. 6-Хлор-N-(2,6-дифтор-4-метоксифенэтил)пиримидин-4-амин

Следуя общей методике F, используя 4,6-дихлорпиримидин и 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 300.15$.

А.2.14. 6-Хлор-N-(2-метокси-4,6-диметилфенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-метокси-4,6-диметилфенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 292.25$.

А.2.15. 6-Хлор-N-(2-метокси-5-(метилтио)фенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-метокси-5-(метилтио)фенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 310.14$.

А.2.16. 6-Хлор-N-(4-(дифторметокси)-2-метоксифенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(4-(дифторметокси)-2-метоксифенил)этан-1-амин (А.1.10.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 330.10$.

А.2.17. 6-Хлор-N-(2-метокси-4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 332.14$.

А.2.18. 6-Хлор-N-(2-фтор-6-метокси-4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-фтор-6-метокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (А.1.11.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 350.05$.

А.2.19. 6-Хлор-N-(5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(5-хлор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (А.1.12.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 366.09$.

А.2.20. 6-Хлор-N-(2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (А.1.13.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 368.07$.

А.2.21. 6-Хлор-N-(3,4-дихлор-2-метилфенэтил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(3,4-дихлор-2-метилфенил)этан-1-

амин (А.1.14.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 316.06$.

А.2.22. 6-Хлор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)пиримидин-4-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-фтор-6-метоксифенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 282.23$.

А.2.23. 6-Хлор-N-(4,5-дифтор-2-метоксибензил)пиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 300.16$.

А.2.24. 6-Хлор-N-(2-метокси-4-(трифторметокси)бензил)пиримидин-4-амин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 348.07$.

20 **А.2.25. 6-Хлор-N-(4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксибензил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(4-(дифторметил)-5-фтор-2-метоксифенил)этан-1-амин (А.1.15.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 332.13$.

25 **А.2.26. 6-Хлор-N-(4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилбензил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой F, описанной выше, используя 2-(4-(дифторметил)-2-метокси-5-метилфенил)этан-1-амин (А.1.16.) и 4,6-дихлорпиримидин, в виде бежевого
30 твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 328.13$. А.3.

Синтез производных бороновой кислоты формулы (4)

А.3.1. 3-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору диизопропиламида лития (2.0 М в смеси
 5 ТГФ/гептан/этилбензол, 9.84 мл, 39.4 ммоль) в ТГФ (74 мл) при -78°C по каплям
 добавляют раствор 3-фтор-2-тиофенкарбоновой кислоты (2.00 г, 13.1 ммоль) в
 ТГФ (37 мл). РМ перемешивают в течение 10 мин при -78°C , затем по каплям
 добавляют раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4.1
 мл, 19.7 ммоль) в ТГФ (37 мл), РМ перемешивают в течение 20 мин при -78°C ,
 10 затем ей дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. К РМ при 0°C
 добавляют 1 н. HCl (105 мл, 105 ммоль), и ее перемешивают в течение 5 мин.
 Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические
 слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 и концентрируют досуха.
 Сырой продукт очищают с помощью ФХ (ДХМ/MeOH, от 1:0 до 9:1) с
 15 получением указанного в заголовке соединения в виде зелено-желтого твердого
 вещества (2.64 г, 74%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.46$ мин; без ионизации.

А.3.2. Метил 3-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом
 20 А.3.1., используя метил 3-этилтиофен-2-карбоксилат; ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин;
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.27$.

А.3.3. 3-Этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом
 25 А.3.1., используя 3-этокситиофен-2-карбоновую кислоту. ЖХ-МС А: $t_R = 0.48$
 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217.07$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного
 пинаколового эфира на ЖХ-МС колонке).

А.3.4. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
 30 описанной для А.3.1., исходя из 3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты.
 ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; без ионизации.

А3.4.1. 3-(Трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору 3-(трифторметил)тиофена (0.4 мл, 3.68 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор бутиллития (1.38 М в гексане, 2.93 мл, 4.05 ммоль), и РМ перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь
 5 затем выливают на избыток свежедробленного сухого льда - углекислого газа. Как только температура РМ обратно станет равной КТ, добавляют 1 н. HCl до достижения значения $\text{pH} < 3$ и смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме с получением
 10 указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0.72 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; без ионизации.

А.3.5. 5-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-тетразол

В пробирку для МВ прибора загружают 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (500 мг, 1.83 ммоль),
 15 азидотрибутилолово(IV) (0.768 мл, 2.75 ммоль) и сухой толуол (4 мл), ее укупоривают и нагревают при 180°C в течение 1 ч при МВ облучении. Смесь охлаждают до КТ, обрабатывают 0.1 н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток
 20 очищают с помощью ФХ (гептан:EtOAc, от 100:0 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (135 мг, 23%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.87$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.14$.

А.3.5.1. 2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

Раствор 2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1.50 г, 6.12 ммоль), K_2CO_3 (1.69 г, 12.2 ммоль) в ДМФА (4 мл)
 25 и йодэтаноле (0.596 мл, 7.34 ммоль) нагревают при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до КТ, распределяют между ДХМ и 1 н. NaHCO_3 . Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Это приводит к
 30 получению указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (1.31 г, 78%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 315.10$.

А.3.6. 2-(Дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

К раствору 4-бром-2-(дифторметокси)бензойной кислоты (1.00 г, 3.56 ммоль) в ДМФА (20 мл) при КТ добавляют бис(пинаколато)дибор (1.355 г, 5.34 ммоль), KOAc (1.047 г, 10.7 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладий(II) (208 мг, 0.285 ммоль). РМ перемешивают при 100°C в течение 17 ч, затем охлаждают до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой экстрагируют (x2) с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (846 мг, 76%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.37$ мин; $[M+H]^+ = 313.11$.

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.6. выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты, исходя из соответствующих коммерчески доступных галогенидов (см. таблицу 4).

Таблица 4: Производные бороновой кислоты А.3.7. – А.3.11.

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
А.3.7.	2-Циклобутоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.91 (А)	319.11
А.3.8.	1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-он	0.77 (А)	275.27
А.3.9.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-ол	0.85 (А)	288.17
А.3.10.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4-]оксадиазол-3-ол	0.82 (В)	290.10
А.3.11.	Метил 2-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат	0.96 (А)	309.18

А.3.12. 2-Фтор-6-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты. ЖХ-МС D: $t_R = 0.48$ мин; $[M-H]^+ = 307.11$.

А.3.12.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропилбензойная кислота

К раствору 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (5.00 г, 21.1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляют в течение 30 мин бромид *n*-пропилмагния (2М в ТГФ, 21.6 мл, 43.2 ммоль). Температуру РМ дают достичь КТ и перемешивают в течение 17 ч, затем гасят осторожно при 0°C с помощью MeOH (10 мл). После перемешивания в течение 5 мин, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между EtOAc и 2 н. HCl. Водную фазу повторно экстрагируют с помощью EtOAc (2х). Объединенные орг. фазы промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4.45 г, 81%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.3.13. 3-(2-Этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 333.06$.

А.3.13.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

Раствор 4-бром-2-этоксифенил-N'-гидроксибензимидамида (1.395 г, 5.38 ммоль), 1,1'-карбонилдиимидазола (1.31 г, 8.08 ммоль) и DBU (1.23 мл, 8.08 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивают при 90 °C в течение 4 ч 30 мин. После того, как смесь охладится до КТ, продукт выпадает в осадок после добавления 1М HCl. Диоксан частично упаривают с помощью потока N₂, и затем твердое вещество отфильтровывают в вакууме, промывая водой. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.375 г, 90%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин, $[M+MeCN]^+ = 325.89$.

А.3.13.2. 4-Бром-2-этоксифенил-N'-гидроксибензимидамид

Суспензию 4-бром-2-этоксифенилнитрила (1.50 г, 6.5 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (913 мг, 13 ммоль) и NaHCO₃ (1.365 г, 16.3 ммоль) в воде (1.32 мл) и EtOH (26.6 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90 °C в течение 3 ч. После того, как смесь охладится до КТ, продукт выпадает в осадок из РМ после добавления воды. Твердое вещество отфильтровывают, промывая водой и некоторым количеством Et₂O. Таким образом получают первую порцию чистого указанного в заголовке соединения (947 мг) в виде белого твердого вещества.

Фильтрат экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой затем два раза промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (hept/EtOAc, 1:1) с получением еще одной порции чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (448 мг), и ее объединяют с первой партией, полученной при осадении. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.395 г, 83%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.53$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.03$.

А.3.14. 3-(2-Этоксифенокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропановая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенокси)пропановой кислоты. ЖХ-МС D: $t_R = 0.45$ мин; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 335.18$.

А.3.14.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенокси)пропановая кислота

В пробирку для МВ прибора загружают 4-бром-2-этоксифенол (1300 мг, 5.98 ммоль), H_2O (5 мл), 32% NaOH (1.332 мл, 14.38 ммоль) и 3-хлорпропионовую кислоту (674 мг, 6.08 ммоль). Ее укупоривают и облучают при 120°C в течение 40 мин. РМ разбавляют в воде и pH снижают до pH9 с помощью 2 н. HCl, затем два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Основной водный слой затем подкисляют до pH2 и два раза экстрагируют с помощью EtOAc, объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0.448 г, 56%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.10$.

А.3.15. Метил (E)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.1., исходя из метил (E)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилата. ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.14$.

А.3.15.1. Метил (E)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилат

Суспензию 3-этокситиофен-2-карбальдегида (2.90 г, 18.6 ммоль), метилбромацетата (3.07 мл, 33.4 ммоль) и трифенилфосфина (7.305 г, 27.8 ммоль) в водн. насыщенном NaHCO_3 (100 мл) перемешивают при КТ в течение 5 ч. Добавляют ТГФ (30 мл), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Затем ее два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои

сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Непт/ EtOAc , 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла (2.9 г, 100%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 198.26$.

5 **А.3.16. 3-(3-Этоксифен-2-ил)пропановая кислота**

К раствору метил (*E*)-3-(3-этоксифен-2-ил)пропановой кислоты [А.3.15.] (250 мг, 0.786 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют 5% влажный Pd/C (50 мг). Затем сосуд инертизируют с помощью N_2 и продувают H_2 . Смесь помещают в автоклав и ее перемешивают в течение ночи при КТ под давлением H_2 4 бара, затем в течение 1 д при 50°C под давлением H_2 4 бара. После фильтрования на фильтре ватмана, добавляют 10% NaOH (1.18 мл, 11.8 ммоль), и РМ перемешивают в течение 1 ч при КТ. Затем ее обрабатывают 2 н. HCl до достижения значения $\text{pH} < 1$ и два раза экстрагируют с помощью EtOAc . Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого масла (287 мг, 74%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.09$.

15 **А.3.17. 3-(3-Метоксифен-2-ил)оксетан-3-ол**

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.1., исходя из 3-(3-метоксифен-2-ил)оксетан-3-ола. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 295.12$.

25 **А.3.17.1. 3-(3-Метоксифен-2-ил)оксетан-3-ол**

К перемешиваемому раствору 3-метоксифенола (1.00 г, 8.58 ммоль) и N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамина (1.55 мл, 10.3 ммоль) в Et_2O (30 мл) при 0°C по каплям добавляют бутиллитий (1.6 М в гексане, 6.4 мл, 10.3 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 3-оксетанон (0.761 мл, 12.9 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 35 мин, затем разбавляют водой, водный слой три раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/ EtOAc , 8:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1.123 г, 70%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.53$ мин; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 169.04$.

А.3.18. Метил 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетат

Суспензию метил 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетата (815 мг, 4.07 ммоль), бис(пинаколато)дибора (633 мг, 2.44 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (28.9 мг, 0.0437 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридила (26.8 мг, 0.0999 ммоль) в ТГФ (19.3 мл) дегазируют потоком азота в течение 15 мин и затем перемешивают при 80°C в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc, 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое кристаллизуется при стоянии. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 327.14$.

А.3.18.1. Метил 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетат

К раствору 2-диазо-1-(3-этокситиофен-2-ил)этан-1-она (2025 мг, 10.3 ммоль) и TEA (4.31 мл, 31 ммоль) в MeOH (52.7 мл) порциями добавляют бензоат серебра (1800 мг, 7.78 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч. Затем ее разбавляют с помощью EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат два раза промывают насыщ. водн. $NaHCO_3$ и один раз солевым раствором. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc, 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (817 мг, 40%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин, $[M+H]^+ = 201.14$.

А.3.18.2. 2-Диазо-1-(3-этокситиофен-2-ил)этан-1-он

Раствор 3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (2500 мг, 14.1 ммоль) в ДХМ (120 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.56 мл, 21.1 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение ночи, затем ее концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeCN (80 мл). По каплям добавляют TEA (2.2 мл, 15.8 ммоль) и раствор охлаждают до 0°C. По каплям добавляют (триметилсилил)дiazометан (2М раствор, 15 мл, 30 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 2 д. Затем ее осторожно гасят путем добавления по каплям $AsOH$, до тех пор, пока больше не будет наблюдаться выделение пузырьков. РМ затем концентрируют и остаток распределяют между EtOAc и водой. Органический слой затем промывают насыщ. водн. $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc, 8:2) с получением указанного в заголовке соединения в

виде интенсивно-желтого твердого вещества (2.028 г, 73%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин, $[M+H]^+ = 197.15$.

А.3.19. Этил 2-((2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-2-оксоацетат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из этил 2-((4-бром-2-этоксифенил)амино)-2-оксоацетата. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 364.21$.

А.3.19.1. Этил 2-((4-бром-2-этоксифенил)амино)-2-оксоацетат

К раствору 4-бром-2-этоксанилина (1.10 г, 4.84 ммоль) в ДХМ (35 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.748 мл, 5.32 ммоль). РМ охлаждают до 0°C и по каплям добавляют этилоксалилхлорид (0.61 мл, 5.32 ммоль). РМ перемешивают в течение 30 мин при 0°C , затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 30 мин. РМ распределяют между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . Два слоя разделяют и органические слои промывают водой, соевым раствором затем сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1.52 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+\text{MeCN}]^+ = 316.04$.

А.3.20. 2-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)этан-1-ол

К раствору сложного пинаколового эфира 4-гидрокси-3-метоксифенилбороновой кислоты (100 мг, 0.4 ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляют карбонат цезия (456 мг, 1.4 ммоль) и 2-йодэтанол (0.0563 мл, 0.72 ммоль). РМ затем перемешивают при 100°C в течение 4 ч. РМ охлаждают до КТ и добавляют 2-йодэтанол (0.0281 мл, 0.36 ммоль). РМ нагревают до 100°C и перемешивают в течение 1 ч, затем охлаждают до КТ, разбавляют с помощью EtOAc и промывают водой (3х). Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью кислотной преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (23 мг, 20%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 295.25$.

А.3.21. 3-Этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В пробирку для МВ прибора загружают 3-этокситиофен-2-сульфонамид (308 мг, 1.49 ммоль), бис(пинаколато)дибор (578 мг, 2.23 ммоль), димер (1,5-

циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (49.3 мг, 0.0743 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил (32.6 мг, 0.119 ммоль) в циклогексане (12 мл), ее закрывают колпачком и РМ перемешивают при 120°C в течение 30 мин при МВ облучении. РМ концентрируют и очищают с помощью ФХ (ДХМ/(MeOH/NH₃, 98:2), от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде 5 оранжевого твердого вещества (670 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.47$ мин; $[M+H]^+ = 252.26$ (значение массы от бороновой кислоты, образовавшейся в результате расщепления сложного пинакового эфира во время анализа ЖХ-МС).

10 А.3.21.1. 3-Этокситиофен-2-сульфонамид

К раствору 3-фтортиофен-2-сульфонамида (607 мг, 3.35 ммоль) в ДМФА (3 мл) при КТ добавляют EtOH (2 мл, 34.3 ммоль), после чего NaN (241 мг, 10 ммоль). РМ перемешивают в течение ночи при 90°C. Ее охлаждают до КТ, добавляют NaN (241 мг, 10 ммоль) и EtOH (1 мл), и РМ перемешивают при 90°C 15 в течение 4 ч. Ее охлаждают до КТ, гасят водой и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат на безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан/EtOAc, от 100:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого 20 твердого вещества (308 мг, 44%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 208.28$.

А.3.22. Метил 2-(2-гидроксиэтоксид)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из метил 4-бром-2-(2-гидроксиэтоксид)бензоата. 25 ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 323.26$.

А.3.22.1. Метил 4-бром-2-(2-гидроксиэтоксид)бензоат

К раствору метил 4-бром-2-гидроксибензоата (500 мг, 2.1 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C порциями добавляют NaN (101 мг, 4.2 ммоль). РМ перемешивают в течение нескольких минут при 0°C, затем добавляют 2-бромэтанол (0.235 мл, 3.15 ммоль), и РМ перемешивают при 90°C в течение 2 ч 45 мин, затем 30 охлаждают до КТ. К РМ добавляют воду и ее два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан/EtOAc, от 1:0 до 6:4) с получением указанного

в заголовке соединения в виде бесцветного масла (358 мг, 62%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 275.14$.

А.3.23. 7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-5Н-тиено[3,2-е][1,4]диоксепин-5-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.21., исходя из 2,3-дигидро-5Н-тиено[3,2-е][1,4]диоксепин-5-она. ЖХ-МС В: $t_R = 0.51$ мин; $[M+H]^+ = 215.41$ (значение массы от бороновой кислоты, образовавшейся в результате расщепления сложного пинаколового эфира во время анализа ЖХ-МС).

А.3.23.1. 2,3-Дигидро-5Н-тиено[3,2-е][1,4]диоксепин-5-он

В пробирку для МВ прибора загружают K_2CO_3 (623 мг, 4.5 ммоль), метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилат (250 мг, 1.5 ммоль) и ДМФА (5 мл). РМ перемешивают в течение нескольких минут, затем добавляют 2-бромэтанол (0.146 мл, 1.95 ммоль), пробирку закрывают колпачком и нагревают при $100^\circ C$ в течение 2 ч при МВ облучении. Добавляют 2-бромэтанол (0.0319 мл, 0.45 ммоль), и РМ перемешивают при $90^\circ C$ в течение ночи при данном температурном режиме. После того, как смесь охладится до КТ, добавляют воду и РМ три раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (338 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 170.94$.

А.3.24. Метил 4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.21., исходя из метил 4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоксилата. ЖХ-МС В: $t_R = 0.75$ мин; без ионизации.

А.3.24.1. Метил 4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоксилат

К раствору метил 4-хлор-3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (528 мг, 2.74 ммоль) в ДМФА (27 мл) при КТ добавляют карбонат калия (792 мг, 5.62 ммоль). РМ перемешивают в течение 15 мин при $60^\circ C$, затем добавляют йодэтан (0.267 мл, 3.29 ммоль), и РМ перемешивают при $60^\circ C$ в течение 1 ч 30 мин, охлаждают до КТ, и распределяют между EtOAc и водой. Органический слой промывают еще раз водой, затем соевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и

упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (570 мг, 94%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 221.03$.

А.3.25. 3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 3-(4-бромфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+MeCN]^+ = 330.12$.

А.3.26. 3-(2-Этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 333.18$.

А.3.26.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

15 Раствор (Z)-4-бром-2-этоксифенил-N'-гидроксибензимидамида (1.25 г, 4.82 ммоль), 1,1'-карбонилдимидазола (1.17 г, 7.24 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1.1 мл, 7.24 ммоль) в диоксане (18 мл) перемешивают при 90°C в течение 90 мин. После того, как смесь охладится до КТ, продукт выпадает в осадок после добавления 1М НСl. Диоксан частично упаривают с помощью потока N₂ и затем твердое вещество отфильтровывают в вакууме, промывая водой. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.096 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.53$ мин, без ионизации; ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 12.22-12.56 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.2 Гц, 1 H), 7.45 (d, J = 1.7 Гц, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 4.14-4.25 (m, 2 H), 1.33-1.39 (m, 3 H).

А.3.26.2. (Z)-4-Бром-2-этоксифенил-N'-гидроксибензимидамид

25 Суспензию 4-бром-2-этоксифенилнитрила (1.50 г, 6.5 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (913 мг, 13 ммоль) и NaHCO₃ (1.365 г, 16.3 ммоль) в воде (1.32 мл) и EtOH (26.6 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90°C в течение 6 ч. После того, как смесь охладится до КТ, продукт выпадает в осадок из РМ после добавления воды. Твердое вещество отфильтровывают в высоком вакууме, промывая водой и некоторым количеством Et₂O. Таким образом получают первую порцию чистого указанного в заголовке соединения (947 мг) в виде белого твердого вещества. Фильтрат экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой затем два раза промывают солевым раствором, сушат над

MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (hept/EtOAc, 1:1) с получением еще одной порции чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (448 мг), и ее объединяют с первой партией, полученной при осаждении. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.395 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.53$ мин, $[M+H]^+ = 259.12$.

А.3.27. 1-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 7-бром-1-метил-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она. ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 289.18$.

А.3.28. Этил 2-(2-этоксифенил)-2-оксоацетат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-оксоацетата. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 349.19$.

А.3.28.1. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-оксоацетат

К раствору 2-(4-бром-2-гидроксифенил)-2-оксоуксусной кислоты (1.00 г, 3.88 ммоль) и K₂CO₃ (1.605 г) в ДМФА (10 мл) добавляют йодэтан (0.799 мл, 9.69 ммоль), и РМ перемешивают при 50°C в течение 2 д. Добавляют K₂CO₃ (1.605 г, 11.6 ммоль) и йодэтан (0.799 мл, 9.69 ммоль), и РМ перемешивают при 60°C в течение 20 ч. РМ фильтруют, промывают с помощью ДХМ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0.921 г, 79%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 303.03$.

А.3.29. Метил (2-этоксифенил)-2-оксоацетат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из метил (4-бром-2-этоксифенил)глицината. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 336.28$.

А.3.29.1. Метил (4-бром-2-этоксифенил)глицинат

К раствору 4-бром-2-этоксанилина (0.60 г, 2.64 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляют DiPEA (0.673 мл, 3.96 ммоль), после чего метилбромацетат (0.275 мл,

2.9 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч в микроволновом приборе. ДМФА упаривают в высоком вакууме и остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями Непт/EtOAc, от 1:0 до 17:3, с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-красного масла (0.71 г, 94%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 288.08$.

А.3.30. 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору метил 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата (650 мг, 1.85 ммоль) в MeOH (12 мл), ТГФ (4 мл) и H₂O (4 мл) при КТ добавляют 10% NaOH (3.71 мл, 9.26 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение ночи. Растворители удаляют в вакууме. Основной водный слой подкисляют до pH=3-4, используя 1 н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества, хорошо высушенного под ВВ (365 мг, 69%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.44$ мин; $[M+H]^+ = 203.3$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХ-МС колонке).

А.3.30.1. Метил 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.18., исходя из метил 3-метокситиофен-2-карбоксилата. ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 216.99$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХ-МС колонке).

А.3.31. 2-Этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

Этил 2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (960 мг, 2.38 ммоль) растворяют в смеси MeOH/ТГФ (1:1) (10 мл). Затем добавляют 10% NaOH (4.77 мл, 11.9 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь обрабатывают 2 н. HCl (~10 мл) до достижения кислого значения pH (<2) и экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную в результате органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0.735 г, 81%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 311.26$.

А.3.31.1. Этил 2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоата. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 339.26$.

А.3.31.2. Этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоат

К раствору 4-бром-3-фтор-2-гидроксibenзойной кислоты (750 мг, 3.1 ммоль) и K_2CO_3 (1070 мг, 7.74 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляют этилйодид (0.508 мл, 6.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 д при КТ, затем ее распределяют между ДХМ и солевым раствором. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику промывают солевым раствором, затем сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 291.01$.

А.3.32. 2-(Метиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид

2-(Метиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (300 мг, 1.08 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл), добавляют ТЕА (0.452 мл, 3.25 экв.) и НАТУ (535 мг, 1.41 ммоль) с последующим добавлением, после 2 мин перемешивания, аммиака (0.5 М в диоксане, 2.6 мл, 1.3 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем обрабатывают 1 мл 25% аммиака и экстрагируют с помощью ДХМ. Органический слой промывают солевым раствором, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (165 мг, 55%). ЖХ-МС Е: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 277.25$.

А.3.33. 2-(Этиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.32., исходя из 2-(этиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты. ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 291.25$.

А.3.33.1. 2-(Этиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 4-бром-2-(этиламино)бензойной кислоты. ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 292.18$.

А.3.34. N-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)формамид

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из N-(4-бром-2-этоксифенил)формамида. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 292.23$.

А.3.34.1. N-(4-Бром-2-этоксифенил)формамид

Смесь 4-бром-2-этоксанилина (1283 мг, 5.64 ммоль), этилформиата (18.5 мл, 226 ммоль) и ТЕА (3.14 мл, 22.6 ммоль) перемешивают в запаянной трубке при 85°C в течение 5 дней. РМ концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (EtOAc:Hept, от 0:1 до 4:6) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (788 мг, 57%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 285.06$.

А.3.35. 2-Бутоксифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 4-бром-2-бутоксифторбензойной кислоты. ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 339.21$.

А.3.35.1. 4-Бром-2-бутоксифторбензойная кислота

Метил 4-бром-2-бутоксифторбензоат (1246 мг, 3.94 ммоль) растворяют в EtOH (15 мл). Добавляют 32% NaOH (1.82 мл, 19.7 ммоль), и РМ нагревают до 60°C в течение 1 ч. Ее охлаждают до КТ и разбавляют с помощью EtOAc. Добавляют 2 н. HCl (~10 мл) до достижения кислого значения pH (<2). Водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную в результате органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1.15 г, 99%). ЖХ-МС D: $t_R = 0.52$ мин; $[M-H]^+ = 290.89$.

А.3.35.2. Метил 4-бром-2-бутоксифторбензоат

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-гидроксibenzoата (1.00 г, 4.02 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2.62 г, 8.03 ммоль), после чего 1-йодбутан

(0.685 мл, 6.02 ммоль). РМ перемешивают при 120°C в течение 2 ч в микроволновом приборе. РМ концентрируют при пониженном давлении, остаток распределяют между ДХМ и водой. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат (MgSO₄) и концентрируют при 5 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 19:1) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (1.24 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 306.84$.

А.3.36. Метил 3-(3-этоксифен-2-ил)пропаноат

10 В пробирку для МВ прибора в атмосфере аргона загружают метил 3-(3-этокситиофен-2-ил)пропаноат (593 мг, 2.77 ммоль), бис(пинаколато)дибор (574 мг, 2.22 ммоль), димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (91.8 мг, 0.138 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил (59.5 мг, 0.222 ммоль) в циклогексане (20 мл). Пробирку продувают с помощью аргона, укупоривают и 15 нагревают при 130°C в течение 15 мин в МВ приборе. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (Hept/ДХМ, от 1:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла (2.178 г, 77%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 341.12$.

А.3.36.1. Метил 3-(3-этокситиофен-2-ил)пропаноат

20 К раствору метил (*E/Z*)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилата (1818 мг, 8.31 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют 10% влажный Pd/C (300 мг). Затем сосуд инертизируют с помощью N₂ и продувают H₂. Смесь нагревают при 50°C в течение ночи под давлением H₂ 5 бар. К смеси добавляют 10% влажный Pd/C (300 мг) и ее дополнительно нагревают при 50°C под давлением H₂ 6 бар в 25 течение 4 дней. Смесь фильтруют на фильтре ватмана 0.45 мкм, промывая MeOH, и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.78 г, 100%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 215.36$.

А.3.36.2. Метил (*E/Z*)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилат

30 Суспензию 3-этокситиофен-2-карбальдегида (2.90 г, 18.6 ммоль), метилбромацетата (3.07 мл, 33.4 ммоль) и трифенилфосфина (7.305 г, 27.8 ммоль) в водн. насыщенном NaHCO₃ (100 мл) перемешивают при КТ в течение 5 ч. Добавляют ТГФ (30 мл), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Затем ее два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои

сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла (3.10 г, 79%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.25$.

5 **А.3.37. 3-Этоксид-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклобут-3-ен-1,2-дион**

3-Этоксид-4-(трибутилстаннил)циклобут-3-ен-1,2-дион (335 мг, 0.807 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 4-йодфенилбороновой кислоты (298 мг, 0.904 ммоль) растворяют в ДМФА (4 мл) при барботировании N_2 в течение 5 мин. Добавляют *транс*-бензил(хлор)бис(трифенилфосфин)палладий(II) (36.7 мг, 0.0484 ммоль) и CuI (15.4 мг, 0.0807 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 3 ч., затем фильтруют через микростеклянный фильтр, концентрируют в вакууме и очищают с помощью ФХ (Hept.:EtOAc, от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (127 мг, 48%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 370.07$.

15 **А.3.38. 2-(2-Пропоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота**

К раствору пропил 2-(2-пропоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (308 мг, 0.85 ммоль) в EtOH (9 мл) добавляют NaOH (10% водн. раствор, 3.4 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. EtOH удаляют в вакууме. Значение pH полученного в результате основного водного слоя доводят до pH=3-4, используя 1 н. HCl, и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0.238 г, 87%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.08$.

25 **А.3.38.1. Пропил 2-(2-пропоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из пропил 2-(4-бром-2-пропоксифенил)ацетата. ЖХ-МС А: $t_R = 1.04$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.12$.

30 **А.3.38.2. Пропил 2-(4-бром-2-пропоксифенил)ацетат**

К раствору 4-бром-2-гидроксифенилуксусной кислоты (1.50 г, 6.37 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляют 1-йодпропан (1.38 мл, 14 ммоль, 2.2 экв.) и Cs_2CO_3

(6.23 г, 19.1 ммоль). РМ перемешивают при 100°C в течение ночи, затем охлаждают до КТ. Добавляют воду, и ДМФА удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Водный слой повторно экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.775 г, 39%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 315.07$.

А.3.39. 2-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилуксусная кислота

Следуя синтезу А.3.38. с использованием этил 2-(2-этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилацетата, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 307.25$.

А.3.39.1. Этил 2-(2-этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилацетат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетата ЖХ-МС А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 287.04$.

А.3.39.2. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетат

Следуя синтезу А.2.38.2. с использованием 4-бром-2-гидроксифенилуксусной кислоты и йодэтана, указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 287.10$.

А.3.40. 5-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилизоксазол-3-ол

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-этоксифенил)изоксазол-3-ола (286 мг, 1.01 ммоль) и 2-изопропоксифенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.733 мл, 3.52 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при -78 °C в атмосфере азота по каплям добавляют 2.5М раствор бутиллития (2 мл, 5.03 ммоль). РМ перемешивают при -78 °C в течение 15 мин, затем при -78°C добавляют воду, и смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 40 мин. Добавляют насыщенный раствор NH₄Cl и водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой два раза промывают солевым раствором, затем ее сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают с помощью ФХ

(от Непт до Непт/EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (390 мг, колич.). ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 332.34$ & $[M+H+MeCN]^+ = 373.55$.

А.3.40.1. 5-(4-Бром-2-этоксифенил)изоксазол-3-ол

5 К раствору этил 3-(4-бром-2-этоксифенил)пропиолата (1017 мг, 3.42 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют гидрохлорид гидроксиламина (721 мг, 10.3 ммоль) с последующим добавлением по каплям 10% NaOH (6.85 мл, 18.8 ммоль); РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, полученный остаток суспендируют в воде, и суспензию доводят до рН 10 2-3 с помощью 2 н. водного раствора HCl. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывают с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (380 мг, 39%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 284.17/286.25$.

А.3.40.2. Этил 3-(4-бром-2-этоксифенил)пропионат

15 В реакционный аппарат устанавливают впускной патрубок для CO₂ (газ) и CO₂ непрерывно барботируют в перемешиваемый раствор ((4-бром-2-этоксифенил)этинил)триметилсилана (1950 мг, 6.56 ммоль) в ДМСО (20 мл). Добавляют фторид цезия (1220 мг, 7.87 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прекращают барботирование CO₂ и по каплям добавляют йодэтан 20 (0.639 мл, 7.87 ммоль). РМ дополнительно перемешивают при КТ в течение 3 ч и затем выливают в воду. Водную фазу два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывают обратно водой и, в заключение, соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Очистка с помощью ФХ (Непт:EtOAc, от 100:0 до 85:15) дает указанное в 25 заголовке соединение в виде оранжевого масла (1.017 г, 52%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 297.20/299.23$.

А.3.40.3. ((4-Бром-2-этоксифенил)этинил)триметилсилан

К раствору 4-бром-2-этокси-1-йодбензола (2120 мг, 6.48 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют ТЕА (2.71 мл, 19.5 ммоль), этинилтриметилсилан (1.12 мл, 7.78 30 ммоль) и йодид меди (61.7 мг, 0.324 ммоль). РМ дегазируют и помещают в атмосферу аргона 3 раза. Затем добавляют *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (91 мг, 0.13 ммоль) и РМ дегазируют в последний раз, помещают в атмосферу аргона и перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до КТ и распределяют между EtOAc и водой.

Органический слой промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель упаривают. Полученный в результате остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (1.95 г, 100%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.18$ мин; без ионизации; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 7.31 (d, $J = 8.2$ Гц, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.6$ Гц, 1 H), 7.10 (dd, $J_1 = 1.7$ Гц, $J_2 = 8.1$ Гц, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Гц, 2 H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Гц, 3 H), 0.22 (s, 9 H)

А.3.41. Метил 2-(2-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)ацетата (1.45 г, 5.27 ммоль) в безв. ДМФА (12 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.352 г, 5.27 ммоль), ацетат калия (2.069 г, 21.10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (428 мг, 0.58 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 17 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает метил 2-(2-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде бледно-желтого твердого вещества (664 мг, 39%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.16$.

А.3.41.1. Метил 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)уксусной кислоты (1.86 г, 7.12 ммоль) в безв. ДМФА (17 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (2.901 г, 8.90 ммоль) и йодметан (0.667 мл, 10.70 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)ацетат в виде желтого масла (1.45 г, 74%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.3.41.2. 2-(4-Бром-2-(метилтио)фенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)ацетонитрила (1.76 г, 7.27 ммоль), воды (7 мл), 95% серной кислоты (7.8 мл) и уксусной кислоты (5.4 мл)

нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 4.5 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при 5 пониженном давлении с получением 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (1.86 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 0.82 мин; [M+H]⁺ = 260.70.

А.3.41.3. 2-(4-Бром-2-(метилтио)фенил)ацетонитрил

Раствор (5-бром-2-(хлорметил)фенил)(метил)сульфана (2.45 г, 9.74 ммоль) 10 в MeCN (26 мл) и воде (3.4 мл) обрабатывают цианидом натрия (646 мг, 12.70 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Затем добавляют дополнительное количество цианида натрия (238 мг, 4.85 ммоль), и смесь нагревают до 80°C в течение 4 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и РМ два 15 раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(4-бром-2-(метилтио)фенил)ацетонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества (1.76 г, 75%). ЖХ-МС В: t_R = 0.95 мин; [M+H]⁺ = 241.81.

А.3.41.4. (5-Бром-2-(хлорметил)фенил)(метил)сульфан

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-(метилтио)фенил)метанола (2.31 г, 9.91 ммоль) и хлорида цинка (33.8 мг, 0.248 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.45 мл, 19.80 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 3 ч и затем при КТ в течение 15 ч. РМ 25 концентрируют при пониженном давлении с получением (5-бром-2-(хлорметил)фенил)(метил)сульфана в виде желтого масла (2.45 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.3.41.5. (4-Бром-2-(метилтио)фенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-(метилтио)бензоата (2.87 30 г, 11.00 ммоль) в безв. ТГФ (30 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 33.0 мл, 33.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 15 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (31 мл) и 2.8 н.

водн. NaOH (22 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ, добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-(метилтио)фенил)метанол в виде бесцветного твердого вещества (2.31 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 232.99$.

А.3.41.6. Метил 4-бром-2-(метилтио)бензоат

К раствору 4-бром-2-меркаптобензойной кислоты (3.00 г, 12.20 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (11.952 г, 36.70 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Охлажденную (0°C) смесь затем обрабатывают йодметаном (1.92 мл, 30.60 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 16 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 4-бром-2-(метилтио)бензоата в виде бледно-оранжевого твердого вещества (2.87 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 261.06$.

А.3.42. Метил 2-(2-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетата (2.380 г, 8.78 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.251 г, 8.78 ммоль), ацетат калия (3.446 г, 35.10 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (714 мг, 0.96 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(2-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде бесцветного масла (2.230 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 319.31$.

А.3.42.1. Метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-пропилфенил)уксусной кислоты (2.770 г, 10.80 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (5.265 г, 16.20 ммоль) и йодметан (1.02 мл, 16.20 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетат в виде желтого масла (2.380 г, 81%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.3.42.2. 2-(4-Бром-2-пропилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетонитрила (2.570 г, 10.80 ммоль), воды (10 мл), 95% серной кислоты (11.5 мл) и уксусной кислоты (8 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 3 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-пропилфенил)уксусной кислоты в виде бледно-серого твердого вещества (3.390 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.91 мин; без ионизации.

А.3.42.3. 2-(4-Бром-2-пропилфенил)ацетонитрил

Раствор 4-бром-1-(хлорметил)-2-пропилбензола (2.980 г, 12.00 ммоль) в MeCN (32 мл) и воде (3.9 мл) обрабатывают цианидом натрия (767 мг, 15.60 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и РМ два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетонитрил в виде бледно-желтого масла (2.570 г, 90%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.3.42.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-пропилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-пропилфенил)метанола (2.650 г, 11.60 ммоль) и хлорида цинка (39.4 мг, 0.289 ммоль) в безв. ДХМ (23 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.69 мл, 23.10 ммоль), и РМ

перемешивают при 0°C в течение 3 ч и затем при КТ в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-(хлорметил)-2-пропилбензола в виде серого масла (2.98 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; без ионизации.

5 **А.3.42.5. (4-Бром-2-пропилфенил)метанол**

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-пропилбензоата (3.300 г, 12.80 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 38.5 мл, 38.5 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и
10 затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 45 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1.5 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1.5 мл) и водой (4 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют
15 досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-пропилфенил)метанол в виде бесцветного масла (2.650 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.3.42.6. Метил 4-бром-2-пропилбензоат

К раствору 4-бром-2-пропилбензойной кислоты (3.590 г, 14.80 ммоль) в
20 безв. ДМФА (30 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (9.623 г, 29.50 ммоль) и йодметан (1.86 мл, 29.50 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 16 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают
25 солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 4-бром-2-пропилбензоат в виде бесцветного масла (3.300 г, 87%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.3.42.7. 4-Бром-2-пропилбензойная кислота

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (5.000 г,
30 22.40 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) по каплям добавляют раствор бромиды пропилмагния (2.0 М в ТГФ, 33.50 мл, 67.00 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Затем к охлажденной (0°C) реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (10 мл) и ее дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в

результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и 2 М водн. HCl. Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/2) дает 4-бром-2-пропилбензойную кислоту в виде бесцветного твердого вещества (3.590 г, 66%). ЖХ-МС В: t_R = 0.93 мин; без ионизации.

А.3.43. Метил 2-(2-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-этилфенил)ацетата (900 мг, 3.24 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (832 мг, 3.24 ммоль), ацетат калия (1.274 г, 13.00 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (264 мг, 0.35 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 4/1) дает метил 2-(2-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде светло-желтого масла (708 мг, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 305.22.

А.3.43.1. Метил 2-(4-бром-2-этилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-этилфенил)уксусной кислоты (2.118 г, 8.05 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (5.246 г, 16.10 ммоль) и йодметан (1.01 мл, 16.10 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-этилфенил)ацетат в виде светло-желтого масла (2.043 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.43.2. 2-(4-Бром-2-этилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-этилфенил)ацетонитрила (1.859 г, 7.99 ммоль), воды (7.5 мл), 95% серной кислоты (8.3 мл) и уксусной кислоты (5.8 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 4 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и
 5 выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-этилфенил)уксусной кислоты в виде янтарного твердого вещества (2.118 г, количественный). ЖХ-МС
 10 В: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.3.43.3. 2-(4-Бром-2-этилфенил)ацетонитрил

Раствор 4-бром-1-(хлорметил)-2-этилбензола (2.050 г, 8.34 ммоль) в MeCN (24 мл) и воде (3 мл) обрабатывают цианидом натрия (553 мг, 10.80 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают
 15 охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и РМ два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 2-(4-бром-2-этилфенил)ацетонитрил в виде бесцветного
 20 твердого вещества (1.859 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

А.3.43.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-этилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-этилфенил)метанола (1.854 г, 8.30 ммоль) и хлорида цинка (28.3 мг, 0.208 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.21 мл, 16.60 ммоль), и РМ
 25 перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-(хлорметил)-2-этилбензола в виде светло-фиолетового масла (2.050 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.3.43.5. (4-Бром-2-этилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-этилбензоата (2.219 г, 9.01 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 27.0 мл, 27.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и
 30 затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 45

мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) и водой (3 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-этилфенил)метанол (1.854 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 0.84 мин; без ионизации.

А.3.43.6. Метил 4-бром-2-этилбензоат

К раствору 4-бром-2-этилбензойной кислоты (3.003 г, 12.80 ммоль) в безв. ДМФА (30 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (8.355 г, 25.60 ммоль) и йодметан (1.61 мл, 25.60 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 4-бром-2-этилбензоат в виде прозрачного масла (2.735 г, 88%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.3.43.7. 4-Бром-2-этилбензойная кислота

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (5.000 г, 22.40 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) по каплям добавляют раствор бромид атилмагния (1.0 М в ТГФ, 67.1 мл, 67.1 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 3 ч. Затем к охлажденной (0°C) реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (15 мл) и ее дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и 2 М водн. HCl. Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 4-бром-2-этилбензойную кислоту в виде

бесцветного твердого вещества (3.003 г, 59%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.3.44. Метил 2-(2-изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

5 К раствору метил 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетата (2.271 г, 7.13 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.828 г, 7.13 ммоль), ацетат калия (2.798 г, 28.50 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (579 мг, 0.78 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 16 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через
10 набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(2-изобутил-4-
15 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде желтого масла (1.822 г, 77%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.24$.

А.3.44.1. Метил 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-изобутилфенил)уксусной кислоты (2.457 г, 8.64 ммоль) в безв. ДМФА (30 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (5.633 г, 17.30
20 ммоль) и йодметан (1.09 мл, 17.30 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана
25 до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетат в виде прозрачного масла (2.271 г, 92%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.3.44.2. 2-(4-Бром-2-изобутилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетонитрила (2.162 г, 8.41 ммоль), воды (8 мл), 95% серной кислоты (9 мл) и уксусной кислоты (6 мл) нагревают до
30 110°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-

изобутилфенил)уксусной кислоты в виде янтарного масла (2.457 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; без ионизации.

А.3.44.3. 2-(4-Бром-2-изобутилфенил)ацетонитрил

5 Раствор 4-бром-1-(хлорметил)-2-изобутилбензола (2.381 г, 9.00 ммоль) в MeCN (24 мл) и воде (3 мл) обрабатывают цианидом натрия (597 мг, 11.70 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и РМ два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и
10 концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетонитрил в виде прозрачного масла (2.162 г, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.3.44.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-изобутилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-изобутилфенил)метанола (2.192 г, 8.83
15 ммоль) и хлорида цинка (30.1 мг, 0.221 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.29 мл, 17.70 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 4 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-(хлорметил)-2-изобутилбензола в виде светло-розового масла (2.381 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; без
20 ионизации.

А.3.44.5. (4-Бром-2-изобутилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-изобутилбензоата (2.712 г, 9.71 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 29.1 мл, 29.1 ммоль). Смесь
25 дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 30 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) и водой (3 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь
30 фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси

гептан/EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-изобутилфенил)метанол (2.192 г, 93%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.3.44.6. Метил 4-бром-2-изобутилбензоат

К раствору 4-бром-2-изобутилбензойной кислоты (4.254 г, 14.30 ммоль) в безв. ДМФА (50 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (9.304 г, 28.60 ммоль) и йодметан (1.80 мл, 28.60 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 4-бром-2-изобутилбензоат в виде светло-желтого масла (3.462 г, 89%). ЖХ-МС В: t_R = 1.11 мин; без ионизации.

А.3.44.7. 4-Бром-2-изобутилбензойная кислота

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (5.000 г, 22.40 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) по каплям добавляют раствор бромиды изобутилмагния (2.0 М в Et₂O, 33.5 мл, 67.0 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Затем к охлажденной (0°C) реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (10 мл) и ее дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и 2 М водн. HCl. Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 4-бром-2-изобутилбензойную кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (4.254 г, 74%). ЖХ-МС В: t_R = 0.97 мин; без ионизации.

А.3.45. Метил 2-(2-этил-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)ацетата (1.176 г, 4.34 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.112 г, 4.34 ммоль), ацетат калия (1.703 г, 17.30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (353 мг, 0.47 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через

набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(2-этил-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде светло-зеленого масла (895 мг, 65%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319.28$.

А.3.45.1. Метил 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)уксусной кислоты (2.993 г, 11.60 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (7.585 г, 23.30 ммоль) и йодметан (1.46 мл, 23.30 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 5 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)ацетат в виде желтого масла (1.176 г, 37%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; без ионизации.

А.3.45.2. 2-(4-Бром-2-этил-6-метилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)ацетонитрила (2.477 г, 10.40 ммоль), воды (10 мл), 95% серной кислоты (11 мл) и уксусной кислоты (7.5 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (2.993 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

А.3.45.3. 2-(4-Бром-2-этил-6-метилфенил)ацетонитрил

Раствор 5-бром-2-(хлорметил)-1-этил-3-метилбензола (2.849 г, 11.50 ммоль) в MeCN (30 мл) и воде (3.7 мл) обрабатывают цианидом натрия (764 мг, 15.00 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и РМ два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 2-(4-бром-2-этил-6-метилфенил)ацетонитрил в виде прозрачного масла (2.477 г, 90%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.45.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-этил-3-метилбензол

5 Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-этил-6-метилфенил)метанола (2.525 г, 11.00 ммоль) и хлорида цинка (37.6 мг, 0.276 ммоль) в безв. ДХМ (30 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.61 мл, 22.00 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 1 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-2-(хлорметил)-1-этил-3-метилбензола в
10 виде светло-коричневого масла (2.849 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; без ионизации.

А.3.45.5. (4-Бром-2-этил-6-метилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-этил-6-метилбензоата (3.355 г, 13.00 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) по каплям добавляют раствор гидрида
15 диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 39.0 мл, 39.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 1 ч и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) и водой (3 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и дополнительно
20 перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном
25 давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-этил-6-метилфенил)метанол (2.525 г, 84%). ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; без ионизации.

А.3.45.6. Метил 4-бром-2-этил-6-метилбензоат

К раствору 4-бром-2-этил-6-метилбензойной кислоты (3.465 г, 14.30 ммоль)
30 в безв. ДМФА (35 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (9.288 г, 28.50 ммоль) и йодметан (1.79 мл, 28.50 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает метил 4-бром-2-этил-6-метилбензоат в виде прозрачного масла (3.355 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.3.45.7. 4-Бром-2-этил-6-метилбензойная кислота

5 К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (4.000 г, 16.30 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) по каплям добавляют раствор бромида этилмагния (1.0 М в ТГФ, 49.0 мл, 49.0 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Затем к охлажденной (0°C) реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (15 мл) и ее
10 дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и 2 М водн. HCl. Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические
15 слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает 4-бром-2-этил-6-метилбензойную кислоту в виде бесцветного твердого вещества (3.465 г, 87%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.3.46. Метил 2-(2-хлор-6-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

20 К раствору метил 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетата (254 мг, 0.87 ммоль) в безв. ДМФА (10 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (223 мг, 0.87 ммоль), ацетат калия (342 мг, 3.48 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 0.095 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в
25 течение 5.5 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана
30 до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(2-хлор-6-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде бледно-желтого масла (126 мг, 43%). ЖХ-МС В: t_R = 1.14 мин; $[M+H]^+$ = 339.35.

А.3.46.1. Метил 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)уксусной кислоты (259 мг, 0.93 ммоль) в безв. ДМФА (9 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (456 мг, 1.40 ммоль) и йодметан (70 мкл, 1.12 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 30 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетат в виде бледно-желтого твердого вещества (254 мг, 93%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.3.46.2. 2-(4-Бром-2-хлор-6-этилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетонитрила (511 мг, 1.98 ммоль), гидроксида калия (333 мг, 5.93 ммоль) в EtOH (15 мл) и воде (15 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 24 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Последовательно добавляют 1 М водн. HCl и ДХМ, слои затем разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (259 мг). ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; без ионизации.

А.3.46.3. 2-(4-Бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетонитрил

Раствор 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-этилбензола (740 мг, 2.76 ммоль) в MeCN (14 мл) и воде (2 мл) обрабатывают цианидом натрия (176 мг, 3.59 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(4-бром-2-хлор-6-этилфенил)ацетонитрил в виде бесцветного масла (511 мг, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.46.4. 5-Бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-этилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-хлор-6-этилфенил)метанола (645 мг, 2.58 ммоль) и хлорида цинка (9 мг, 0.064 ммоль) в безв. ДХМ (10 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (0.37 мл, 5.17 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 3 ч и затем при КТ в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-этилбензола в виде серого масла (740 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.3.46.5. (4-Бром-2-хлор-6-этилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-хлор-6-этилбензоата (2.115 г, 7.62 ммоль) в безв. ТГФ (50 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 45.7 мл, 45.7 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 45 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (2 мл), 2.8 н. водн. NaOH (2 мл) и водой (5 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает чистый (4-бром-2-хлор-6-этилфенил)метанол (645 мг, 34%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.3.46.6. Метил 4-бром-2-хлор-6-этилбензоат

К раствору 4-бром-2-хлор-6-этилбензойной кислоты (2.660 г, 10.10 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (4.933 г, 15.10 ммоль) и йодметан (0.76 мл, 12.10 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 4-бром-2-хлор-6-этилбензоат в виде бесцветного масла (1.930 г, 69%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; без ионизации.

А.3.46.7. 4-Бром-2-хлор-6-этилбензойная кислота

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (4.530 г, 17.00 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) по каплям добавляют раствор бромида этилмагния (1.0 М в ТГФ, 67.9 мл, 67.9 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 50 мин. Затем к охлажденной (0°C) реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (20 мл) и ее дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и 2 М водн. HCl. Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 4-бром-2-хлор-6-этилбензойную кислоту в виде бесцветного твердого вещества (2.660 г, 59%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.3.47. Метил 2-(2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетата (2.614 г, 9.42 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.416 г, 9.42 ммоль), ацетат калия (3.697 г, 37.70 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (766 мг, 1.04 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде светло-зеленого масла (1.939 г, 63%). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; [M+H]⁺ = 325.19.

А.3.47.1. Метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)уксусной кислоты (2.648 г, 10.00 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (6.548 г, 20.10 ммоль) и йодметан (1.26 мл, 20.10 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный

слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетат в виде прозрачного масла (2.614 г, 94%). ЖХ-МС В: t_R = 1.00 мин; без ионизации.

А.3.47.2. 2-(4-Бром-2-хлор-6-метилфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетонитрила (2.504 г, 10.20 ммоль), воды (9 мл), 95% серной кислоты (11 мл) и уксусной кислоты (7 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 4 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (2.648 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.3.47.3. 2-(4-Бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетонитрил

Раствор 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензола (2.752 г, 10.80 ммоль) в MeCN (30 мл) и воде (4 мл) обрабатывают цианидом натрия (719 мг, 14.10 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетонитрил в виде бесцветного твердого вещества (2.504 г, 94%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.3.47.4. 5-Бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-хлор-6-метилфенил)метанола (2.529 г, 10.70 ммоль) и хлорида цинка (36.6 мг, 0.268 ммоль) в безв. ДХМ (30 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.57 мл, 21.50 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 4 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензола в

виде темно-розового твердого вещества (2.752 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; без ионизации.

А.3.47.5. (4-Бром-2-хлор-6-метилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоата (3.450 г, 12.60 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 38.0 мл, 38.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин и затем дают нагреться до КТ. Перемешивание при КТ продолжают в течение 1.5 ч, и затем охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) и водой (3 мл). Смеси дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает чистый (4-бром-2-хлор-6-метилфенил)метанол (2.529 г, 85%). ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; без ионизации.

А.3.47.6. Метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоат

К раствору 4-бром-2-хлор-6-метилбензойной кислоты (3.500 г, 13.30 ммоль) в безв. ДМФА (35 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (8.685 г, 26.70 ммоль) и йодметан (1.68 мл, 26.70 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоат в виде темно-оранжевого масла (3.450 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.48. Метил 2-(2-фтор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетата (974 мг, 3.73 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (957 мг, 3.73 ммоль), ацетат калия (1.464 г, 14.90 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (303 мг, 0.41 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере

азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над $MgSO_4$,
 5 фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(2-фтор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде желтого масла (918 мг, 80%). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 309.23.

А.3.48.1. Метил 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетат

10 К раствору 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)уксусной кислоты (980 мг, 3.97 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (2.585 г, 7.93 ммоль) и йодметан (0.499 мл, 7.93 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный
 15 слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетат в виде прозрачного масла (974 мг, 94%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.3.48.2. 2-(4-Бром-2-фтор-6-метилфенил)уксусная кислота

20 Смесь 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетонитрила (897 мг, 3.93 ммоль), воды (4 мл), 95% серной кислоты (4 мл) и уксусной кислоты (3 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с
 25 помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного твердого вещества (980 мг, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.82 мин; без ионизации.

А.3.48.3. 2-(4-Бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетонитрил

30 Раствор 5-бром-2-(хлорметил)-1-фтор-3-метилбензола (1.027 г, 4.32 ммоль) в MeCN (12 мл) и воде (1.5 мл) обрабатывают цианидом натрия (287 мг, 5.62 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 2.5 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при

пониженном давлении и РМ два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенил)ацетонитрил в виде светло-желтого твердого вещества (897 мг, 91%). ЖХ-МС В: t_R = 0.91 мин; без ионизации.

А.3.48.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-фтор-3-метилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-фтор-6-метилфенил)метанола (1.000 г, 4.38 ммоль) и хлорида цинка (14.9 мг, 0.11 ммоль) в безв. ДХМ (10 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (0.639 мл, 8.77 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-2-(хлорметил)-1-фтор-3-метилбензола в виде коричневого масла (1.027 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.3.49. Метил 2-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетата (2.575 г, 10.00 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.569 г, 10.00 ммоль), ацетат калия (3.931 г, 40.10 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (814 мг, 1.10 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 3/1) дает метил 2-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде светло-желтого твердого вещества (2.333 г, 77%). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.23$.

А.3.49.1. Метил 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)уксусной кислоты (2.553 г, 10.50 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (6.843 г, 21.00 ммоль) и йодметан (1.32 мл, 21.00 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои

промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетат в виде прозрачного масла (2.575 г, 95%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

5 **А.3.49.2. 2-(4-Бром-2,6-диметилфенил)уксусная кислота**

Смесь 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетонитрила (3.048 г, 13.50 ммоль), воды (12.5 мл), 95% серной кислоты (14 мл) и уксусной кислоты (10 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 4 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного твердого вещества (2.553 г, 78%). ЖХ-МС В: t_R = 0.85 мин; без ионизации.

15 **А.3.49.3. 2-(4-Бром-2,6-диметилфенил)ацетонитрил**

Раствор 5-бром-2-(хлорметил)-1,3-диметилбензола (3.328 г, 14.30 ммоль) в MeCN (30 мл) и воде (3.5 мл) обрабатывают цианидом натрия (946 мг, 18.50 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 7/3) дает 2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетонитрил в виде бесцветного твердого вещества (3.048 г, 95%). ЖХ-МС В: t_R = 0.95 мин; без ионизации.

25 **А.3.49.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1,3-диметилбензол**

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2,6-диметилфенил)метанола (3.000 г, 13.90 ммоль) и хлорида цинка (47.5 мг, 0.349 ммоль) в безв. ДХМ (30 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (2.03 мл, 27.90 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют досуха при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-2-(хлорметил)-1,3-диметилбензола в виде бесцветного твердого вещества (3.328 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.3.50. Метил 2-(2-этокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетата (1.370 г, 4.71 ммоль) в безв. ДМФА (12 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.207 г, 4.71 ммоль), ацетат калия (1.847 г, 18.80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (383 мг, 0.51 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(2-этокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде бесцветного твердого вещества (0.970 г, 61%). ЖХ-МС В: t_R = 1.09 мин; [M+H]⁺ = 339.21.

А.3.50.1. Метил 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)уксусной кислоты (1.440 г, 5.20 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (2.117 г, 6.50 ммоль) и йодметан (0.48 мл, 7.80 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетат в виде бесцветного масла (1.370 г, 91%). ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 290.99.

А.3.50.2. 2-(4-Бром-2-этокси-6-фторфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетонитрила (1.440 г, 5.58 ммоль), воды (5 мл), 95% серной кислоты (6 мл) и уксусной кислоты (7 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 3 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-этокси-6-

фторфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного твердого вещества (1.440 г, 93%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

А.3.50.3. 2-(4-Бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетонитрил

5 Раствор 5-бром-2-(хлорметил)-1-этокси-3-фторбензола (2.860 г, 10.10 ммоль) в MeCN (27 мл) и воде (3.5 мл) обрабатывают цианидом натрия (669 мг, 13.10 ммоль), и РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Обьединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и
10 концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)ацетонитрил в виде бесцветного твердого вещества (1.440 г, 55%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.3.50.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-этокси-3-фторбензол

15 Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-этокси-6-фторфенил)метанола (2.180 г, 8.75 ммоль) и хлорида цинка (29.8 мг, 0.219 ммоль) в безв. ДХМ (17 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.28 мл, 17.50 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 5-бром-2-(хлорметил)-1-этокси-3-фторбензола в
20 виде бледно-розового масла (2.330 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; без ионизации.

А.3.50.5. (4-Бром-2-этокси-6-фторфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-этокси-6-фторбензоата (3.150 г, 11.40 ммоль) в безв. ТГФ (30 мл) по каплям добавляют раствор гидрида
25 диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 34.1 мл, 34.1 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 15 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 45 мин, и затем охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (35 мл) и 2.8 н. водн. NaOH (25 мл). Смеси дают нагреться до КТ и дополнительно
30 перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ. Добавляют EtOAc и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и обьединенные органические слои сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана

до EtOAc) дает (4-бром-2-этокси-6-фторфенил)метанол в виде бесцветного твердого вещества (2.680 г, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.3.50.6. Метил 4-бром-2-этокси-6-фторбензоат

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-гидроксibenzoата (2.930 г, 11.20 ммоль) в безв. ДМФА (14 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (3.642 г, 11.20 ммоль) и йодэтан (0.90 мл, 11.20 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин. Затем добавляют дополнительное количество карбоната цезия (3.729 г, 11.40 ммоль) и йодэтана (0.92 мл, 11.40 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 20 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 4-бром-2-этокси-6-фторбензоат в виде желтого масла (3.150 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 277.08$.

А.3.51. Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)фенил)ацетата (1.896 г, 5.58 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.432 г, 5.58 ммоль), ацетат калия (2.192 г, 22.30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (454 мг, 0.61 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью Et₂O. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)ацетат в виде зеленого масла (1.574 г, 78%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 361.13$.

А.3.51.1. Метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)фенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (2.000 г, 6.56 ммоль) в безв. ДМФА (30 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (4.277 г, 13.10 ммоль) и йодметан (0.82 мл, 13.10 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный

слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)фенил)ацетат в виде прозрачного масла (1.896 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; без ионизации.

А.3.52. Метил 2-(2-(дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетата (800 мг, 2.71 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (695 мг, 2.71 ммоль), ацетат калия (1.064 г, 10.80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (220 мг, 0.29 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(2-(дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде желтого масла (367 мг, 40%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.3.52.1. Метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)уксусной кислоты (3.560 г, 12.70 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (6.191 г, 19.00 ммоль) и йодметан (0.95 мл, 15.20 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетат в виде бесцветного масла (2.390 г, 64%). ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; без ионизации.

А.3.52.2. 2-(4-Бром-2-(дифторметокси)фенил)уксусная кислота

К смеси 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетонитрила (3.460 г, 13.20 ммоль) в EtOH (100 мл) и воде (100 мл) при КТ добавляют гидроксид калия

(2.222 г, 39.60 ммоль), и РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и этанол удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате смесь обрабатывают 1 М водн. HCl, и два раза экстрагируют с помощью ДХМ.

Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (3.560 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 0.82 мин; без ионизации.

10 **А.3.52.3. 2-(4-Бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетонитрил**

Раствор 4-бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензола (3.890 г, 14.30 ммоль) в MeCN (38 мл) и воде (5 мл) обрабатывают цианидом натрия (913 мг, 18.60 ммоль), и РМ нагревают до 85°C в атмосфере азота в течение 3 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при

15 пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества (3.560 г, 95%). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; без

20 ионизации.

А.3.52.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-(дифторметокси)фенил)метанола (3.580 г, 14.10 ммоль) и хлорида цинка (48.2 мг, 0.354 ммоль) в безв. ДХМ (28 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (2.06 мл, 28.30 ммоль), и РМ перемешивают при 0°C в течение 3.5 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензола в виде бесцветного масла (3.890 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.00 мин; без ионизации.

А.3.52.5. (4-Бром-2-(дифторметокси)фенил)

30 К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегида (3.820 г, 15.20 ммоль) в безв. MeOH (75 мл) порциями добавляют борогидрид натрия (1.727 г, 45.70 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Затем при пониженном давлении удаляют метанол. Добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водный слой два раза

экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает (4-бром-2-(дифторметокси)фенил)метанол в виде бесцветного масла (3.890 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.81 мин; без ионизации.

А.3.52.6. 4-Бром-2-(дифторметокси)бензальдегид

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-гидроксибензальдегида (5.000 г, 24.40 ммоль) в MeCN (135 мл) и воде (135 мл) добавляют гидроксид калия (27.355 г, 488.00 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин, и затем охлаждают до -30°C. К охлажденной смеси в виде одной порции добавляют диэтил (бромдифторметил)фосфонат (13.283 г, 48.80 ммоль) и перемешивание затем продолжают при КТ в течение 2 ч. Добавляют Et_2O , слои разделяют и водный слой дополнительно экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои последовательно промывают 1 М водн. NaOH , водой и соевым раствором и затем сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 7/3) дает 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегид в виде бледно-желтого твердого вещества (3.820 г, 62%). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; без ионизации.

А.3.53. Метил 2-(3-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

Смесь метил 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетата (1.340 г, 7.27 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1.119 г, 4.36 ммоль), дихлорида бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (50.4 мг, 0.0727 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (47.8 мг, 0.175 ммоль) в ТГФ (35 мл) дегазируют потоком азота и затем перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 4/1) с получением метил 2-(3-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетата в виде бледно-желтого масла (1.781 г, 79%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.22$.

А.3.53.1. Метил 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетат

К раствору 2-(3-этилтиофен-2-ил)уксусной кислоты (1.248 г, 7.33 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (3.581 г, 11.00 ммоль) и йодметан (0.55 мл, 8.79 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в

течение 40 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетат в виде желтого
 5 масла (1.340 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 185.19.

А.3.53.2. 2-(3-Этилтиофен-2-ил)уксусная кислота

К смеси 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетонитрила (1.150 г, 7.60 ммоль) в EtOH (6 мл) и воде (6 мл) при КТ добавляют гидроксид калия (1.280 г, 22.80 ммоль), и
 10 РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 75 мин. РМ затем дают охладиться до КТ и этанол удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате смесь обрабатывают 1 М водн. HCl, и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с
 15 получением сырой 2-(3-этилтиофен-2-ил)уксусной кислоты в виде желтого масла (1.247 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 0.72 мин; [M+H]⁺ = 170.94.

А.3.53.3. 2-(3-Этилтиофен-2-ил)ацетонитрил

Раствор 2-(хлорметил)-3-этилтиофена (506 мг, 3.15 ммоль) в безводном ДМСО (20 мл) обрабатывают цианидом натрия (617 мг, 12.60 ммоль), и РМ
 20 нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 40 мин. РМ затем дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Полученную в результате смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетонитрил в виде желтого
 25 масла (360 мг, 76%). ЖХ-МС В: t_R = 0.83 мин; без ионизации.

А.3.53.4. 2-(Хлорметил)-3-этилтиофен

К охлажденному (0°C) раствору (3-этилтиофен-2-ил)метанола (500 мг, 3.52 ммоль) в безв. ДХМ (18 мл) последовательно добавляют триэтиламин (0.63 мл, 4.57 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (43 мг, 0.35 ммоль). Затем по каплям добавляют метансульфонилхлорид (0.32 мл, 4.22 ммоль), и полученную в
 30 результате смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем разбавляют водой, слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 2-(хлорметил)-3-этилтиофена в виде желтого масла (505 мг, 90%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.3.53.5. (3-Этилтиофен-2-ил)метанол

5 К охлажденному (-78°C) раствору метил 3-этилтиофен-2-карбоксилата (2.270 г, 13.30 ммоль) в безв. ТГФ (80 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 40.0 мл, 40.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 10 мин и затем дают нагреться до 0°C . Перемешивание при 0°C продолжают в течение 30 мин, и затем охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (1.5 мл), 15% водн. NaOH (1.5 мл) и водой (4 мл). Смеси дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 1 ч. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ. Добавляют EtOAc и воду, и
10 слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (3-этилтиофен-2-ил)метанол в виде бесцветного масла (2.030 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.66 мин; без ионизации.

А.3.53.6. Метил 3-этилтиофен-2-карбоксилат

20 К раствору 3-этилтиофен-2-карбоновой кислоты (3.130 г, 19.00 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (9.303 г, 28.60 ммоль) и йодметан (1.44 мл, 22.80 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза
25 экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 3-этилтиофен-2-карбоксилата в виде желтого масла (3.340 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.89 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171.04$.

А.3.54. Этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-карбоксилат

30 К раствору этил 6-бромбензофуран-3-карбоксилата (1.850 г, 6.87 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.763 г, 6.87 ммоль), ацетат калия (2.699 г, 27.50 ммоль) и

Pd(dppf)Cl₂ (559 мг, 0.75 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью Et₂O. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (1.528 г, 70%). ЖХ-МС В: t_R = 1.11 мин; [M+H]⁺ = 317.23.

А.3.55. Метил 2-(2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-циклопропоксифенил)ацетата (2.009 г, 7.05 ммоль) в безв. 1,4-диоксане (30 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.807 г, 7.05 ммоль), ацетат калия (2.766 г, 28.20 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (573 мг, 0.77 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде желтого масла (1.912 г, 82%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; [M+H]⁺ = 333.25.

А.3.55.1. Метил 2-(4-бром-2-циклопропоксифенил)ацетат

Охлажденный (0°C) раствор диэтилцинка (1 М в гексанах, 32.6 мл, 32.6 ммоль) в безв. ДХМ (30 мл) обрабатывают по каплям трифторуксусной кислотой (1.72 мл, 22.30 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 10 мин. Затем к охлажденной смеси по каплям добавляют дийодметан (5.35 мл, 65.20 ммоль) и перемешивание при 0°C продолжают в течение 10 мин. Затем по каплям добавляют раствор метил 2-(4-бром-2-(винилокси)фенил)ацетата (2.396 г, 8.57 ммоль) в безв. ДХМ (40 мл), и полученную в результате смесь дополнительно перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем при КТ в течение 5 ч. РМ затем обрабатывают водн. насыщ. NH₄Cl и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и

объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 3/1) дает метил 2-(4-бром-2-циклопропоксифенил)ацетат в виде светло-желтого масла (2.009 г, 82%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.55.2. Метил 2-(4-бром-2-(винилокси)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетата (3.160 г, 12.90 ммоль) в безв. толуоле (35 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат натрия (820 мг, 7.74 ммоль) и дихлорид бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (89.3 мг, 0.129 ммоль), и смесь дегазируют азотом. Затем добавляют винилацетат (2.4 мл, 25.80 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают до 100°C в атмосфере азота в течение 5 ч. РМ дают охладиться до КТ и добавляют воду. Смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-(винилокси)фенил)ацетат в виде желтого масла (2.253 г, 64%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.3.55.3. Метил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат

Раствор 2-(4-бром-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (3.000 г, 12.30 ммоль) в безв. MeOH (45 мл) обрабатывают по каплям раствором концентрированной HCl (12 М, 1.02 мл, 12.30 ммоль) в безв. MeOH (15 мл) и полученный в результате раствор нагревают до 70°C в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и метанол удаляют при пониженном давлении. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает метил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат в виде бесцветного твердого вещества (2.733 г, 90%). ЖХ-МС В: t_R = 0.80 мин; без ионизации.

А.3.56. Метил 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил 4-бром-1-этил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1.567 г, 6.75 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-

би(1,3,2-диоксаборолан) (1.715 г, 6.75 ммоль), ацетат калия (2.651 г, 27.00 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (494 мг, 0.67 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает метил 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде светло-желтого масла (841 мг, 45%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280.24$.

А.3.56.1. Метил 4-бром-1-этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил 4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1.500 г, 7.21 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют карбонат калия (1.494 г, 10.80 ммоль) и йодэтан (1.43 мл, 8.65 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2.5 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 4-бром-1-этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде прозрачного масла (1.567 г, 94%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

А.3.57. Метил 1-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил 4-бром-1-пропил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1.721 г, 6.99 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.776 г, 6.99 ммоль), ацетат калия (2.745 г, 28.00 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (512 мг, 0.69 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает метил 1-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде желтого масла (1.036 г, 51%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.33$.

А.3.57.1. Метил 4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил 4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1.500 г, 7.21 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) при КТ добавляют карбонат калия (1.494 г, 10.80 ммоль) и 1-йодпропан (0.84 мл, 8.65 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два
 5 раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 4-бром-1-пропил-1Н-пиррол-2-
 10 карбоксилат в виде прозрачного масла (1.721 г, 97%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.3.58. Метил 3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Смесь метил 3-этоксид-1Н-пиррол-2-карбоксилата (265 мг, 1.57 ммоль),
 15 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (402 мг, 1.57 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (15.9 мг, 0.0235 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (15 мг, 0.054 ммоль) в ТГФ (5 мл) дегазируют потоком азота и затем перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью
 20 ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) с получением метил 3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата в виде прозрачного масла (490 мг, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.88 мин; [M+H]⁺ = 296.25.

А.3.58.1. Метил 3-этоксид-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил 3-гидроксид-1Н-пиррол-2-карбоксилата (300 мг, 2.06 ммоль) в безв. ДМФА (8 мл) при КТ добавляют карбонат калия (299 мг, 2.17 ммоль) и йодэтан (0.174 мл, 2.17 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные
 30 органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает метил 3-этоксид-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (265 мг, 76%). ЖХ-МС В: t_R = 0.60 мин; [M+H]⁺ = 170.09.

А.3.59. Этил 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Смесь этил 3-циклопропил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (300 мг, 1.59 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (408 мг, 1.59 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (16.1 мг, 0.0239 ммоль) и 4,4'-дипро-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (15.2 мг, 0.055 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) дегазируют потоком азота и затем перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) с получением этил 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (389 мг, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 306.04$.

А.3.60. 1-(2-Пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 1-(4-бром-2-пропилфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+MeCN]^+ = 372.47$.

А.3.60.1. 1-(4-Бром-2-пропилфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

В колбу, содержащую 1-(4-бром-2-пропилфенил)циклопропан-1-карбонитрил (465 мг, 1.69 ммоль) и оснащенную конденсатором, последовательно добавляют H₂O (1.6 мл), AcOH (1.2 мл) и H₂SO₄ (1.8 мл). РМ перемешивают при 110°C в течение 3 д, затем охлаждают до КТ. РМ выливают в ледяную воду и смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические слои промывают 1 н. раствором NaOH. Основной водный слой экстрагируют еще раз с помощью EtOAc. Водный слой подкисляют до достижения pH 2-3 путем добавления 2 н. HCl. Этот кислый водный слой затем два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Эти органические слои (кислотное экстрагирование) объединяют, промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (283 мг, 65%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; без ионизации. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ : 12.13-12.49 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 1 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.43-1.56 (m, 2 H), 1.06-1.15 (m, 2 H), 0.81-0.98 (m, 3 H).

А.3.60.2. 1-(4-Бром-2-пропилфенил)циклопропан-1-карбонитрил

К раствору 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетонитрила (А.3.42.3., 1180 мг, 4.81 ммоль) в толуоле (25 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляют 1,2-дибромэтан (1.26 мл, 14.4 ммоль), бензилтриэтилхлорид аммония (89.4 мг, 0.385 ммоль) и NaOH (1346 мг, 33.6 ммоль). РМ перемешивают в течение 2 ночей при 110°C, затем охлаждают до КТ и добавляют 1,2-дибромэтан (1.26 мл, 14.4 ммоль), бензилтриэтилхлорид аммония (89.4 мг, 0.385 ммоль) и NaOH (1346 мг, 33.6 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при 110°C. После того, как смесь охладится до КТ, РМ гасят водой и концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Водный слой экстрагируют еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (468 мг, 37%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺ = 263.92.

А.3.61. 1-(2-Этоксифенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 1-(4-бром-2-этоксифенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; [M+H]⁺ = 333.44.

А.3.61.1. 1-(4-Бром-2-этоксифенил)циклопропан-1-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.60.1., исходя из 1-(4-бром-2-этоксифенил)циклопропан-1-карбонитрила. ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; [M+H]⁺ = 285.17.

А.3.61.2. 1-(4-Бром-2-этоксифенил)циклопропан-1-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.60.2., исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетонитрила (Пример 282-d). ЖХ-МС В: t_R = 1.00 мин; [M+H]⁺ = 265.94.

А.3.62. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-ол

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-метоксифенил)изоксазол-3-ола (158 мг, 0.585 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при -78 °C в атмосфере азота по каплям добавляют бутиллитий (1.6 М в гексане, 1.1 мл, 1.76 ммоль). РМ перемешивают при -78 °C в течение 25 мин, затем по каплям добавляют

сложный пинаколовый эфир изопропоксибороновой кислоты (0.418 мл, 2.05 ммоль), и РМ перемешивают при -78 °С в течение 45 мин, затем при КТ в течение 40 мин. РМ гасят насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой два раза промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 9:1 до 8:2) с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (42 мг, 23%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.14$.

А.3.62.1. 5-(4-Бром-2-метоксифенил)изоксазол-3-ол

К перемешиваемой суспензии 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамида (284 мг, 0.763 ммоль) в MeOH (1.7 мл) при КТ по каплям добавляют HCl конц. (6.8 мл). РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин. Добавляют воду (4 мл) и осадок отфильтровывают, промывая 1.2 мл воды, с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (169 мг, 82%) ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.99$.

А.3.62.2. 3-(4-Бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамид

К раствору этил 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксопропаноата (971 мг, 1.33 ммоль) в NMP (15.7 мл) последовательно добавляют О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин (512 мг, 4.19 ммоль) и DMAP (433 мг, 3.55 ммоль) при КТ. РМ нагревают до 115°C и перемешивают в течение ночи, затем охлаждают до КТ. Смесь распределяют между 40 мл HCl 0.5M (pH 2) и 40 мл EtOAc. Органический слой три раза промывают 40 мл насыщ. раствора NaCl. Водный слой повторно экстрагируют 40 мл EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (301 мг, 25%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.98$.

А.3.62.3. Этил 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксопропаноат

1-(4-Бром-2-метоксифенил)этанон (1.00 г, 4.37 ммоль) растворяют в диэтилкарбонате (5.6 мл, 46.2 ммоль). Осторожно добавляют NaNH (66% суспензия в масле, 384 мг, 9.6 ммоль). РМ перемешивают в течение ночи при КТ. Осторожно добавляют воду и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept-

EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (933 мг, 71%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин, $[M+H]^+ = 303.01$.

А.3.63. Метил 3-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат

5 К раствору метил 3-(4-бром-2-метоксифенил)пропаноата (0.899 г, 3.26 ммоль) в безв. ДМФА (10 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.835 г, 3.26 ммоль), ацетат калия (1.278 г, 13.00 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (265 мг, 0.35 ммоль). Смесь нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку
10 целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 4/1) дает метил 3-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
15 диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат в виде светло-желтого масла (0.752 г, 72%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 321.22$.

А.3.63.1. Метил 3-(4-бром-2-метоксифенил)пропаноат

К раствору 3-(4-бром-2-метоксифенил)пропановой кислоты (1.000 г, 3.86 ммоль) в безв. ДМФА (10 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (2.515 г, 7.72
20 ммоль) и йодметан (0.485 мл, 7.72 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана
25 до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 3-(4-бром-2-метоксифенил)пропаноат в виде прозрачного масла (0.899 г, 85%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; без ионизации.

А.3.64. Метил 2-(2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетата (1.939 г, 6.66
30 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.708 г, 6.66 ммоль), ацетат калия (2.615 г, 26.60 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0.542 г, 0.73 ммоль). Смесь нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и

водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(2-этокси-3-фтор-4-
 5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде темно-зеленого масла (1.254 г, 56%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.23$.

А.3.64.1. Метил 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)уксусной кислоты (2.186 г, 7.28 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (3.213 г, 9.86 ммоль) и йодметан (0.738 мл, 11.80 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью
 15 ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетат в виде прозрачного масла (1.939 г, 91%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.10$.

А.3.64.2. 2-(4-Бром-2-этокси-3-фторфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетонитрила (1.879 г, 7.28 ммоль),
 20 воды (7 мл), 95% серной кислоты (8 мл) и уксусной кислоты (9 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при
 25 пониженном давлении с получением 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)уксусной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (2.186 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.3.64.3. 2-(4-Бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетонитрил

Раствор 1-бром-4-(хлорметил)-3-этокси-2-фторбензола (2.124 г, 7.94 ммоль)
 30 в MeCN (24 мл) и воде (3 мл) обрабатывают цианидом натрия (0.527 г, 10.30 ммоль), и смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 ,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетонитрил в виде бесцветного твердого вещества (1.879 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 0.97 мин; без ионизации.

5 **А.3.64.4. 1-Бром-4-(хлорметил)-3-этокси-2-фторбензол**

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-этокси-3-фторфенил)метанола (1.947 г, 7.82 ммоль) и хлорида цинка (26.6 мг, 0.19 ммоль) в безв. ДХМ (25 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.14 мл, 15.60 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением 1-бром-4-(хлорметил)-3-этокси-2-фторбензола в виде прозрачного масла (2.124 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; без ионизации.

А.3.64.5. (4-Бром-2-этокси-3-фторфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоата (2.920 г, 10.00 ммоль) в безв. ТГФ (30 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 30.1 мл, 30.1 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 45 мин. РМ затем дают нагреться до 0°C и последовательно обрабатывают водой и 2.8 н. водн. NaOH. Добавляют EtOAc, слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает (4-бром-2-этокси-3-фторфенил)метанол в виде бесцветного твердого вещества (1.947 г, 78%). ЖХ-МС В: t_R = 0.85 мин; без ионизации.

25 **А.3.64.6. Этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоат**

К раствору 4-бром-3-фтор-2-гидроксибензойной кислоты (3.000 г, 12.80 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют карбонат калия (3.529 г, 25.50 ммоль) и йодэтан (2.05 мл, 25.50 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает этил 4-бром-2-этокси-3-

фторбензоат в виде желтого масла (2.920 г, 79%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 291.09$.

А.3.65. Метил 2-(3-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

5 Смесь метил 2-(3-пропилтиофен-2-ил)ацетата (0.600 г, 3.03 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0.470 г, 1.82 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (21.5 мг, 0.0325 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (20 мг, 0.074 ммоль) в ТГФ (15 мл) дегазируют потоком азота и перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ
10 концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) с получением метил 2-(3-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетата в виде прозрачного масла (0.671 г, 68%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 325.24$.

А.3.65.1. Метил 2-(3-пропилтиофен-2-ил)ацетат

15 Смесь метил 2-(3-бромтиофен-2-ил)ацетата (1.655 г, 7.04 ммоль), *n*-пропилтрифторбората калия (1.223 г, 7.74 ммоль) и карбоната цезия (6.881 г, 21.10 ммоль) в толуоле (24 мл) и воде (12 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (79 мг, 0.35 ммоль) и RuPhos (0.346 г, 0.70 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают
20 охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(3-пропилтиофен-2-ил)ацетат в виде желтого масла (1.336 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R
25 = 0.94 мин; $[M+H]^+ = 199.26$.

А.3.65.2. Метил 2-(3-бромтиофен-2-ил)ацетат

К раствору 2-(3-бромтиофен-2-ил)уксусной кислоты (2.000 г, 9.05 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (5.895 г, 18.10 ммоль) и йодметан (1.14 мл, 18.10 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере
30 азота в течение 1 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-(3-бромтиофен-2-ил)ацетат в виде

желтого масла (2.183 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.3.66. Метил 2-(3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

5 Смесь метил 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетата (0.365 г, 1.64 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0.253 г, 0.98 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (11 мг, 0.0164 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (11 мг, 0.039 ммоль) в ТГФ (8 мл) дегазируют потоком азота и перемешивают при 80°C в атмосфере азота в
10 течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 4/1) с получением метил 2-(3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетата в виде желтого масла (0.473 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 349.15$.

15 **А.3.66.1. Метил 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетат**

К раствору 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (0.401 г, 1.93 ммоль) в безв. ДМФА (8 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (0.941 г, 2.89 ммоль) и йодметан (0.145 мл, 2.31 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 30 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют.
20 Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 4/1) дает метил 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетат в виде бледно-желтого масла (0.364 г, 85%).
25 ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

А.3.66.2. 2-(3-(Дифторметокси)тиофен-2-ил)уксусная кислота

Смесь 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетонитрила (0.306 г, 1.62 ммоль), гидроксида калия (0.272 г, 4.85 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (3 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение 2.5 ч. РМ дают охладиться до
30 КТ и концентрируют при пониженном давлении. Последовательно добавляют 1 М водн. HCl и ДХМ, слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)уксусной

кислоты в виде оранжевого масла (0.296 г, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; без ионизации.

А.3.66.3. 2-(3-(Дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетонитрил

5 Раствор 2-(хлорметил)-3-(дифторметокси)тиофена (0.426 г, 2.14 ммоль) в безводном ДМСО (10.5 мл) обрабатывают цианидом натрия (0.217 г, 4.29 ммоль), и смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 75 мин. РМ дают охладиться до КТ и разбавляют водой. Полученную в результате смесь три раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при 10 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 4/1) дает 2-(3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетонитрил в виде бледно-желтого масла (0.306 г, 75%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин; без ионизации.

А.3.66.4. 2-(Хлорметил)-3-(дифторметокси)тиофен

15 Охлажденную (0°C) смесь (3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)метанола (0.360 г, 2.00 ммоль) и хлорида цинка (7 мг, 0.049 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (0.291 мл, 3.99 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь охлаждают до 0°C, обрабатывают по каплям тионилхлоридом (0.291 мл, 3.99 ммоль) и дополнительно перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с 20 получением 2-(хлорметил)-3-(дифторметокси)тиофена в виде черного масла (0.328 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.82$ мин; без ионизации.

А.3.66.5. (3-(Дифторметокси)тиофен-2-ил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 3-(дифторметокси)тиофен-2-карбоксилата (1.450 г, 6.97 ммоль) в безв. ТГФ (50 мл) по каплям добавляют 25 раствор гидроксида диизобутилалюминия (1 М в ТГФ, 21.0 мл, 21.0 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 20 мин и затем дают нагреться до 0°C. Перемешивание при 0°C продолжают в течение 20 мин, и РМ последовательно обрабатывают водой (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) и водой (2 мл). Смеси затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 30 ч. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает (3-(дифторметокси)тиофен-2-ил)метанол в виде бледно-желтого масла (1.075 г, 86%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.63$ мин; без ионизации.

А.3.66.6. Метил 3-(дифторметокси)тиофен-2-карбоксилат

К раствору 3-(дифторметокси)тиофен-2-карбоновой кислоты (0.500 г, 2.45 ммоль) в безв. ДМФА (4 мл) при КТ последовательно добавляют карбонат цезия (1.196 г, 3.67 ммоль) и йодметан (0.185 мл, 2.94 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 40 мин. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает метил 3-(дифторметокси)тиофен-2-карбоксилат в виде бесцветного масла (0.495 г, 97%). ЖХ-МС В: t_R = 0.81 мин; без ионизации.

В- Получение примеров

Соединения Примеров 1 - 54, которые перечислены в Таблице 5 ниже, получают путем применения либо общей методики Г, либо Н к пиримидингалогенидным производным А.2.1. – А.2.11. в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.3.1. – А.3.24.

Таблица 5: Примеры 1 - 54

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
1	3-Фтор-5-[6-(2- <i>n</i> -толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (С)	357.9
2	4-{6-[2-(2-Метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (С)	442.1
3	4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (С)	424.3
4	3-Этоксид-5-{6-[2-(2-метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (С)	446.2
5	3-Этоксид-5-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (С)	428.3
6	2-Этоксид-4-{6-[2-(2-метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (С)	440.3
7	2-Этоксид-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (С)	422.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
8	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-метокси-4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (C)	466.3
9	6-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-1,2-дигидро-индазол-3-он	0.7 (C)	424.4
10	4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенол	0.7 (C)	400
11	4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (C)	442
12	4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-дифторфенол	0.9 (C)	406
13	3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-ил)-оксетан-3-ол	0.9 (C)	462.4
14	3-(4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.9 (C)	438.4
15	3-(4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.0 (C)	482.2
16	2-(4-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифеноксид)-этанол	0.7 (C)	443.9
17	(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-уксусная кислота	1.0 (C)	462.2
18	4-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.9 (C)	394.1
19	4-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (C)	392.3
20	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3,4-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (C)	418.4
21	4-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (C)	460.2
22	3-Фтор-5-{6-[2-(4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (C)	412.2
23	[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-{6-[3-этокси-4-(1H-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.0 (C)	502
24	N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксаламовая кислота	0.9 (C)	521.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
25	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-(2-гидроксиэтокси)-бензойная кислота (*1)	0.8 (C)	494.18
26	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (C)	440.12
27	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-4-хлор-3-этокситиофен-2- карбоновая кислота (*1)	1.3 (C)	518.1
28	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (C)	454
29	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (C)	468.1
30	Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- сульфоновой кислоты	1.1 (C)	519.1
31	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-хлортиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (C)	474.3
32	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-(2-гидроксиэтокси)-тиофен-2- карбоновая кислота (*1)	1.0 (C)	500.1
33	5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-фенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-(6-((4-бром-2,6- дифторфенэтил)амино)пиримидин-4- ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он]	0.9 (C)	473.2
34	5-(4-(6-((4-Бром-2,6- дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)- [1,2,4]оксадиазол-3(2H)-он [таутомерная форма: 5- (4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ол]	0.9 (C)	474
35	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.0 (C)	476.4
36	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота	1.0 (C)	492.2
37	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	1.0 (C)	480.2
38	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.1 (C)	489.9
39	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота	1.1 (C)	494.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
40	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	1.0 (C)	494.1
41	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота	1.0 (C)	500
42	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	1.1 (C)	504.3
43	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксибензойная кислота	1.1 (C)	506.2
44	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота	1.1 (C)	512.3
45	3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-пропионовая кислота (*1)	0.8 (C)	522.4
46	2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-4-карбоновая кислота	1.0 (C)	473.3
47	(E)-3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-акриловая кислота	1.2 (C)	510.3
48	(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-уксусная кислота	0.89 (B)	497.90
49	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота	0.9 (C)	492.2
50	4-{6-[2-(4-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (C)	472.2
51	4-{6-[2-(4-Бром-2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*2)	1.0 (C)	486.1
52	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (C)	502
53	5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (C)	390.2
54	5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (C)	448.2

Пример 55: 3-Этоксi-5-[6-(2-*o*-толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)

Следуя общей методике F с использованием 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты и 2-метилфенэтиламина, указанное в

заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 285.06$.

а) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота

Смесь 3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновой
 5 кислоты (2410 мг, 9.05 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (25 мл) нагревают до
 100 °С в течение 1 ч 15 мин. $POCl_3$ удаляют при пониженном давлении и остаток
 разбавляют с помощью EtOAc и промывают водой. Органический слой
 концентрируют при пониженном давлении, и оставшийся хлорангидрид кислоты
 вносят в EtOAc и ацетонитрил, затем добавляют воду. РМ перемешивают в
 10 течение выходных дней. Слои разделяют и водный слой экстрагируют снова с
 помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над $MgSO_4$,
 фильтруют, и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением
 указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (1.8860 г,
 73%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+MeCN]^+ = 326.02$.

б) 3-Этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Суспензию метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-
 карбоксилата (2664 мг, 9.05 ммоль) в диоксане (12.5 мл) и конц. водн. HCl (16.3
 мл) нагревают до 50°C и перемешивают в течение 24 ч, затем в течение
 20 выходных дней при КТ. Суспензию фильтруют и промывают гептаном, затем
 MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток
 растворяют в смеси ТГФ/ H_2O 10:1 (60 мл) и добавляют 2М NaOH (70 мл), и РМ
 перемешивают в течение 1 ч при КТ. РМ нейтрализуют с помощью 2М HCl,
 затем концентрируют при пониженном давлении до приблизительно 1/3 ее
 25 объема. Добавляют ацетонитрил, и твердое вещество, которое выпало в осадок,
 отфильтровывают и промывают с помощью MeCN, и сушат в высоком вакууме с
 получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого
 твердого вещества (2.718 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ =$
 267.10.

в) Метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат

Смесь 4-хлор-6-метоксипиримидина (7124 мг, 48.3 ммоль), метил 3-этокси-
 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата (3141 мг,
 10.1 ммоль), моногидрата трехзамещенного фосфата калия (6951 мг, 30.2 ммоль)

и Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (822 мг, 1.01 ммоль) в ДМФА (50 мл) и воде (1.09 мл, 60.4 ммоль) дегазируют в течение 15 мин в потоке азота, затем перемешивают при КТ в течение ночи. РМ затем распределяют между насыщ. водн. NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc, затем его доводят до pH = 1 с помощью 2М HCl и экстрагируют один раз с помощью EtOAc. Этот последний органический слой дополнительно промывают (3х) соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан/EtOAc 7:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (2.402 г, 81%). ЖХ-МС А: t_R = 0.54 мин; [M+H]⁺ = 267.10.

д) Метил 3-этоксиг-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.3.1., используя метил 3-этокситиофен-2-карбоксилат, в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС А: t_R = 0.63 мин; [M+H]⁺ = 313.13.

Соединения Примеров 56 - 82, которые перечислены в Таблице 6 ниже, получают, используя тот же метод, что и описанный для синтеза Примера 55, по реакции 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 55-а) с соответствующими коммерчески доступными фенэтиламинами.

Таблица 6: Примеры 56 - 82

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
56	3-Этоксиг-5-{6-[2-(2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0	388.2
57	5-{6-[2-(2,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*3)	1.1	397.9
58	3-Этоксиг-5-{6-[2-(4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1	438
59	3-Этоксиг-5-{6-[2-(3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*3)	0.9	400.3
60	3-Этоксиг-5-{6-[2-(4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*3)	0.9	400.4

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
61	3-Этоксид-5-{6-[2-(3-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*3)	1.1	438.2
62	5-[6-(2- <i>n</i> -Толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2	407.9
63	5-{6-[2-(3-Метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1	424.2
64	5-{6-[2-(2,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.3	422.2
65	5-{6-[2-(4-Хлор-2-нитрофенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	449.2
66	5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.1	438.3
67	5-{6-[2-(3,5-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9	430.1
68	5-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.1	398
69	3-Этоксид-5-{6-[2-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.7	386.2
70	5-{6-[2-(2-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	448.3
71	5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.1	478.1
72	5-{6-[2-(2,5-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9	430.1
73	5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9	430
74	5-{6-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	478.4
75	3-Этоксид-5-(6-фенэтиламинопиримидин-4-ил)-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9	370.2
76	3-Этоксид-5-{6-[2-(3-метоксикарбонилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9	428.1
77	5-{6-[2-(3-Хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	404.2

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
78	5-{6-[2-(2-Хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	404.3
79	5-{6-[2-(3-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	448
80	3-Этокси-5-{6-[2-(4-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9	388.2
81	3-Этокси-5-{6-[2-(3-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0	388.2
82	5-{6-[2-(4-Хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0	404.3

Пример 83: 3-(5-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(3,4-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике I с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола и 2-(3,4-диметилфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединения получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 438.17$.

а) 3-(3-Этокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Суспензию 3-(3-этокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (5180 мг, 12.1 ммоль) в HCl (4М в диоксане, 100 мл) нагревают при 100°C в течение ночи, охлаждают до КТ, и растворитель частично удаляют. Твердый остаток отфильтровывают, промывая водой, и сушат в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 307.01$.

б) 3-(3-Этокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

К смеси 3-этокси-N'-гидрокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-тиофен-2-карбоксимидамида (6930 мг, 22.6 ммоль) и DBU (8.62 мл, 56.5 ммоль) в смеси диоксан/ДМСО (3:2, 220 мл) добавляют CDI (5498 мг, 33.9 ммоль). РМ перемешивают при 100°C в течение 30 мин, затем охлаждают до КТ. Выполнение упаривания растворителя и растирания в 2 н. HCl приводит к

получению указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7.15 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 321.14$.

с) 3-Этокси-N'--гидрокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксимид

5 Суспензию 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (6860 мг, 24.7 ммоль), ТЕА (10.3 мл, 74 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (2.59 мл, 61.7 ммоль) в EtOH (220 мл) нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждают до КТ и обрабатывают водой (30 мл). Желтое твердое вещество отфильтровывают и сушат в высоком вакууме.

10 Фильтрат концентрируют и твердое вещество растирают в воде, отфильтровывают и объединяют с первой порцией продукта. Указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества (6.93 г, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 295.23$.

d) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил

15 К суспензии 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамида (6940 мг, 22.4 ммоль) в ДМФА (130 мл) при 0°C порциями добавляют хлорангидрид циануровой кислоты (6248 мг, 33.5 ммоль). РМ затем перемешивают при КТ в течение 45 мин. Ее охлаждают до 0°C и разбавляют водой. Твердое вещество отфильтровывают, промывая водой и затем EtOAc, и сушат в высоком вакууме. Фильтрат два раза экстрагируют с помощью EtOAc,

20 объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Обе порции твердого вещества объединяют с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (5.49 г, 94%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин;

25 $[M+H]^+ = 262.26$.

е) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

К раствору 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (7410 мг, 26.4 ммоль) в ТГФ (140 мл) при КТ добавляют CDI (4861 мг, 29.1 ммоль). РМ перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют NH_4OH (25% раствор, 61.1 мл, 397 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин,

30 затем концентрируют при пониженном давлении, и остаток растирают в 2 н. HCl. Указанное в заголовке соединение отфильтровывают, сушат в высоком вакууме, и получают в виде желтого твердого вещества (6.94 г, 94%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 280.22$.

г) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Суспензию метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (7870 мг, 26.2 ммоль) в MeOH (210 мл) и 2М NaOH (38.8 мл, 419 ммоль) перемешивают в течение ночи при КТ. Затем ее подкисляют с помощью 8 н. HCl (60 мл), MeOH удаляют в вакууме и взвесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7.41 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 281.19$.

г) Метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат

Смесь метил 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата (10520 мг, 30 ммоль), 4-хлор-6-метоксипиримидина (4645 мг, 31.5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (2449 мг, 3 ммоль) и моногидрата трехзамещенного фосфата калия (20719 мг, 90 ммоль) в воде (4 мл) и ДМФА (150 мл) дегазируют в течение 20 мин в потоке азота, затем перемешивают при КТ в течение 1 ч 15 мин. РМ фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в вакууме, остаток распределяют между водой и EtOAc. Органический слой дополнительно промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (гептан/EtOAc, от 1:0 до 0:1) приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7.87 г, 89%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 295.18$.

г) Метил 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.2.1., используя метил 3-этокситиофен-2-карбоксилат, в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 313.13$.

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83, синтезируют следующие примеры, исходя из 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола и соответствующих коммерчески доступных фенэтиламинов или фенэтиламинов А.1.1. – А.1.8., описанных выше (см. таблицу 7).

Таблица 7: Примеры 84 - 127

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
84	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-трифторметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-трифторметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.3 (C)	572.1
85	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	532.1
86	3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	492
87	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фтор-6-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	536.1
88	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	547.9
89	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-пропоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-пропоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.3 (C)	546.1
90	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	522.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
91	3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2-метиламинофенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-хлор-2-метиламинофенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (С)	473.1
92	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (С)	458
93	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (С)	496.2
94	3-(5-{6-[2-(2-Бром-5-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2-бром-5-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (С)	522.1
95	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-этокси-4-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-этокси-4-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (С)	472.1
96	5-Хлор-2-(2-((6-(4-этокси-5-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)бензонитрил [таутомерная форма: 5-хлор-2-(2-{6-[4-этокси-5-(5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-бензонитрил]	1.1 (С)	469.2
97	2-(2-((6-(4-Этокси-5-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)-5-фторбензонитрил [таутомерная форма: 2-(2-{6-[4-этокси-5-(5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-5-фторбензонитрил]	1.0 (С)	453.4

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
98	3-(5-{6-[2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	480.1
99	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	468
100	3-(5-{6-[2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	480.2
101	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	464.2
102	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-{6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	454
103	3-(5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	446.2
104	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-этилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-этилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.3 (C)	516.2
105	3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	480.1

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
106	3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-хлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-3-хлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	522.1
107	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	524.1
108	3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-фторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-3-фторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	506.2
109	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-диметиламинофенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-диметиламинофенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	531.1
110	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	524.1
111	3-(5-{6-[2-(4-Бром-5-фтор-2-метилфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-5-фтор-2-метилфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	520.2
112	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-пирролидин-1-илфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-пирролидин-1-илфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.3 (C)	556.9

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
113	3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метилфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-3-метилфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	502.2
114	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	520
115	3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-3-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	518.1
116	3-(5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(2,4-диметоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	470
117	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (3-этокси-5-{6-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.9 (C)	456
118	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (3-этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.9 (C)	456.2
119	3-(5-{6-[2-(2,3-Диметоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(2,3-диметоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.0 (C)	470.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
120	3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(5-бром-2-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	518.1
121	3-(5-{6-[2-(3,4-Дихлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(3,4-дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин- 4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	478.1
122	3-(5-{6-[2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.1 (C)	474.1
123	3-(5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(2,4-дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин- 4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	478
124	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-хлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2-хлорфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.02 (B)	521.89
125	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2-фторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	506.4
126	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2-метоксифенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	518
127	3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метилфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3- (5-{6-[2-(4-бром-2-метилфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)- [1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.2 (C)	502.2

Пример 128: Амид 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты

К раствору 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 54, 366 мг, 0.816 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляют EDC.HCl (172 мг, 0.898 ммоль) и НОВТ (121 мг, 0.898 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Затем ее охлаждают до 0°C и добавляют 25% раствор аммиака (1.24 мл). РМ перемешивают в течение 1 ч при КТ, затем концентрируют при пониженном давлении, и остаток распределяют между EtOAc и 1M NaOH (pH 10). Водный слой повторно экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (342 мг, 94%). ЖХ-МС А: t_R = 0.78 мин; [M+H]⁺ = 446.98.

Пример 129: 5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокси-N-гидрокситиофен-2-карбоксаимидин

Смесь 5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрила (84 мг, 0.196 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (27.5 мг, 0.391 ммоль) и ТЕА (0.0545 мл, 0.391 ммоль) в EtOH (2.52 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90°C в течение 3 ч. После того, как смесь охладится до КТ, РМ разбавляют водой и осадок отфильтровывают, промывая водой и EtOH, таким образом, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (49 мг, 55%). ЖХ-МС А: t_R = 0.73 мин; [M+H]⁺ = 463.93.

а) 5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрил

К суспензии амида 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 128, 190 мг, 0.425 ммоль) в ДМФА (1.3 мл) при 0°C порциями добавляют хлорангидрид циануровой кислоты (117 мг, 0.637 ммоль). РМ затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 15 мин. Затем ее разбавляют водой и экстрагируют (3х) с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc 1:4) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (84 мг, 46%). ЖХ-МС А: t_R = 0.98 мин; [M+H]⁺ = 431.05.

Пример 130: 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Смесь 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокси-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидина (Пример 129, 48.6 мг, 0.105 ммоль), 1,1'-карбонилдиимидазола (25.6 мг, 0.158 ммоль) и DBU (0.0273 мл, 0.179 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивают при 90°C в течение 1 ч. После того, как смесь охладится до КТ, добавляют 1М HCl, осадок отфильтровывают, промывая водой
10 и Et₂O, таким образом, получая чистый ожидаемый продукт в виде желтого твердого вещества (42 мг, 81%). ЖХ-МС А: t_R = 0.88 мин; [M+H]⁺ = 489.88.

Пример 131: [2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[4-этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин

К суспензии 5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-
15 этокситиофен-2-карбонитрила (Пример 129-а, 100 мг, 0.233 ммоль) в толуоле (1.80 мл) добавляют триметилсилилазид (0.0459 мл, 0.349 ммоль) и оксид дибутилолова (5.8 мг, 0.0233 ммоль). РМ перемешивают в запаянной трубке при 110°C в течение 8 ч. Ее охлаждают до КТ, добавляют триметилсилилазид (0.0153 мл, 0.116 ммоль) и оксид дибутилолова (5.8 мг, 0.0233 ммоль). РМ
20 перемешивают при 110°C в течение ночи. После того, как смесь охладится до КТ, РМ концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью основной препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (50 мг, 50%). ЖХ-МС А: t_R = 0.83 мин; [M+H]⁺ = 474.01.

25 **Пример 132:** 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол]

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-
30 тиокарбонилдиимидазол, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС А: t_R = 1.08 мин; [M+H]⁺ = 503.91.

Пример 133: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

[таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксимидаид, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 547.49$.

а) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксимидаид

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого масла. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 521.81$.

б) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил

Следуя общей методике F, используя 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин и 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде красного порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 1.19$ мин; $[M+H]^+ = 488.89$.

с) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил

Следуя методике, описанной для Примера 83-d, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

д) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид

Следуя методике, описанной для Примера 83-e, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 307.97$.

е) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота

Следуя методике, описанной для Примера 55-с, используя 4,6-дихлорпиримидин и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (А.3.4.), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+MeCN]^+ = 349.91$.

Пример 134: Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение образуется в качестве побочного продукта при синтезе Примера 133-а, причем выделяют его в виде белого порошка. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 506.81$.

Пример 135: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 479.9$.

а) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде серого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 455.93$.

б) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил

Следуя методике, описанной для Примера 55-с, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 5-цианотиофен-2-бороновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 420.78$.

Пример 136: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-3-метилтиофен-2-карбоксимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 493.89$.

10 **а) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-3-метилтиофен-2-карбоксимидамид**

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-метилтиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде сырой смеси, которую используют без дополнительной очистки. ЖХ-МС В: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 467.75$.

б) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-метилтиофен-2-карбонитрил

20 Следуя методике, описанной для Примера 55-с, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 5-циано-4-метилтиофен-2-бороновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 436.81$.

Пример 137: 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

25 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксиацетимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 502.08$.

а) 2-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксиацетимидамид

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 476.16$.

б) 2-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрил

К перемешиваемой суспензии N-(4-бромфенэтил)-6-(5-(хлорметил)-4-этокситиофен-2-ил)пиримидин-4-амина (192 мг, 0.424 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) при КТ по каплям добавляют раствор цианида натрия (83.1 мг, 1.7 ммоль) в воде (0.4 мл). РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем разбавляют с помощью EtOAc и два раза промывают насыщ. водн. $NaHCO_3$ и один раз соевым раствором. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (117 мг, 63%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 443.22$.

в) N-(4-Бромфенэтил)-6-(5-(хлорметил)-4-этокситиофен-2-ил)пиримидин-4-амин

К раствору (5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)метанола (75 мг, 0.173 ммоль) в ДХМ (1.7 мл) при КТ добавляют тионилхлорид (0.0191 мл, 0.259 ммоль), и РМ перемешивают в течение 1 ч. Затем ее концентрируют в вакууме с получением сырого ожидаемого продукта в виде сероватого твердого вещества (82 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 450.06$.

д) (5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)метанол

К раствору метил 5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилата (550 мг, 1.13 ммоль) в ТГФ (20 мл) при $-78^\circ C$ по каплям добавляют гидрид диизобутилалюминия (1.0 М в ДХМ, 6.2 мл, 6.78 ммоль), и РМ перемешивают в течение 3 ч. По каплям добавляют гидрид диизобутилалюминия (1.0 М в ДХМ, 3.1 мл, 3.39 ммоль), и РМ перемешивают в течение 3 ч. Затем ее осторожно гасят при $-78^\circ C$ путем добавления по каплям насыщ. водн. NH_4Cl . После того, как смесь охладится до КТ, добавляют ДХМ и

насыщенный раствор сегнетовой соли, двухфазную смесь энергично перемешивают при КТ, затем фильтруют через целит. Слои разделяют, затем органический слой два раза промывают солевым раствором, разделяют, пропуская через картридж фазоразделителя, и концентрируют. Твердый остаток
 5 растирают в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывают, промывая с помощью Et₂O, и сушат в вакууме с получением чистого ожидаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (375 мг, 76%). ЖХ-МС А: t_R = 0.78 мин; [M+H]⁺ = 434.09.

е) Метил 5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилат
 10

Следуя методике, описанной для Примера 55-с, используя N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.2.) и метил 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (Пример 83-h), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка. ЖХ-МС
 15 В: t_R = 0.96 мин; [M+H]⁺ = 462.15.

Пример 138: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

20 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 2-(5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксиацетимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; [M+H]⁺ = 538.02.

а) 2-(5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксиацетимидамид
 25

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 2-(5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-
 30 желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.70 мин; [M+H]⁺ = 511.90.

б) 2-(5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрил

Следуя общей методике I с использованием 2-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрила и 2-(4-бром-2,6-

дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 479.07$.

с) 2-(3-Этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрил

5 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 83-а, используя 2-(3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 262.07$.

d) 2-(3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрил

10 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 137-b, используя 4-(5-(хлорметил)-4-этокситиофен-2-ил)-6-метоксипиримидин, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 276.12$.

е) 4-(5-(Хлорметил)-4-этокситиофен-2-ил)-6-метоксипиримидин

15 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 137-с, используя (3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)метанол, указанное в заголовке соединение получают в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

20 f) (3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)метанол

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 137-d, используя метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (Пример 83-g), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 267.10$.

25 Пример 139: {6-[5-(5-Амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-4-этокситиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-бромфенил)-этил]-амин

N-(4-Бромфенэтил)-6-(4-этокси-5-(5-(трихлорметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-амин (17 мг, 0.0259 ммоль) при КТ растворяют в NH_3 (7М в MeOH, 0.5 мл), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Затем ее
30 концентрируют и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 487.07$.

а) N-(4-Бромфенэтил)-6-(4-этоксид-5-(5-(трихлорметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-амин

Ангидрид трихлоруксусной кислоты (0.0169 мл, 0.0908 ммоль) при КТ добавляют к суспензии 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этоксид-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидина (Пример 129, 50 мг, 0.0757 ммоль) в толуоле (0.35 мл). Суспензию перемешивают при 115 °С в течение 30 мин, затем охлаждают до КТ. Затем ее разбавляют с помощью EtOAc и два раза промывают насыщ. водн. NaHCO₃ и один раз соевым раствором. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc 1:1), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (17 мг, 38%). ЖХ-МС В: t_R = 1.16 мин; [M+H]⁺ = 590.20.

Пример 140: [2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[4-этоксид-5-(5-метоксид-1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин

К раствору N-(4-бромфенэтил)-6-(4-этоксид-5-(5-(трихлорметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-амин (Пример 139-а, 18 мг, 0.0275 ммоль) в ДМФА (0.275 мл) при КТ по каплям добавляют метилат натрия (0.5 М в метаноле, 0.082 мл, 0.0412 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч, гасят водой, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3 мг, 20%). ЖХ-МС D: t_R = 1.15 мин; [M-H]⁺ = 501.90.

Пример 141: 2-[3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-иламино]-этанол

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 139, используя N-(4-бромфенэтил)-6-(4-этоксид-5-(5-(трихлорметил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-амин (139-а) и этаноламин, соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.81 мин; [M+H]⁺ = 531.07.

Пример 142: [2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[4-этоксид-5-(5-оксетан-3-ил)-1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин

Оксетан-3-карбоновую кислоту (9.27 мг, 0.0908 ммоль) растворяют в ДМФА (0.746 мл) и последовательно добавляют ТВТУ (29.2 мг, 0.0908 ммоль) и DIPEA (0.0311 мл, 0.182 ммоль). После 5 мин перемешивания при КТ, добавляют 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этоксид-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидин (Пример 129, 40 мг, 0.0606 ммоль), и РМ

перемешивают при КТ в течение ночи, затем при 120°C в течение 1 ч 40 мин. После охлаждения до КТ, РМ непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4 мг, 12%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 527.95$.

5 **Пример 143: [3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-метанол**

Ацетоксиуксусную кислоту (5.42 мг, 0.0454 ммоль) растворяют в ДМФА (0.561 мл) и последовательно добавляют ТВТУ (14.6 мг, 0.0454 ммоль) и DIPEA (0.0183 мл, 0.107 ммоль). После 5 мин перемешивания при КТ, добавляют 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоксаимидин (Пример 129, 30 мг, 0.0454 ммоль) и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения до КТ, РМ непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2.4 мг, 11%). ЖХ-МС
15 D: $t_R = 1.01$ мин; $[M-H]^+ = 501.87$.

Пример 144: 3-[2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-[2-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-этил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

20 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 3-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксипропанамид и 1,1'-карбонилдиимидазол, соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 515.90$.

а) **3-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-N'-гидроксипропанамид**

25 Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, исходя из 3-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)пропаннитрила, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 490.12$.

б) **3-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)пропаннитрил**

30 К смеси (5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)метанола (Пример 137-d, 266 мг, 0.612 ммоль) и йодида (цианометил)триметилфосфина (391 мг, 1.53 ммоль) добавляют пропионитрил

(1.22 мл) и DIPEA (0.335 мл, 1.96 ммоль). РМ перемешивают при 95°C в запаянной трубке в течение 3 ч. При КТ осторожно добавляют воду (66 мг, 3.67 ммоль), и РМ перемешивают при 95°C в течение 2 ч. РМ охлаждают до КТ, разбавляют водой (10 мл) и HCl (1 М, 1 мл), и экстрагируют с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные экстракты промывают солевым раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (43 мг, 15%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 457.10$.

Пример 145: 1-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-этанол

К раствору 1-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)этан-1-она (65 мг, 0.146 ммоль) в EtOH (2 мл) при 0 °C добавляют борогидрид натрия (27.5 мг, 0.728 ммоль) и затем РМ перемешивают при КТ в течение выходных дней. Добавляют борогидрид натрия (27.5 мг, 0.728 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 1 ч. РМ гасят путем добавления по каплям ацетона и концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между водой и EtOAc, затем органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (38 мг, 57%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 447.87$.

а) 1-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)этан-1-он

В высушенную пламенем колбу, содержащую 5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид (115 мг, 0.234 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °C по каплям добавляют бромметилмагний (3М в ТГФ, 0.25 мл, 0.75 ммоль), затем раствор перемешивают при КТ в течение 1 ч, и гасят насыщ. водн. NH₄Cl и разбавляют с помощью EtOAc. Некоторое количество продукта остается нерастворимым на границе раздела из двух слоев, и поэтому его отфильтровывают с получением 24 мг (23%) чистого продукта в виде бежевого твердого вещества. Фазы фильтрата разделяют, органический слой промывают солевым раствором (2х), сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением ожидаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (65 мг, 62%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 446.03$.

б) 5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид

Смесь 5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 54, 194 мг, 0.427 ммоль), N,O-диметилгидрохлорида гидроксилamina (63.8 мг, 0.641 ммоль), ТЕА (0.178 мл, 1.28 ммоль) и НАТУ (244 мг, 0.641 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) перемешивают при КТ в течение 1 ч, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (115 мг, 55%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 490.96$.

Пример 146: (5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-мочевина

К раствору гидрохлорида 6-(5-амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(4-бромфенэтил)пиримидин-4-амина (19.3 мг, 0.0424 ммоль) в ДХМ (0.5 мл) при КТ последовательно добавляют ТЕА (0.01 мл, 0.0718 ммоль) и трихлорацетилизотиоцианат (0.01 мл, 0.0809 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч 30 мин, концентрируют и остаток вносят в NH_3 (7М в MeOH, 0.5 мл) и перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ разбавляют с помощью ДХМ и воды. Продукт выпадает в осадок в виде желтого твердого вещества, которое отфильтровывают и сушат в высоком вакууме (11 мг, 58%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 462.00$.

а) Гидрохлорид 6-(5-амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(4-бромфенэтил)пиримидин-4-амина

Раствор *трет*-бутил (5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)карбамата (22 мг, 0.0424 ммоль) в 4М HCl в диоксане (1 мл) перемешивают при КТ в течение 2 ч, затем его концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (19.3 мг, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 419.09$.

б) Трет-бутил (5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)карбамат

5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновую кислоту (Пример 54, 100 мг, 0.22 ммоль) суспендируют в *трет*-бутаноле (0.75 мл) и при КТ добавляют дифенилфосфорилиазид (0.0474 мл, 0.22 ммоль), после чего ТЕА (0.0311 мл, 0.221 ммоль). РМ нагревают при 90°C и перемешивают в течение 5 ч. После того, как смесь охладится до КТ, ее

разбавляют насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc . Органический слой два раза промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc 1:1) приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (23 мг, 20%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519.06$.

Пример 147: 3-(3-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 130, используя 1,1'-карбонилдиимидазол и 3-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидроксибензимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.99$.

а) 3-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидроксибензимидамид

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 129, используя 3-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.07$.

б) 3-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил

Следуя общей методике G с использованием N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амина (А.2.2.) и 3-цианофенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.05$.

Пример 148: 2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-карбоновая кислота

К раствору этил 4-этокси-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (59 мг, 0.2 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют ТЕА (0.151 мл, 1.08 ммоль) и RuVор (150 мг, 0.288 ммоль). РМ перемешивают до полного растворения при КТ в течение нескольких минут и добавляют 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин (59 мг, 0.25 ммоль). РМ нагревают при 100°C в течение 30 мин в МВ приборе. Добавляют 10% NaOH (0.721 мл, 2 ммоль), и РМ перемешивают при 70°C в течение ночи. Очистка с помощью преп. ЖХ-МС

приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 486.95$.

а) Этил 4-этокси-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, с использованием этил 4-этокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 296.15$.

б) Этил 4-этокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

К раствору этил 4-гидрокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (1730 мг, 6.15 ммоль) в ДМФА (40 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляют K_2CO_3 (2168 мг, 15.4 ммоль), и РМ нагревают при 60°C. Добавляют йодэтан (0.749 мл, 9.23 ммоль), и РМ перемешивают при 75°C в течение ночи. Затем ее охлаждают до КТ и добавляют воду (75 мл). Водн. слой экстрагируют с помощью ДХМ, органические экстракты сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (1.75 г, 76%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 310.24$.

в) Этил 4-гидрокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

К раствору 6-метоксипиримидин-4-карботиоамида (1000 мг, 5.85 ммоль) в толуоле (40 мл) при КТ добавляют пиридин (1.9 мл, 23.4 ммоль), после чего добавляют диэтилброммалонат (1.52 мл, 8.19 ммоль). РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждают до КТ и обрабатывают 2 н. HCl. Продукт отфильтровывают. Слои фильтрата разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют, упаривают досуха. Остаток объединяют с первой порцией продукта, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (1.73 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 282.18$.

Пример 149: 2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-карбоновая кислота

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 148, используя этил 4-этил-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат и 2-(4-бром-2,6-

дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 470.90$.

а) Этил 4-этил-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, с использованием
 5 этил 4-этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 266.26$.

б) Этил 4-этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

К раствору метил 2-хлор-3-оксовалерианата (0.96 мл, 6.5 ммоль) в EtOH (30
 10 мл) добавляют 6-метоксипиримидин-4-карботиоамид (1000 мг, 5.91 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение ночи. Добавляют метил 2-хлор-3-оксовалерианат (1.31 мл, 8.86 ммоль), и РМ дополнительно нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждают до КТ и обрабатывают водой (15 мл), охлаждают до 0°C. Осадок
 15 отфильтровывают, промывая с помощью MeOH, и сушат в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде розоватого твердого вещества (485 мг, 28%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 294.20$.

Пример 150: 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

20 **[таутомерная форма: 3-(2-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 148, используя 3-(4-этоксипиримидин-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол и 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают
 25 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 524.05$.

а) 3-(4-Этоксипиримидин-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, с использованием
 30 3-(4-этоксипиримидин-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола, указанное в заголовке соединение получают в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 308.17$.

**б) 3-(4-Этокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-б, с использованием 4-этоксид-N'-гидрокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксимида, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 321.93$.

с) 4-Этоксид-N'-гидрокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксимид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, с использованием 4-этоксид-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбонитрила, указанное в заголовке соединение получают в виде темно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 296.17$.

д) 4-Этоксид-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбонитрил

К раствору 4-этоксид-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбальдегида (465 мг, 1.75 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляют NH_4OH (25%, 4.05 мл, 26.3 ммоль) и I_2 (1824 мг, 7.19 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Затем ее выливают в 10 мл 40% $NaHSO_3$ (15 мл) и экстрагируют с помощью $EtOAc$, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 263.25$.

е) 4-Этоксид-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбальдегид

Смесь этил 4-этоксид-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (Пример 148-б, 706 мг, 2.64 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждают до -78°C и по каплям добавляют $DiBAI-H$ (1М в ТГФ, 5.28 мл, 5.28 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь гасят при 0°C путем добавления по каплям воды (200 мкл), затем 10% $NaOH$ (400 мкл) и в заключение воды (600 мкл). Содержащий алюминий осадок отфильтровывают на набивке целита и промывают с помощью $EtOAc$. Фильтрат сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (20 мл) и добавляют MnO_2 (2701 мг, 26.4 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 ч при КТ, затем фильтруют через набивку целита и промывают с помощью $EtOAc$. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 266.25$.

Пример 151: 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он
[таутомерная форма: 3-(2-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 148, используя 3-(4-этил-2-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол и 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 510.98$.

а) 3-(4-Этил-2-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-
 10 **[1,2,4]оксадиазол-5-ол**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, с использованием 3-(4-этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола, указанное в заголовке соединение получают в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 292.17$.

б) 3-(4-Этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-
 15 **[1,2,4]оксадиазол-5-ол**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-б, с использованием 4-этил-N'-гидрокси-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксимида, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-оранжевого твердого
 20 вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 320.21$.

с) 4-Этил-N'-гидрокси-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-
карбоксимид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, с использованием 4-этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбонитрила, указанное в
 25 заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 294.21$.

д) 4-Этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбонитрил

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-д, с использованием 2-(6-этоксипиримидин-4-ил)-4-этилтиазол-5-карбоксамида, указанное в
 30 заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 261.29$.

е) 2-(6-Этоксипиримидин-4-ил)-4-этилтиазол-5-карбоксамид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-е, с использованием 2-(6-этоксипиримидин-4-ил)-4-этилтиазол-5-карбоновой кислоты, указанное в

заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 279.25$.

г) 2-(6-Этоксипиримидин-4-ил)-4-этилтиазол-5-карбоновая кислота

Охлажденный льдом раствор этил 4-этил-2-(6-этоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (Пример 149-b, 1000 мг, 3.09 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH 1:1 (15 мл) обрабатывают 10% NaOH (5.58 мл, 15.5 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 20 ч. Растворители удаляют при пониженном давлении, водную фазу экстрагируют один раз с помощью Et₂O. Водную фазу затем подкисляют 2 н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленоватого твердого вещества (522 мг, 64%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 280.24$.

Пример 152: 5-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ол [таутомерная форма: 5-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2(3H)-он]

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83, используя 5-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ол, 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин и ВОР, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 526.01$.

а) 5-(3-Этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, с использованием *трет*-бутил (5-(3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил)карбоната, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 307.04$.

б) Трет-бутил (5-(3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил) карбонат

К раствору 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбогидразида (150 мг, 0.635 ммоль) и DMAP (7.84 мг, 0.0635 ммоль) в ТГФ (6 мл) при КТ порциями добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (693 мг, 3.18 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение ночи, затем распределяют между

ДХМ и насыщ. водн. NaHCO_3 . Два слоя разделяют с помощью фазоразделяющего шприца и органический слой концентрируют досуха. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (31 мг, 43%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.16$.

5 **с) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбогидразид**

К раствору метил 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (Пример 83-g, 257 мг, 0.873 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляют моногидрат гидразина (0.216 мл, 4.37 ммоль). РМ перемешивают при 80°C в течение 3 ч и затем концентрируют досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (253 мг, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.16$.

Пример 153: 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота

15 Следуя общей методике G, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (А.3.3.), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485.96$.

20 **Пример 154: N-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-метансульфонамид**

25 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновую кислоту (Пример 153, 70 мг, 0.145 ммоль) растворяют в смеси ДМСО/ТГФ (2:1) (3 мл) и добавляют CDI (35.2 мг, 0.217 ммоль). РМ нагревают при 60°C в течение 1 ч, охлаждают до КТ и обрабатывают метансульфонамидом (31.2 мг, 0.318 ммоль) и DBU (0.054 мл, 0.361 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч 30 мин. ТГФ удаляют при пониженном давлении, добавляют несколько капель ТЕА, и смесь фильтруют через фильтр ватмана и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563.03$.

30 **Пример 155: 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамид**

 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 154, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновую

кислоту (Пример 153) и сульфамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 561.78$.

Пример 156: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он
5 [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83, используя 3-(3-этокси-5-(6-гидрокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол и 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение
 10 получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 540.05$.

а) 3-(3-Этокси-5-(6-гидрокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, используя 3-(3-этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол,
 15 указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 321.04$.

б) 3-(3-Этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-б, используя 3-этокси-N'-гидрокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксимидамид,
 20 указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 335.05$.

в) 3-Этокси-N'-гидрокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксимидамид
 25

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, используя 3-этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 309.09$.

д) 3-Этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил
 30

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-д, используя 3-этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид, указанное

в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 276.18$.

е) 3-Этокси-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил

5 Раствор метил 3-этоксид-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (450 мг, 1.46 ммоль) в NH_3 (7М в MeOH, 15 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 д, затем его концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (449 мг, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 294.13$.

10 **ф) Метил 3-этоксид-5-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-г, используя метил 3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (Пример 83-г) и 4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин, указанное в заголовке
15 соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 309.10$.

Пример 157: 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83, используя 3-(3-этоксид-5-(6-гидрокси-2-метилпиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол (Пример 156-а) и 4-бромфенэтиламин, указанное в заголовке соединение
20 получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 504.07$.

Пример 158: 2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-ацетамид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 156-е, используя метил 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетат и NH_3 в MeOH, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого
30 вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 417.05$.

а) Метил 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-g, используя N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.2.) и метил 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 431.94$.

б) Метил 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.18., используя метил тиофен-2-ацетат, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 283.14$.

Пример 159: рац-2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота

Смесь 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрила (30 мг, 0.0726 ммоль) в HCl конц. (0.35 мл) перемешивают в запаянной трубке при 85 °С в течение 45 мин. Затем ее охлаждают до 0°С, подщелачивают с помощью NH₄OH и очищают с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (23 мг, 73%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 432.06$.

а) 2-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-g, используя N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.2.) и 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 413.07$.

б) 2-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.18., используя 2-(тиофен-2-ил)пропаннитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; без ионизации.

Пример 160: 4-Хлор-2-(2-{6-[4-этоксифен-5-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-

бензонитрил [таутомерная форма: 4-хлор-2-(2-{6-[4-этокси-5-(5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-бензонитрил]

В пробирку для МВ прибора загружают 3-(5-{6-[2-(2-бром-5-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он (Пример 94, 28 мг, 0.0536 ммоль), цианид меди(I) (0.00415 мл, 0.134 ммоль) и ДМФА (1 мл). Ее закрывают колпачком и нагревают при 160°C в течение 30 мин при МВ облучении. Добавляют цианид меди(I) (0.0124 мл, 0.402 ммоль), и смесь дополнительно нагревают при 180°C в течение 30 мин, затем при 170°C в течение 1 ч. РМ обрабатывают 0.5 мл 25%NH₄ОН и фильтруют через 0.45 мкм фильтр ватмана, промывая MeОН, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1 мг, 4%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 469.16$.

Пример 161: 3-(5-{6-[2-(4-Диметиламино-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-диметиламино-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

В пробирку для МВ прибора загружают 3-(5-{6-[2-(4-бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он (Пример 125, 15 мг, 0.0296 ммоль), диметиламин (2.0 М в ТГФ, 0.02 мл, 0.04 ммоль), XPhos (3 мг, 0.0061 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3 мг, 0.00328 ммоль) и Cs₂CO₃ (30 мг, 0.0921 ммоль) в толуоле (1 мл). Пробирку закрывают колпачком, вакуумируют и заполняют N₂ (3х). РМ нагревают при 120°C в течение 15 мин при МВ облучении. Добавляют диметиламин (2.0 М в ТГФ, 0.075 мл, 0.148 ммоль), и РМ дополнительно нагревают при 125°C в течение 30 мин. Добавляют диметиламин (2.0 М в ТГФ, 0.15 мл, 0.296 ммоль), и РМ нагревают при 130°C в течение 30 мин. Добавляют диметиламин (2.0 М в ТГФ, 0.15 мл, 0.296 ммоль), XPhos (3 мг, 0.0061 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3 мг, 0.00328 ммоль), и смесь нагревают при 150°C в течение 1 ч. РМ фильтруют на 0.45 мкм стекловолоконном фильтре, фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1 мг, 7%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 471.06$.

Пример 162: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он
[таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83, используя 3-(5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол и 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 538.06$.

10 **а) 3-(5-(6-Гидрокси-пиримидин-4-ил)-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-а, используя 3-(5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого
 15 вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 321.16$.

б) 3-(5-(6-Метокси-пиримидин-4-ил)-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-б, используя N'-гидрокси-3-изопропокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-
 20 карбоксимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 335.23$.

с) N'-Гидрокси-3-изопропокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксимидамид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, используя 3-
 25 изопропокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 309.26$.

д) 3-Изопропокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил

30 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-д, используя 3-изопропокси-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 276.27$.

е) 3-Изопропокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-е, используя 3-изопропокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 294.23$.

ф) 3-Изопропокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору метил 3-изопропокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (500 мг, 1.62 ммоль) в MeOH (16 мл) и ТГФ (10 мл) добавляют 1 н. NaOH (16.2 мл, 16.2 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение ночи, затем концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Основной водный слой подкисляют до pH=2, используя 1 н. HCl, и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (322 мг, 68%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 295.20$.

г) Метил 3-изопропокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-g, используя метил 3-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат и 4-хлор-6-метоксипиримидин, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 309.06$.

h) Метил 3-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.3., используя метил 3-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 259.12$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХ-МС колонке).

і) Метил 3-изопропокситиофен-2-карбоксилат

К раствору метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (8000 мг, 50.6 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°C порциями добавляют NaN (60% в масле, 2529 мг, 63.2 ммоль). После завершения выделения газа по каплям добавляют 2-бромпропан (15.84 мл, 166.8 ммоль). После выдерживания в течение 5 минут при 0°C, РМ дают нагреться до КТ, затем до 50°C в течение выходных дней. Ее охлаждают до КТ, гасят несколькими каплями воды, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между водой и EtOAc. Водный слой повторно экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневой жидкости (9.80 г, 97%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 201.24$.

Пример 163: 5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-(2-диметиламиноэтокси)-тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору метил 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (20 мг, 0.0458 ммоль), Cs₂CO₃ (44.8 мг, 0.137 ммоль) и TBAI (3.42 мг, 0.00917 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют (2-бромэтил)диметиламин (33.7 мг, 0.137 ммоль), и РМ нагревают при 120°C в течение ночи. РМ охлаждают до КТ и обрабатывают 10% NaOH (0.0917 мл, 0.229 ммоль), и дополнительно перемешивают при КТ в течение 4 ч. РМ фильтруют, промывая MeOH, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (3 мг, 16%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 527.07$.

а) Метил 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-гидрокситиофен-2-карбоксилат

Следуя общей методике G с использованием N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получают в виде твердого вещества цвета охры. ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 471.99$.

б) Метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.3., используя метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; без ионизации.

Пример 164: 3-Этоксид-5-{6-[2-(2-метоксид-5-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота

Следуя общей методике G, используя 6-хлор-N-(2-метоксид-4-(метилтио)фенил)пиримидин-4-амин (А.2.10.) и 3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (А.3.3.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 446.12$.

Пример 165: 4-{6-[2-(2-Метоксид-5-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота

Следуя общей методике H, используя 6-хлор-N-(2-метоксид-4-(метилтио)фенил)пиримидин-4-амин (А.2.10.) и метил 2-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (А.3.11.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 442.13$.

Соединения Примеров 166 – 274, которые перечислены в Таблице 8 ниже, получают путем применения либо общей методики G, либо H к пиримидингалогенидным производным А.2.1. – А.2.26. в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.3.1. – А.3.59.

Таблица 8: Примеры 166 - 274

Прим.	Соединение	t_R [мин] (метод С)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
166	3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-пропионовая кислота (*1)	0.849	492.2
167	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксид-6-фторбензойная кислота	1.17	524.2
168	2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-5-карбоновая кислота (*1)	0.977	471.9

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
169	2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-1Н-индол-6-карбоновая кислота	1.027	473.4
170	[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-[6-(1Н- индол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.814	429.1
171	1-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)- циклопропанкарбоновая кислота (*1)	0.935	518.2
172	1-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)- циклопропанкарбоновая кислота (*1)	0.98	516.3
173	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-метокси-5- метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин- 4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.987	464.1
174	5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)- изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-{6-[2- (4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол- 3(2Н)-он]	0.985	503.1
175	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-этокси-3-фторфенил)- уксусная кислота (*1)	0.945	510.0
176	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.057	470.1
177	3-Этокси-5-{6-[2-(2-фтор-6-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2- карбоновая кислота	0.997	418.3
178	3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-6-метилфенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2- карбоновая кислота	1.037	414.3
179	5-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метоксифенил)- этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2- карбоновая кислота	1.022	436.2
180	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.982	478.2
181	5-{6-[2-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.193	450.1
182	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.829	507
183	4-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2- метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2- этоксibenзойная кислота (*1)	0.908	460.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
184	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.002	486.1
185	5-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.047	466.2
186	(4-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.834	474.1
187	4-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.913	462
188	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.027	446.2
189	4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.987	418
190	(2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.859	434.2
191	(4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.869	436.3
192	(4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.908	432.2
193	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.972	452.9
194	(4-{6-[2-(2-Метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.913	448
195	4-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.042	494
196	4-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.047	496
197	4-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.091	492.3
198	5-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.17	500.1

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
199	4-{6-[2-(4-Дифторметил-2-метокси-5-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.923	456
200	4-{6-[2-(2-Метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.947	422.1
201	4-{6-[2-(2-Метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.992	418
202	(2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.864	434.1
203	3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.101	426
204	(4-{6-[2-(2-Метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.918	448.2
205	2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.967	460
206	4-{6-[2-(2-Метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.972	462.4
207	4-{6-[2-(2-Метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.022	458.1
208	3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.106	466.2
209	2-Изобутил-4-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.066	472
210	3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.131	482.1
211	2-Этокси-4-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.042	476.2
212	4-{6-[2-(2-Этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.042	475.9
213	4-{6-[2-(2-Этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.081	472.1

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
214	(2-Этоксид-4-{6-[2-(2-этоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.943	490.2
215	3-Этоксид-5-{6-[2-(2-этоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.18	480
216	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензамид	0.809	462.1
217	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензамид	0.868	476.4
218	4-{6-[2-(2-Дифторметоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.002	498.3
219	5-{6-[2-(2-Дифторметоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.126	502.1
220	4-{6-[2-(4-Дифторметоксид-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота (*1)	0.883	458.3
221	4-{6-[2-(4-Дифторметоксид-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.888	460.1
222	4-{6-[2-(4-Дифторметоксид-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.937	456.2
223	(4-{6-[2-(4-Дифторметоксид-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидфенил)-уксусная кислота (*1)	0.819	472.2
224	5-{6-[2-(4-Дифторметоксид-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.022	464.1
225	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(2-метоксид-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-пропионовая кислота (*1)	0.834	464
226	2-Этоксид-4-{6-[2-(2-фтор-6-метоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.007	478
227	3-Этоксид-5-{6-[2-(2-фтор-6-метоксид-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.136	484.1
228	4-{6-[2-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота (*1)	0.873	430.3
229	4-{6-[2-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.883	432.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
230	4-{6-[2-(2-Фтор-6-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.012	479.9
231	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.913	463.3
232	6-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-1,3-дигидроиндол-2-он	0.839	459
233	3-(4-(6-((2,6-Дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-(6-((2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.937	440.3
234	3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.066	518
235	3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.957	474.2
236	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	1.081	532
237	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.131	506.1
238	N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-формамид	0.765	433.2
239	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксоуксусная кислота	0.918	506
240	N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-формамид	0.883	477.2
241	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.873	476.2
242	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.928	489.9

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
243	3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-дион	0.973	486.1
244	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.977	504.1
245	Сложный метиловый эфир 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойной кислоты	1.161	476.3
246	Сложный метиловый эфир 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты	1.17	494
247	Сложный этиловый эфир 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-пропионовой кислоты	1.299	540.2
248	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.942	506.2
249	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота (*1)	0.972	462.4
250	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилфенол	0.829	434.2
251	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксибензойная кислота (*1)	1.056	492.2
252	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.972	514
253	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-хлор-6-этилфенил)-уксусная кислота (*1)	1.042	510.2
254	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.824	462.1
255	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.844	476.4
256	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.938	480.4
257	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этил-6-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.893	490.2
258	[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.809	429.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
259	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропоксибензойная кислота (*1)	0.992	490.4
260	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.903	504.1
261	(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	1.022	482.2
262	7-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиназолин-2-он	0.809	474
263	2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-7-карбоновая кислота (*1)	1.141	473.2
264	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-хлор-6-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.992	496.1
265	(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина	0.71	448.2
266	6-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3H-бензооксазол-2-он	0.824	447.2
267	[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-[6-(1H-индазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.77	430.2
268	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокси-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.933	467.3
269	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-этил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.775	451.2
270	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-пропил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.819	465.2
271	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-циклопропил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.987	463
272	6-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-3-карбоновая кислота (*1)	0.933	474.2
273	5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)изоксазол-3(2H)-он]	1.051	517.4

Прим.	Соединение	t_R [мин] (метод С)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
274	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-этокси-3-фторбензойная кислота (*1)	1.032	496.1

Пример 275: 3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метилсульфанилфенил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он
[таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(5-бром-2-метилсульфанилфенил)-
5 этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике I с использованием 3-(3-этокси-5-(6-
гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 83-а) и
гидрохлорида 2-(5-бром-2-(метилтио)фенил)этан-1-амина, указанное в заголовке
соединение получают в виде бледно-желтого порошка. ЖХ-МС D: $t_R = 1.25$ мин;
10 $[M+H]^+ = 534.1$.

Пример 276: 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-2-метиламинобензамид

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метиламинобензойную кислоту (Пример 231) (51 мг, 0.11 ммоль) и этаноламин
15 (8 мкл, 0.132 ммоль) растворяют в ДМФА (2 мл). Добавляют N-
этилдиизопропиламин (57 мкл, 0.33 ммоль), после чего НАТУ (52 мг, 0.138
ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Затем ее разбавляют водой и
MeCN, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке
соединения в виде светло-желтого твердого вещества (52 мг, 93%). ЖХ-МС D: t_R
20 $= 0.789$ мин; $[M+H]^+ = 506.0$.

Пример 277: 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-N-(2-метоксиэтил)-2-метиламинобензамид

Следуя методике, описанной для Примера 276, используя 2-
метоксиэтиламин, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-
25 желтого порошка. ЖХ-МС D: $t_R = 0.878$ мин; $[M+H]^+ = 520.3$.

Пример 278: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-этил-1Н-пиррол-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он
[таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-этил-1Н-пиррол-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя методике, описанной для примера 83-b, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-N'-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксимид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС D: $t_R = 0.834$ мин; $[M+H]^+ = 491.2$.

10 **а) 4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-N'-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксимид**

Следуя методике, описанной для примера 83-с, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-1Н-пиррол-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 467.42$.

15 **б) 4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-1Н-пиррол-2-карбонитрил**

Следуя общей методике G, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбонитрил, указанное в заголовке
20 соединение получают в виде порошка цвета охры. ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 432.37$.

с) 1-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
25 описанной для А.3.6., исходя из 4-бром-1-этил-1Н-пиррол-2-карбонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации; ^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ : 7.50-7.58 (m, 1 H), 6.99-7.14 (m, 1 H), 3.99-4.19 (m, 2 H), 1.33-1.43 (m, 3 H), 1.21-1.29 (m, 12 H).

Пример 279: Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты
30

К раствору 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 153, 64 мг, 0.128 ммоль) в ДМФА (3 мл) при КТ добавляют НАТУ (72.8 мг, 0.191 ммоль). РМ перемешивают в течение 30 минут. Затем добавляют 25% раствор аммиака (0.197 мл, 1.28 ммоль),

и РМ перемешивают при КТ в течение ночи. Затем ее непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55 мг, 89%). ЖХ-МС С: $t_R = 1.072$ мин; $[M+H]^+ = 483.4$.

Пример 280: N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензоил)-метансульфонамид

Смесь 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензойной кислоты (Пример 180) (36 мг, 0.0727 ммоль), метансульфонамида (9.27 мг, 0.0945 ммоль), EDC (25.1 мг, 0.131 ммоль) и DMAP (26.6 мг, 0.218 ммоль) растворяют в ДХМ (0.7 мл) и перемешивают при КТ в течение 2 дней. РМ концентрируют и очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17 мг, 42 %). ЖХ-МС С: $t_R = 1.081$ мин; $[M+H]^+ = 555.1$.

Пример 281: Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновой кислоты

Следуя методике, описанной для Примера 83-е, используя 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновую кислоту (Пример 29) и 25% раствор гидроксида аммония, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.056$ мин; $[M+H]^+ = 467.2$.

Пример 282: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (E/Z)-2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-N'-гидроксиацетимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 0.928$ мин; $[M+H]^+ = 532.1$.

а) (E/Z)-2-(4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-N'-гидроксиацетимидамид

Следуя методике, описанной для Примера 83-с, используя 2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 506.10$.

б) 2-(4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)ацетонитрил

Следуя общей методике Г с использованием N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 2-(2-этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 473.33$.

с) 2-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрил

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 288.4$.

д) 2-(4-Бром-2-этоксифенил)ацетонитрил

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для Примера 83-d, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетамида. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7.22-7.42 (m, 2 H), 6.96-7.21 (m, 1 H), 4.13 (q, $J = 6.9$ Гц, 2 H), 3.78-3.86 (m, 2 H), 1.36 (m, 3 H).

е) 2-(4-Бром-2-этоксифенил)ацетамид

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для Примера 83-e, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)уксусной кислоты. ЖХ-МС В: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 257.85$.

Пример 283: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-тион

25 **[таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол]**

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (E/Z)-2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-N'-гидроксиацетимидаид (Пример 282-a) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.007$ мин; $[M+H]^+ = 548.0$.

Пример 284: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная

форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (*E/Z*)-2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-пропилфенил)-N'-

5 гидроксиацетимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 0.963$ мин; $[M+H]^+ = 530.2$.

а) (*E/Z*)-2-(4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-пропилфенил)-N'-гидроксиацетимидамид

10 Следуя методике, описанной для Примера 83-с, используя 2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-пропилфенил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 504.16$.

б) 2-(4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-пропилфенил)ацетонитрил

15 Следуя общей методике Г с использованием N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 2-(2-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила, указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 471.14$.

20 **с) 2-(2-Пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрил**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.3.6., исходя из 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 327.25$.

25 **Пример 285: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол]**

30 Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (*E/Z*)-2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-пропилфенил)-N'-гидроксиацетимидамид (Пример 284-а) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.037$ мин; $[M+H]^+ = 546.4$.

Пример 286: 2-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-ацетамид

Раствор этил 2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)ацетата (91 мг, 0.175 ммоль) в NH_3 (7М в MeOH, 3 мл) перемешивают в запаянной трубке в течение 3 д при 85 °С. РМ затем концентрируют при пониженном давлении, и очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc от 1:0 до 0:1) с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (71 мг, 82%). ЖХ-МС С: $t_R = 0.804$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491.4$.

а) Этил 2-(4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)ацетат

Следуя общей методике G с использованием N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амина (А.2.6.) и этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (А.3.39.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.0$.

Пример 287: 2-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-ацетамид

Следуя методике, описанной для Примера 276, используя (5-{6-[2-(4-бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-уксусную кислоту (Пример 17) и аммиак, указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС С: $t_R = 0.903$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.3$.

Пример 288: [2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-илметил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин

К раствору 2-(5-(6-((4-бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрила (50 мг, 0.125 ммоль) в толуоле (1.05 мл) в атмосфере азота добавляют триметилсилилазид (0.0247 мл, 0.188 ммоль) и оксид дибутилолова (3.12 мг, 0.0125 ммоль). РМ перемешивают при 110°C в течение ночи в запаянной трубке. Затем ее охлаждают до КТ, разбавляют с помощью EtOAc и два раза промывают с помощью 1М HCl и один раз солевым раствором. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (22 мг, 39%). ЖХ-МС С: $t_R = 0.868$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442.2$.

а) 2-(5-(6-((4-Бромфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрил

Смесь N-(4-бромфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амина (А.2.2., 438 мг, 1.08 ммоль), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрила (297 мг, 1.19 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (88.6 мг, 0.108 ммоль) и трехзамещенного фосфата калия (749 мг, 3.25 ммоль) в воде (0.117 мл, 6.51 ммоль) и ДМФА (11.7 мл) дегазируют в течение 15 мин в потоке азота, затем перемешивают при КТ в течение ночи. К РМ добавляют комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (88.6 мг, 0.108 ммоль), и ее снова дегазируют и перемешивают при КТ в течение 4 ч. РМ затем разбавляют с помощью EtOAc и промывают солевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc 1:1) с получением ожидаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (192 мг, 44%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 399.04$.

б) 2-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетонитрил

Смесь 2-тиофенацетонитрила (199 мг, 1.57 ммоль), бис(пинаколато)дибора (244 мг, 0.941 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (5.5 мг, 0.0083 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридила (5.5 мг, 0.0205 ммоль) в ТГФ (7.5 мл) дегазируют потоком азота в течение 15 мин и затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Затем ее охлаждают до КТ, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc, 9:1) с получением ожидаемого продукта в виде бесцветного масла, которое кристаллизуется при стоянии (300 мг, 77%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации. ¹H ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО) δ : 7.45 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.17 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 4.36 (d, J = 0.7 Гц, 2 H), 1.29 (s, 12 H).

Пример 289: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-пиридин-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-пиридин-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (E/Z)-5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-

гидроксипиколинимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.037$ мин; $[M+H]^+ = 475.3$.

а) (E/Z)-5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидроксипиколинимидамид

5 Следуя методике, описанной для Примера 83-с, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)пиколинонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 450.98$.

10 **5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)пиколинонитрил**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 288-а, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 2-циано-5-пиридинилбороновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 417.85$.

15 **Пример 290: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол]**

20 Следуя методике, описанной для Примера 83-б, используя (E/Z)-4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этокси-N'-гидроксипиколинимидамид и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.145$ мин; $[M+H]^+ = 534.0$.

25 **а) (E/Z)-4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этокси-N'-гидроксипиколинимидамид**

Следуя методике, описанной для Примера 83-с, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксипиколинонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 491.83$.

30 **б) 4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксипиколинонитрил**

Следуя общей методике G с использованием N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 4-циано-3-

этоксифенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 458.83$.

Пример 291: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N-гидрокси-3-метоксибензимидаид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 0.834$ мин; $[M+H]^+ = 504.2$.

а) 4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N-гидрокси-3-метоксибензимидаид

Следуя методике, описанной для Примера 83-с, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-метоксибензонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 478.09$.

б) 4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-метоксибензонитрил

Следуя общей методике G, используя N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-6-йодпиримидин-4-амин (А.2.6.) и 3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 447.3$.

с) 3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

Следуя методике, описанной для синтеза А.3.6., используя 4-бром-3-метоксибензонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде темно-фиолетового твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

Пример 292: 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метоксибензамид

Указанное в заголовке соединение выделяют в качестве побочного продукта при синтезе 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N-гидрокси-3-метоксибензимидаида (Пример 291-а) в виде белого порошка. ЖХ-МС С: $t_R = 0.715$ мин; $[M+H]^+ = 463.2$.

Пример 293: Амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 279, используя 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-хлор-3-

5 этокситиофен-2-карбоновую кислоту (Пример 27), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.215$ мин; $[M+H]^+ = 517.1$.

Пример 294: 1-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-1,4-дигидротетразол-5-он

10 **[таутомерная форма: 1-(5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-1Н-тетразол-5-ол] (*1)**

15 N-(4-Бром-2,6-дифторфенэтил)-6-(4-этокси-5-изоцианатотиофен-2-ил)пиримидин-4-амин (78 мг, 0.162 ммоль) суспендируют в диоксане (2 мл) затем добавляют азидотриметилсилан (0.906 мл, 6.48 ммоль), и смесь нагревают при 90°C в течение 4 ч. РМ концентрируют и очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5 мг, 6%). ЖХ-МС С: $t_R = 1.141$ мин; $[M+H]^+ = 524.0$.

а) N-(4-Бром-2,6-дифторфенэтил)-6-(4-этокси-5-изоцианатотиофен-2-ил)пиримидин-4-амин

20 К раствору 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 153, 130 мг, 0.268 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют ТЕА (0.1 мл, 0.718 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0.07 мл, 0.325 ммоль). РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником при 70°C в течение 2 ч, охлаждают до КТ и концентрируют досуха. Остаток очищают с 25 помощью ФХ (Нерт:EtOAc от 1:0 до 1:1) с получением ожидаемого изоцианата в виде белого твердого вещества (78 мг, 60%). ЖХ-МС Е: $t_R = 1.13$ мин; без ионизации.

Пример 295: 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион

30 **[таутомерная форма: 3-(5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол]**

Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (E/Z)-5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, указанное в заголовке

соединение получают в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 1.296$ мин; $[M+H]^+ = 540.2$.

а) (E/Z)-5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид

5 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, используя 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 497.87$.

б) 5-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрил

10 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-d, используя амид 5-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 279), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.14$ мин; $[M+H]^+ = 467.19$.

Пример 296: 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинофенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинофенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

20 Следуя методике, описанной для Примера 83-b, используя (E/Z)-4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-2-(метиламино)бензимидамид, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС С: $t_R = 0.963$ мин; $[M+H]^+ = 502.9$.

а) (E/Z)-4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-N'-гидрокси-2-(метиламино)бензимидамид

25 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-с, используя 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метиламино)бензонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 477.25$.

б) 4-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метиламино)бензонитрил

30 Следуя методике, описанной для синтеза Примера 83-d, используя 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензамид

(Пример 216), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 444.24$.

Пример 297: 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзамид

5 К раствору 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты (Пример 180, 0.08 ммоль), хлорида аммония (5.7 мг, 0.096 ммоль) и DIPEA (0.0438 мл, 0.256 ммоль) в ДМФА (0.6 мл) добавляют раствор НАТУ (31.9 мг, 0.084 ммоль) в ДМФА (0.2 мл). РМ перемешивают в течение 3 д при КТ, затем непосредственно очищают с помощью преп. ЖХ-МС с
10 получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20.3 мг, 53%). ЖХ-МС С: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 477.4$.

Следуя методике, описанной для Примера 297, используя 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойную кислоту (Пример 180) и соответствующие коммерчески доступные амины, синтезируют
15 следующие примеры:

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
298	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксi-N-метилбензамид	0.955	491.3
299	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксi-N-этилбензамид	1.031	505.2
300	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксi-N-(2-гидроксиэтил)-бензамид	0.869	521.4
301	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксi-N-(2-метоксиэтил)-бензамид	1.011	535
302	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксi-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-бензамид	0.955	549.1

Следуя методике, описанной для Примера 297, используя 4-{6-[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойную кислоту (Пример 36) и соответствующие коммерчески доступные амины, синтезируют
20 следующие примеры:

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
303	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-2-пропилбензамид	0.859	475.3
304	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-N-метил-2-пропилбензамид	0.9	489.3
305	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-N-этил-2-пропилбензамид	0.96	503.3
306	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-2- пропилбензамид	0.834	519.2
307	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-N-(2-метоксиэтил)-2- пропилбензамид	0.945	533.1
308	4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-N-(2-гидрокси-2- метилпропил)-2-пропилбензамид	0.91	547.3

Путем применения либо общей методики G, либо H к пиримидингалогенидным производным А.2.1. – А.2.26. в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.3.1. – А.3.66, синтезируют следующие примеры:

Прим.	Соединение	t_R [мин] (метод С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
309	[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]-(6- имидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиримидин-4-ил)- амин	0.683	430.3
310	[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2- (4-бром-2,6-дифторфенил)-этил]-амин	0.653	430.2
311	2-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-фенокси)-этанол	0.738	450.2
312	5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он	0.718	445.2
313	Сложный метиловый эфир (4-{6-[2-(4-бром-2,6- дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}- фенил)-карбаминовой кислоты	0.819	463.2
314	(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-пропилтиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	1.086	496.2
315	(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]- пиримидин-4-ил}-3-дифторметокситиофен-2-ил)- уксусная кислота (*1)	1.126	520

II. Биологические анализы

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно охарактеризованы в отношении их общих фармакокинетических и фармакологических свойств, используя общепринятые анализы, хорошо известные в данной области техники, такие как анализы ангиогенеза или анализы ингибирования роста опухоли, или, например, анализы касательно их биодоступности у разных видов (таких как крыса или собака); или касательно их свойств в отношении лекарственной безопасности и/или токсикологических свойств, используя общепринятые анализы, хорошо известные в данной области, например, анализы касательно ингибирования фермента цитохрома P450 и зависимость от времени ингибирования, активации рецептора прегнана X (PXR), связывания глутатиона, или фототоксического поведения.

EMT-6 мышинная опухолевая модель

Линию клеток EMT-6 формируют из трансплантируемой мышинной карциномы молочной железы, которая возникла у мыши BALB/cCRGL после имплантации гиперпластического альвеолярного узелка молочной железы (Volence FJ, и др., J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44), полученного из ATCC (американская коллекция типовых культур, Манассас, Виргиния, США).

EMT-6 опухолевые клетки выращивают в виде монослоя при 37°C во влажной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в RPMI 1640, содержащей 2 mM L-глутамин и дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой. Для экспериментального использования, опухолевые клетки отделяют от колбы для культур с помощью трипсина. Клетки подсчитывают в гемоцитометре и их жизнеспособность оценивают путем вытеснения трипанового синего.

Опухоли индуцируют у самок мышей BALB/c либо путем подкожной инъекции 1×10^6 EMT-6 клеток в 200 мкл RPMI 1640 в правый бок, либо путем инъекции 2.5×10^5 EMT-6 клеток в 50 мкл RPMI 1640 в жировую ткань молочной железы. Для последней инъекции, самок мышей BALB/c анестезируют изофлураном и над боковым отделом грудной клетки на коже выполняют 5 мм разрез с целью обнажить жировую ткань молочной железы. После инъекции опухолевых клеток к грудной поверхности слегка прижимают увлажненный 95% этанолом ватный тампон с целью умертвить опухолевые клетки, которые могут

просочиться из места инъекции. Кожу мышей закрывают с помощью хирургических ниток 4-0 Crinerge.

Ежедневно наблюдают за поведением и выживаемостью животных, и два раза в неделю измеряют массу тела и рост опухоли. Размеры опухолей измеряют с помощью штангенциркуля, и объем опухолей рассчитывают по следующей формуле: объем опухоли = (ширина² x длина)/2.

Когда объемы опухолей достигают диапазона между 60 и 100 мм³ (в зависимости от эксперимента), начинают лечение антагонистами EP2 и/или EP4, и соединение дают ежедневно в течение по меньшей мере 3 недель.

Массу опухоли измеряют в конце исследования.

Анализы *in vitro*

Значения антагонистической активности соединений формулы (I) на EP2 и EP4 рецепторы определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом.

В анализе используют PathHunter™ HEK 293 PTGER2 и PTGER4 b-аррестинные клеточные линии от DiscoverX. Система основана на процедуре комплементации фрагментов фермента. Два комплементарных фрагмента фермента b-галактозидазы экспрессируют в стабильно трансфицированных клетках. Большую часть b-гал, называемую АФ - акцептором фермента, конденсируют с С-концом b-аррестина 2. Меньший фрагмент, называемый ProLink™ маркером, конденсируют с PTGER2 (EP2) или PTRGER4 (EP4) по С-концу. При активации, b-аррестин рекрутируется, что запускает взаимодействие ProLink и АФ, позволяя комплементацию двух фрагментов b-гал и образование функционального фермента, который способен гидролизовать субстрат и генерировать хемилюминесцентный сигнал.

Анализ на основе hEP2 b-аррестина:

HEK 293 PTGER2 b-аррестинные клетки (DiscoverX 93-021-4C1) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014), и собирают в среде для роста (CP: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430)/10% FCS, 1 % пенициллина/стрептомицина). Высевают 5000 клеток на лунку 384 луночного планшета (белый с белым дном, Greiner 781080) в 20 мкл CP на лунку. Планшет инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов.

Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 mM в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых

для кривых зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 10 мкМ - 2 нМ или 1 мкМ - 0.2 нМ).

PGE2 (Cayman 14010, базовый раствор: 10 мМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 5 мкМ, соответствующей EC80.

5 Пять микролитров разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 15 минут при 37°C. Затем пять микролитров PGE2 (конечная конц. 5 мкМ) переносят в аналитический планшет. Планшет инкубируют 120 минут при 37°C.

10 Компоненты набора для детектирования PathHunter Glo оттаивают и смешивают в соответствии с инструкциями производителя: 1 часть субстрата Galacton Star с 5 частями раствора Emerald ИТМ и 19 частями аналитического буфера PathHunter Cell, соответственно. Двенадцать мкл реагента переносят в аналитический планшет и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте. Импульсы люминесценции считывают на ридере BMG
15 Fluostar Optima в соответствии с инструкциями производителя.

Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное значение активности в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях).

20 IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Анализ на основе hEP4 b-аррестина:

25 НЕК 293 PTGER4 b-аррестиновые клетки (DiscoverX 93-030-4C1) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014), и собирают в среде для роста (СР: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430)/10% FCS, 1 % пенициллина/стрептомицина). Высевают 5000 клеток на лунку 384 луночного планшета (белый с белым дном, Greiner 781080) в 20 мкл СР на лунку. Планшет инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов.

30 Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 мМ в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривых зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 10 мкМ - 2 нМ или 1 мкМ - 0.2 нМ).

PGE2 (Cayman 14010, базовый раствор: 100 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 20 нМ, соответствующей EC80.

Пять микролитров разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 15 минут при 37°C. Затем пять микролитров PGE₂ (конечная конц. 20 нМ) переносят в аналитический планшет. Планшет инкубируют 120 минут при 37°C.

5 Компоненты набора для детектирования PathHunter Glo оттаивают и смешивают в соответствии с инструкциями производителя: 1 часть субстрата Galacton Star с 5 частями раствора Emerald ИТМ и 19 частями аналитического буфера PathHunter Cell, соответственно. Двенадцать мкл реагента переносят в аналитический планшет и инкубируют в течение 1 часа при комнатной
10 температуре в темноте. Импульсы люминесценции считывают на ридере BMG Fluostar Optima в соответствии с инструкциями производителя.

Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное значение активности в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях).

15 IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Значения антагонистической активности соединений формулы (I) на EP2 и EP4 рецепторы также определяют в соответствии со следующим
20 экспериментальным методом.

Используют линии человеческих опухолевых клеток, эндогенно экспрессирующих либо EP4, либо EP2, и контролируют накопление cAMP в клетках при PGE₂ стимуляции. Клетки SF295 глиобластомы экспрессируют высокие эндогенные уровни EP2 и не экспрессируют EP4, в то время как клетки
25 BT549 рака молочной железы экспрессируют высокие эндогенные уровни EP4 и очень низкие уровни EP2.

В качестве метода детектирования cAMP используют HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением), работая с набором Cisbio (HTRF cAMP dynamic 2 kit 20'000 tests Cisbio Cat. #62AM4PEC), который основан на
30 конкурентном иммуноанализе с использованием криптат-меченого анти-cAMP антитела и d2-меченого cAMP. Нативный cAMP, продуцируемый клетками, или немеченый cAMP (для стандартной кривой) конкурирует с экзогенно добавленным d2-меченым cAMP (акцептор) за связывание с моноклональным антителом анти-cAMP-Eu3⁺ криптат (донор). Сигнал FRET (резонансный

перенос энергии флуоресценции) получают только в том случае, если меченое анти-cAMP антитело связывает d2 меченый cAMP, таким образом, специальный сигнал (т.е. перенос энергии) обратно пропорционален концентрации cAMP в стандарте или образце.

5 **Анализ на основе hEP2 cAMP:**

Клетки SF295 (NCI/№ 0503170) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014), и собирают в среде для роста (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1 % пенициллина/стрептомицина). Клетки подсчитывают, промывают и ресуспендируют в аналитическом буфере (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 клеток в 5 мкл АБ высевают на лунку небольшого объема 384 луночного планшета (черный с плоским дном, Greiner 784076).

Базовые растворы тестируемых соединений приготавливают с концентрацией 10 mM в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривых зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ или 1 мкМ - 0.01 нМ).

PGE₂ (Cayman 14010, базовый раствор: 75 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 75 нМ, соответствующей EC80.

2.5 микролитра разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 45 минут при комнатной температуре. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 микролитра PGE₂ (конечная конц. 75 нМ). Планшет инкубируют 30 минут при комнатной температуре. Добавляют пять мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2), и планшет инкубируют еще час при комнатной температуре в темноте и затем считывают с использованием ридера BMG LABTECH PHERAstar (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 620 и 665 нм).

Полученные дельта F (флуоресценция) значения (665 нм/620 нм) пересчитывают в % cAMP значения с использованием измерений cAMP калибратора, поставляемого в комплекте. Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное cAMP в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях).

IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Анализ на основе hEP4 cAMP:

Клетки BT549 (NCI/№ 0507282) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014), и собирают в среде для роста (СР: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1 % пенициллина/стрептомицина). Клетки подсчитывают, промывают и ресуспендируют в аналитическом буфере (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 клеток в 5 мкл АБ высевают на лунку небольшого объема 384 луночного планшета (черный с плоским дном, Greiner 784076).

Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 mM в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривых зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ или 1 мкМ - 0.01 нМ).

PGE₂ (Cayman 14010, базовый раствор: 6 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 6 нМ, соответствующей EC₈₀.

2.5 микролитра разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 45 минут при комнатной температуре. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 микролитра PGE₂ (конечная конц. 6 нМ). Планшет инкубируют 30 минут при комнатной температуре. Добавляют пять мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2), и планшет инкубируют еще час при комнатной температуре в темноте и затем считывают с использованием ридера BMG LABTECH PHERAstar (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 620 и 665 нм).

Полученные дельта F (флуоресценция) значения (665 нм/620 нм) пересчитывают в % cAMP значения с использованием измерений cAMP калибратора, поставляемого в комплекте. Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное cAMP в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях).

IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203.

Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Значения антагонистической активности (IC₅₀ в нМ) в анализах на основе бета-аррестина и cAMP иллюстративных соединений представлены в Таблице 9.

Таблица 9:

Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
1	402	240	86	65	159			392	602
2	550	438	79	112	160	134		318	256
3	420	86	45	46	161	10		713	40
4			38	5	162	2	20	46	5
5			45	6	163	3250	234	636	792
6	1210	1350	702	573	164	102	37	77	39
7	759	441	205	140	165	582	62	163	480
8			340	262	166	326	154		
9			642	1080	167	431	42	198	1080
10			931	798	168	196	190	1690	2000
11	1090	358	311	440	169	457	21	74	1380
12			885	617	170	746	424		
13			294	636	171	582	680		
14			257	262	172	401	440		
15	56	368	198	42	173	519	107		
16			795	914	174	108	36	265	94
17	147	202	189	293	175	461	258		
18	168	481	130	173	176	75	22	9	6
19	705	7990	649	712	177	343	126		
20	446		498	574	178	404	29	10	134
21	779	248	193	80	179	315	140		
22	187		759	68	180	674	119	52	221
23	60	73	28	61	181	96	165	92	34
24	45	35	93	110	182	208	163		
25	2070	203	71	454	183	661	695		
26	104	149	46	115	184	140	127	630	250
27	168	23	50	97	185	8	51	41	6
28	80	49	41	41	186	238	945		
29	20	29	23	12	187	216	130	260	200
30	46	239	132	213	188	117	179		

Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
31	100	39	8	14	189	338	295		
32			55	30	190	181	486		
33	156		1130	149	191	145	322		
34	261		437	676	192	193	380		
35	242	109	86	433	193	159	797		
36	684	70	91	951	194	207	548		
37	215	43	30	185	195	269	837		
38	202	277	128	81	196	113	235	400	107
39	349	122	164	697	197	163	539		
40	333	84	25	298	198	4	329		
41	342	92	20	107	199	283	163		
42	241	59	50	297	200	526	114		
43	208	55	66	514	201	482	140		
44	62	44	120	38	202	365	597		
45	50	81	184	165	203	92	81	27	11
46	148	105	303	470	204	699	433		
47	11	50	129	85	205	681	966		
48	25	28	46	51	206	372	315		
49	143	139	246	159	207	491	721		
50	1310	264	259	910	208	18	207		
51		39	72	684	209	156	557		
52			343	626	210	20	294	615	21
53	472	437	63	221	211	126	106	148	170
54	17	60	31	10	212	50	26	62	93
55	1000	89	65	396	213	217	71	184	300
56	3030	717	512	775	214	62	184		
57	1160		295	166	215	3	10	12	8
58	11	454	127	20	216	17	21	23	67
59	169	359	131	51	217	29	20	134	79
60	139		376	81	218	917	690		
61	363		715	161	219	96	302	332	42

Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
62	108	324	176	79	220	839	401		
63	233		644	105	221	268	92		
64	205	316	244	38	222	286	231		
65	136	111	102	53	223	232	367		
66	133	16	27	53	224	23	37		
67	261		712	245	225	97	277		
68	33	145	165	25	226	273	907		
69	915		382	170	227	5	81	120	8
70		260	139	554	228	777	502		
71	100	85	70	53	229	273	81		
72	104	77	40	42	230	152	662		
73	136	54	30	35	231	94	16	13	43
74	90		533	33	232	325	711		
75	2180	727	568	918	233	398	222		
76	310	488	234	88	234	49	77	93	23
77	121		415	108	235	89	43	203	149
78		176	149	458	236	351	265		
79	203		408	106	237	419	72	128	668
80			255	366	238	438	251		
81	554		318	125	239	387	300		
82	103	74	66	46	240	72	127	511	405
83	14		208	13	241	431	215	574	506
84	116		358	166	242	231	145	526	223
85	6	8	7	12	243	61	41		
86	30	16	84	89	244	251	364	1130	280
87	5	11	28	17	245	307	392	4630	6720
88	2	9	31	6	246	277	479		
89	3	17	10	58	247	278	799		
90	3	26	24	10	248	311	226	635	299
91	42		2840	335	249	467	110		
92	4	48	68	4	250	169	78	856	887

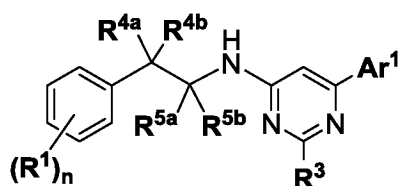
Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
93	3		509	6	251	831	254		
94	90	79	82	93	252	484	214	1910	959
95	59	30	15	166	253	170	191		
96	43	24	58	106	254	880	753		
97	95	131	144	127	255	283	344		
98	14	53	83	50	256	584	574		
99	45	75	80	69	257	239	212		
100	27	17	50	59	258	174	77		
101	103	44	62	82	259	351	46	45	76
102	91	34	17	122	260	755	204		
103	36	62	39	39	261	42	58	165	101
104	101		956	399	262	149	88		
105	9	11	40	25	263	73	31	167	73
106	1	35	49	10	264	465	372		
107	2	10	11	7	265	452	242		
108	5	28	113	15	266	368	65		
109			558	254	267	183	70		
110	2	6	9	3	268	294	19	21	225
111	6	31	137	26	269	768	258		
112	80		892	192	270	700	316		
113	3	47	113	29	271	380	36	151	1760
114	3	15	27	8	272	426	174		
115	16	44	51	12	273	56	45	364	211
116	5	10	14	8	274	646	160		
117	16	692	244	26	275	90	125	163	18
118	316	488	266	148	276	37	23	59	72
119	5	10	17	11	277	68	74	221	241
120	21	35	13	69	278	42	64	150	89
121	9	66	60	42	279	5	46	72	12
122	8		906	19	280	289	20	48	257
123	27	29	32	19	281	37	56	47	81

Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
124			46	36	282	83	135	1030	380
125	3	11	49	5	283	245	118	959	595
126	7	22	74	20	284	199	295		
127	14	29	129	47	285	272	163		
128	34		629	235	286	287	217		
129	45		372	247	287	315		868	1210
130	4	22	63	24	288	1190		739	775
131	3	18	54	11	289	308	80	234	320
132	6		594	60	290	28	48		
133	13	13	92	44	291	77	88	774	154
134	98		284	718	292	893	100		
135	8	26	15	34	293	41	138	900	326
136	6	18	17	18	294	18	27	47	22
137	411		371	963	295	2	12	84	2
138	130	34	123	247	296	9	12	44	14
139	6		290	149	297	236	21		
140	12		345	218	298	301	128		
141	8		381	168	299	255	145		
142			700	571	300	230	155		
143			604	344	301	640	118		
144	126		1000	433	302	565	121		
145			1120	690	303	163	44		
146	14	39	249	189	304	339	126		
147			490	834	305	628	203		
148	9	20	19	8	306	403	97		
149	43	199	67	73	307	781	219		
150	2	13	15	9	308	164	156		
151	3	69	43	29	309	875	352		
152	5	12	9	30	310	302	400		
153	21	5	7	4	311	776	216		
154	33	13	8	66	312	703	175		

Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
155	35	12	20	62	313	333	143		
156	31	9	28	16	314	61	55	169	27
157	57	64	99	34	315	38	25	17	28
158	2270		643	913					

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

для применения для лечения злокачественного новообразования, где лечение указанного злокачественного новообразования осуществляют путем модулирования иммунного ответа, включающего реактивацию иммунной системы в опухоли;

где указанное соединение необязательно применяют в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или таргетной терапией;

где в соединениях формулы (I)

$(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на фенильном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, $-S-(C_{1-3})$ алкила, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано, гидроксигруппы, нитро, $-CO-O-(C_{1-3})$ алкила, $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо;

R^3 представляет собой водород, метил или трифторметил;

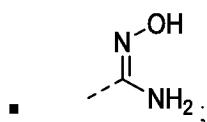
R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой водород, метил, или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой циклопроп-1,1-диильную группу;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород, метил, или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой циклопроп-1,1-диильную группу;

Ar^1 представляет собой

- фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

- (C₁₋₆)алкила;
 - (C₁₋₄)алкокси;
 - (C₁₋₃)фторалкила, где указанный (C₁₋₃)фторалкил обязательно замещен гидрокси;
- 5
- (C₁₋₃)фторалкокси;
 - галогена;
 - циано;
 - (C₃₋₆)циклоалкила, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил не замещен или монозамещен амино;
- 10
- (C₄₋₆)циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидрокси;
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси;
 - гидрокси;
- 15
- -X¹-CO-R⁰¹, где
 - X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, -O-(C₁₋₃)алкилен-*, -NH-(C₁₋₃)алкилен-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе -CO-R⁰¹; и
- 20
- R⁰¹ представляет собой
 - -OH;
 - -O-(C₁₋₄)алкил;
 - -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил обязательно содержит кольцевой атом
- 25
- кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил обязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;
 - -O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой гидрокси или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;
 - -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или
- 30
- (C₁₋₄)алкокси;
 - -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂; или
 - (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;
 - -CO-CH₂-OH;



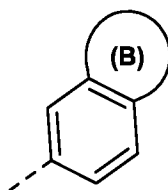
- 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;
- гидрокси-(C₁₋₄)алкила;
- дигидрокси-(C₂₋₄)алкила;
- 5 ▪ гидрокси-(C₂₋₄)алкокси;
- (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси;
- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, где **r** представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси-(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкил или гидрокси;
- 10 ▪ -X²-NR^{N1}R^{N2}, где X² представляет собой -(CH₂)_m-, где **m** представляет собой целое число 0 или 1; или X² представляет собой -O-CH₂-CH₂-, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе -NR^{N1}R^{N2}; и где
 - R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил или (C₂₋₃)фторалкил;
 - 15 ➤ или R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил, -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН или -CO-O-(C₁₋₃)алкил;
 - или R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее
 - 20 один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо не замещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;
- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;
- 25 ▪ -SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;
- -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;
- 30 ▪ -(CH₂)_q-HET¹, где **q** представляет собой целое число 0, 1 или 2; и где HET¹ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-оксо-2,3-

дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил;

▪ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1; и где **HET** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, $-\text{COOH}$, гидроксид, гидроксид- (C_{1-3}) алкила, (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода, или $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, где $\text{R}^{\text{N}9}$ и $\text{R}^{\text{N}10}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил или гидроксид- (C_{2-4}) алкил;

• или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил; где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; гидроксид или $-(\text{C}_{0-3})$ алкилен- $\text{COOR}^{\text{O}2}$, где $\text{R}^{\text{O}2}$ представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

• или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III):

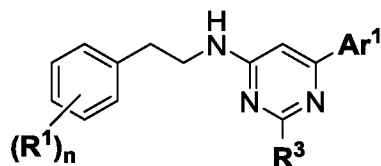


(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C_{1-6}) алкила и $-(\text{C}_{0-3})$ алкилен- $\text{COOR}^{\text{O}3}$, где $\text{R}^{\text{O}3}$ представляет собой водород или (C_{1-3}) алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение для применения по пункту 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II)



Формула (II),

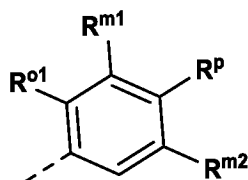
5 где

$(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на фенильном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, $-S-(C_{1-3})$ алкила, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано, гидроксид, нитро, $-CO-O-(C_{1-3})$ алкила, $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо;

R^3 представляет собой водород или метил;

Ar^1 представляет собой

15 • фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

▪ R^p представляет собой

20 ➤ (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксид;

➤ гидроксид;

➤ $-X^1-CO-R^{O1}$, где

25 ➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-CH=CH-$, $-NH-CO-*$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{O1}$; и

➤ R^{01} представляет собой

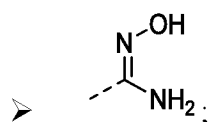
- -OH;
- -O-(C₁₋₄)алкил;
- -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил,

5 (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;

▪ -O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой гидроксид или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

10 ▪ -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂; или
- (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;



15 ➤ 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

➤ гидроксид-(C₁₋₄)алкил;

➤ гидроксид-(C₂₋₄)алкокси;

➤ -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидроксид-(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкил или гидроксид;

20 ➤ -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил или -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН;

25 ➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

➤ -SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой (C₁₋₄)алкил или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;

30 ➤ -(CH₂)_q-HET¹, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и где HET¹ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил;

➤ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1; и где **HET** представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, $-\text{COOH}$, гидроксид, гидроксид- (C_{1-3}) алкила, (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода, или $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, где $\text{R}^{\text{N}9}$ и $\text{R}^{\text{N}10}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил или гидроксид- (C_{2-4}) алкил;

▪ $\text{R}^{\text{m}1}$ представляет собой

➤ водород;

➤ (C_{1-6}) алкил;

➤ (C_{1-4}) алкокси;

➤ (C_{1-3}) фторалкил;

➤ (C_{1-3}) фторалкокси;

➤ галоген;

➤ (C_{3-6}) циклоалкил;

➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси;

➤ гидроксид;

➤ гидроксид- (C_{2-4}) алкокси;

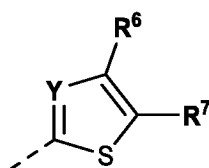
➤ $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-*}$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$; и где $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил;

➤ $-\text{S-R}^{\text{S}2}$, где $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;

▪ $\text{R}^{\text{m}2}$ представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и

▪ $\text{R}^{\text{o}1}$ представляет собой водород; или в случае, если $\text{R}^{\text{m}2}$ представляет собой водород, $\text{R}^{\text{o}1}$ представляет собой водород или фтор;

• или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

где

▪ Y представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой водород или галоген; или Y представляет собой N;

▪ R^7 представляет собой

5 ➤ (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидроксидом;

➤ $-X^1-CO-R^{01}$, где

10 ➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-CH=CH-$, $-NH-CO-*$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

➤ R^{01} представляет собой

▪ $-OH$;

15 ▪ $-O-(C_{1-4})$ алкил;

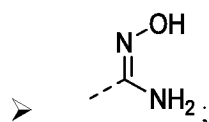
▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

20 ▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$, где R^{05} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$; или

25 ▪ (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;



➤ 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

➤ гидроксид- (C_{1-4}) алкил;

➤ гидроксид- (C_{2-4}) алкокси;

30 ➤ $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидроксид- (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкил или гидроксид;

➤ $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, где $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил, и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляет собой $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-$ (C_{1-3}) алкил или $-\text{CO}-$ (C_{1-3}) алкилен-ОН;

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, где $\text{R}^{\text{N}5}$ и $\text{R}^{\text{N}6}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, где $\text{R}^{\text{S}1}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил или $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, где $\text{R}^{\text{N}7}$ и $\text{R}^{\text{N}8}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил;

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, где q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил или 5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил;

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, где p представляет собой целое число 0 или 1; и где HET представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, $-\text{COOH}$, гидрокси, гидрокси- (C_{1-3}) алкила, (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода, или $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, где $\text{R}^{\text{N}9}$ и $\text{R}^{\text{N}10}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил или гидрокси- (C_{2-4}) алкил;

▪ R^6 представляет собой

➤ (C_{1-6}) алкил;

➤ (C_{1-4}) алкокси;

➤ (C_{1-3}) фторалкил;

➤ (C_{1-3}) фторалкокси;

➤ галоген;

➤ гидрокси;

➤ (C_{3-6}) циклоалкил;

➤ (C_{3-6}) циклоалкилокси;

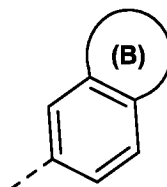
➤ гидрокси- (C_{2-4}) алкокси;

➤ $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$; и где $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил;

➤ $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, где $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;

• или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил; где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен $-(\text{C}_{0-3})\text{алкилен}-\text{COOR}^{\text{O}2}$, где $\text{R}^{\text{O}2}$ представляет собой водород или $(\text{C}_{1-4})\text{алкил}$;

5 • или Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III):



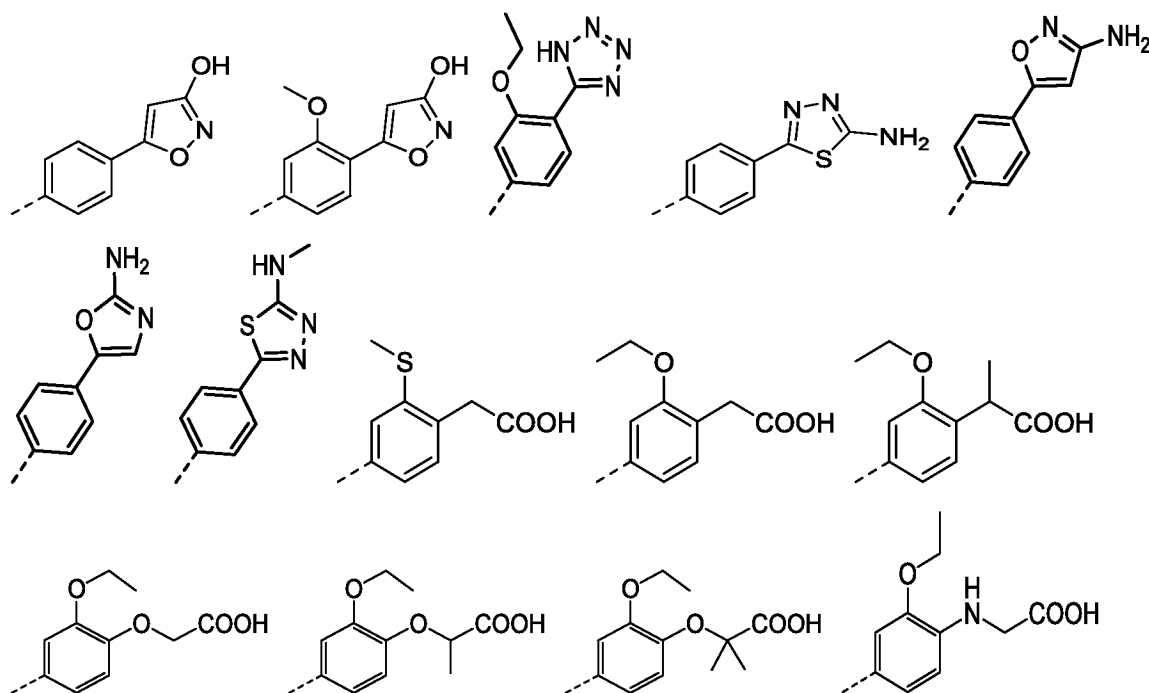
(Ar-III),

10 которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила;

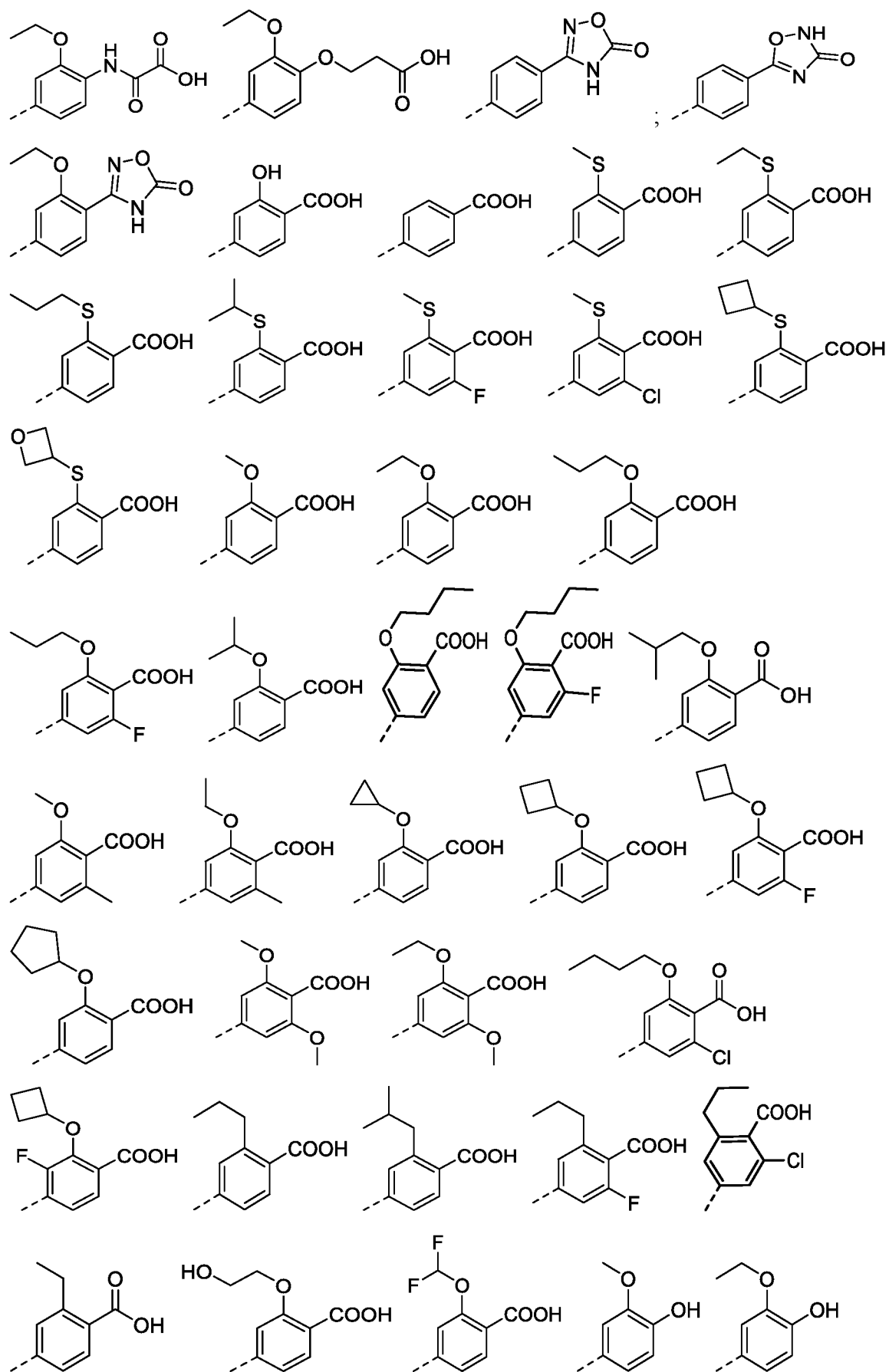
или его фармацевтически приемлемая соль.

15

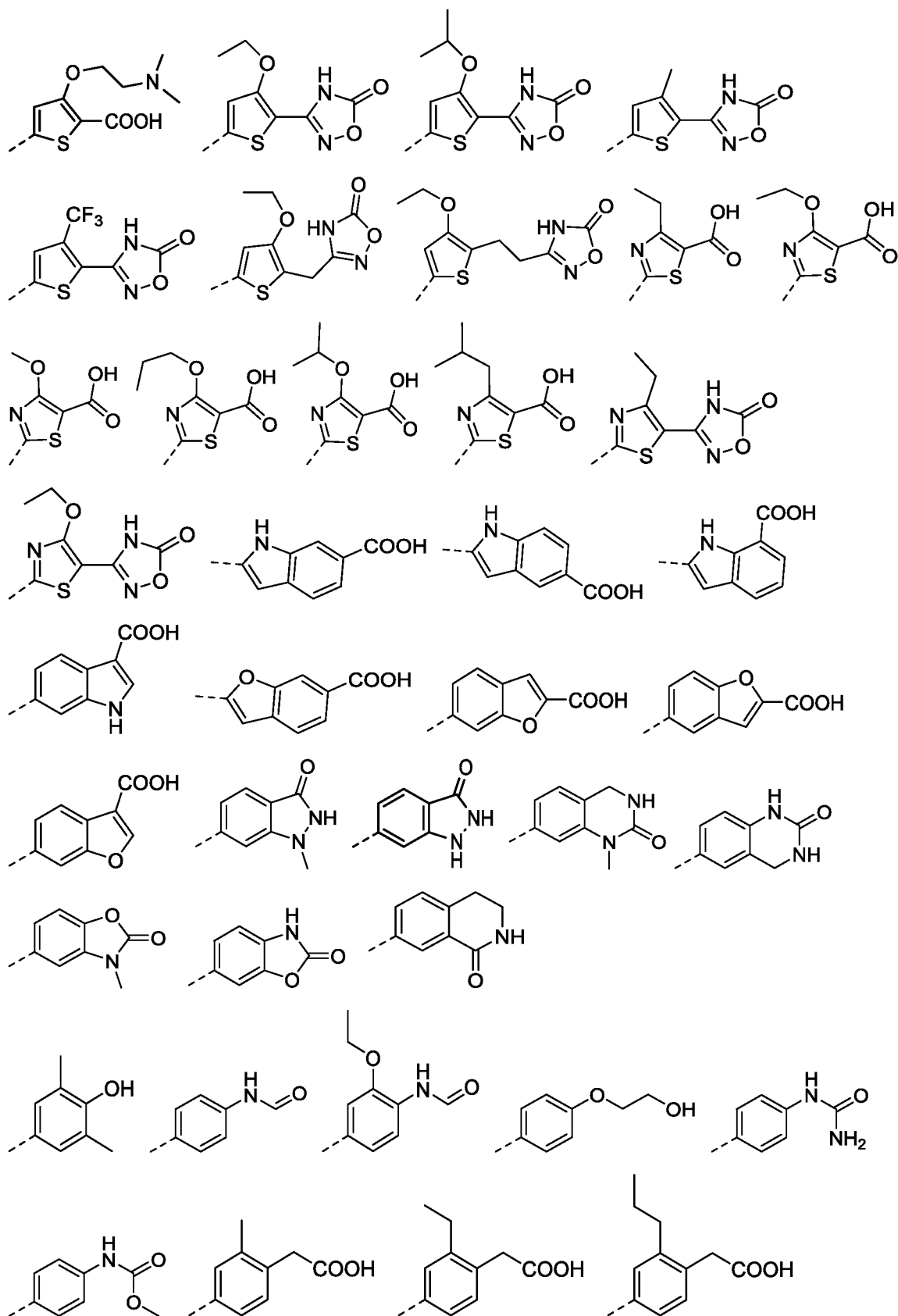
3. Соединение по пункту 1 или 2 для применения по пункту 1, где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

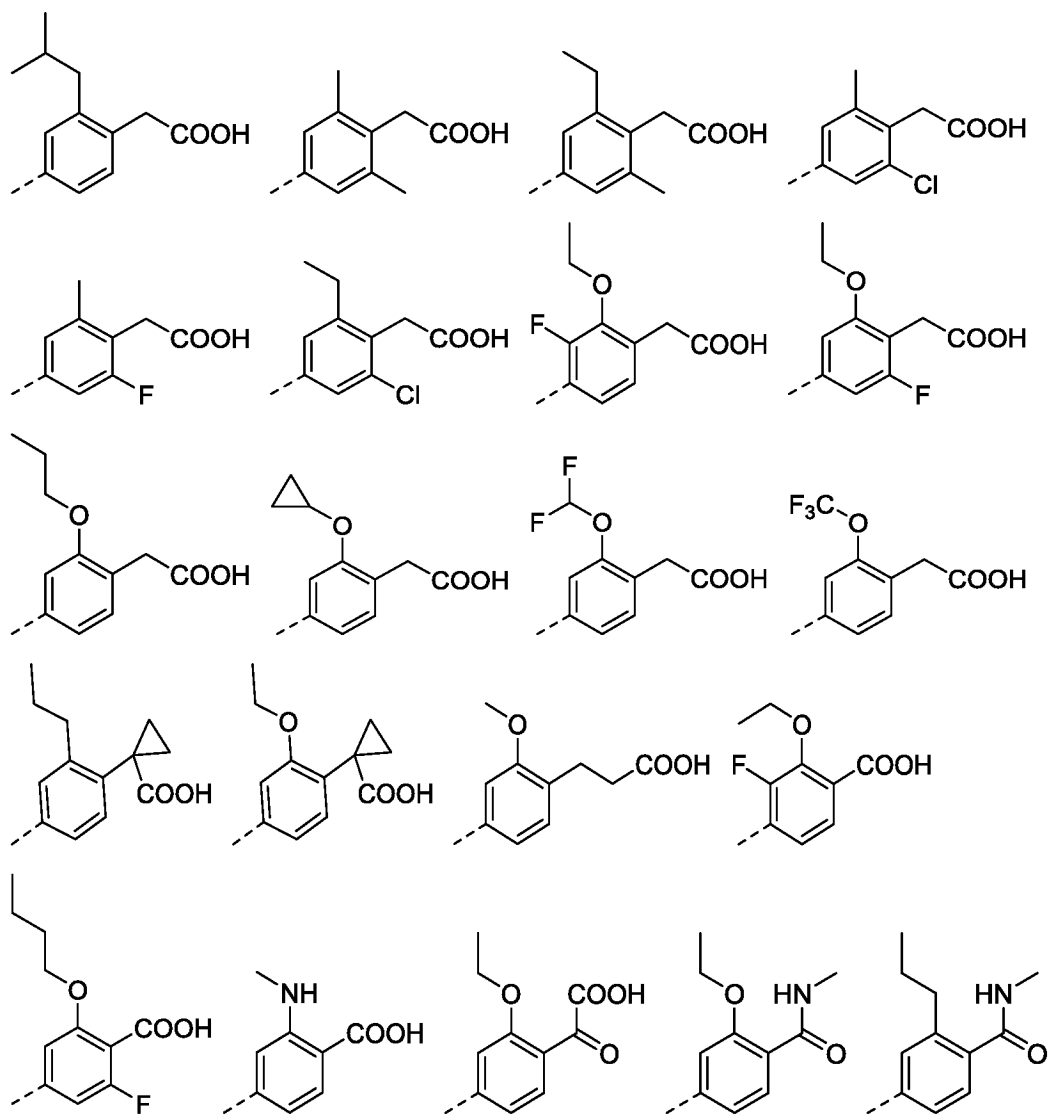


20

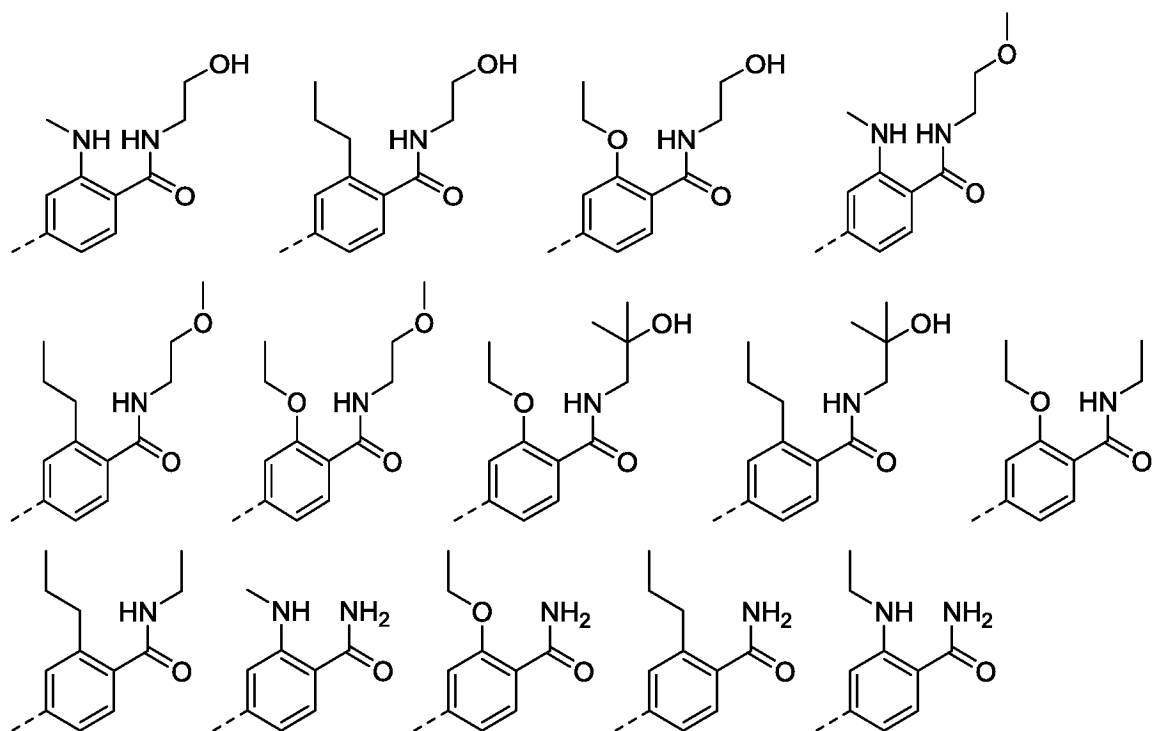


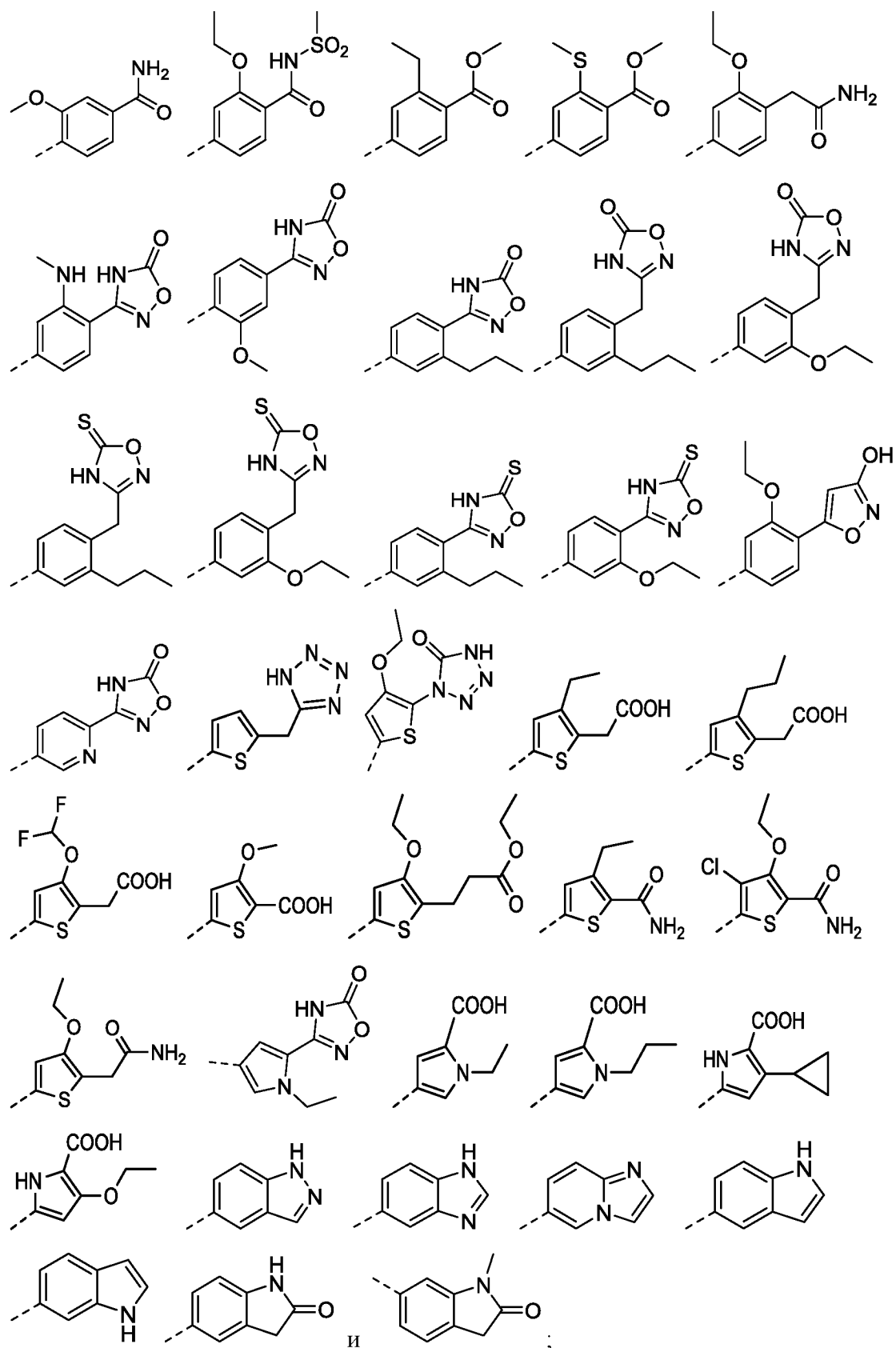






5



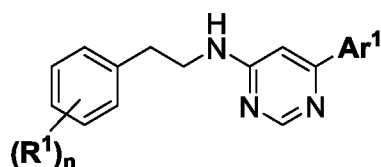


или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3 для применения по пункту 1, где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя на фенильном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, -S- (C_{1-3}) алкила, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано, гидроксид, нитро, -CO-O- (C_{1-3}) алкила, -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы (III)



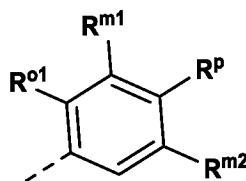
Формула (III),

где в соединениях формулы (III)

$(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на фенильном кольце (т.е. n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3), где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, -S- (C_{1-3}) алкила, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано, гидроксид, нитро, -CO-O- (C_{1-3}) алкила, -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил, или R^{N7} и R^{N8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо;

и Ar¹ представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

- R^p представляет собой
- -X¹-CO-R⁰¹, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-CH=CH-$, $-NH-CO-^*$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

5 ➤ R^{01} представляет собой

- $-OH$;
- $-O-(C_{1-4})$ алкил;
- $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил,

10 (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкилен, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

➤ HET^1 , где HET^1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил; или

15 ➤ HET , где HET представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;

- R^{m1} представляет собой

- 20
- (C_{1-6}) алкил;
 - (C_{1-4}) алкокси;
 - (C_{1-3}) фторалкил;
 - (C_{1-3}) фторалкокси;
 - галоген;
 - (C_{3-6}) циклоалкил;

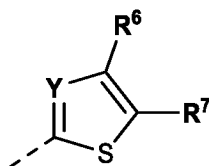
- 25
- (C_{3-6}) циклоалкилокси;
 - гидрокси- (C_{2-4}) алкокси; или

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;

- R^{m2} представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и

30 ▪ R^{01} представляет собой водород;

• или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

где

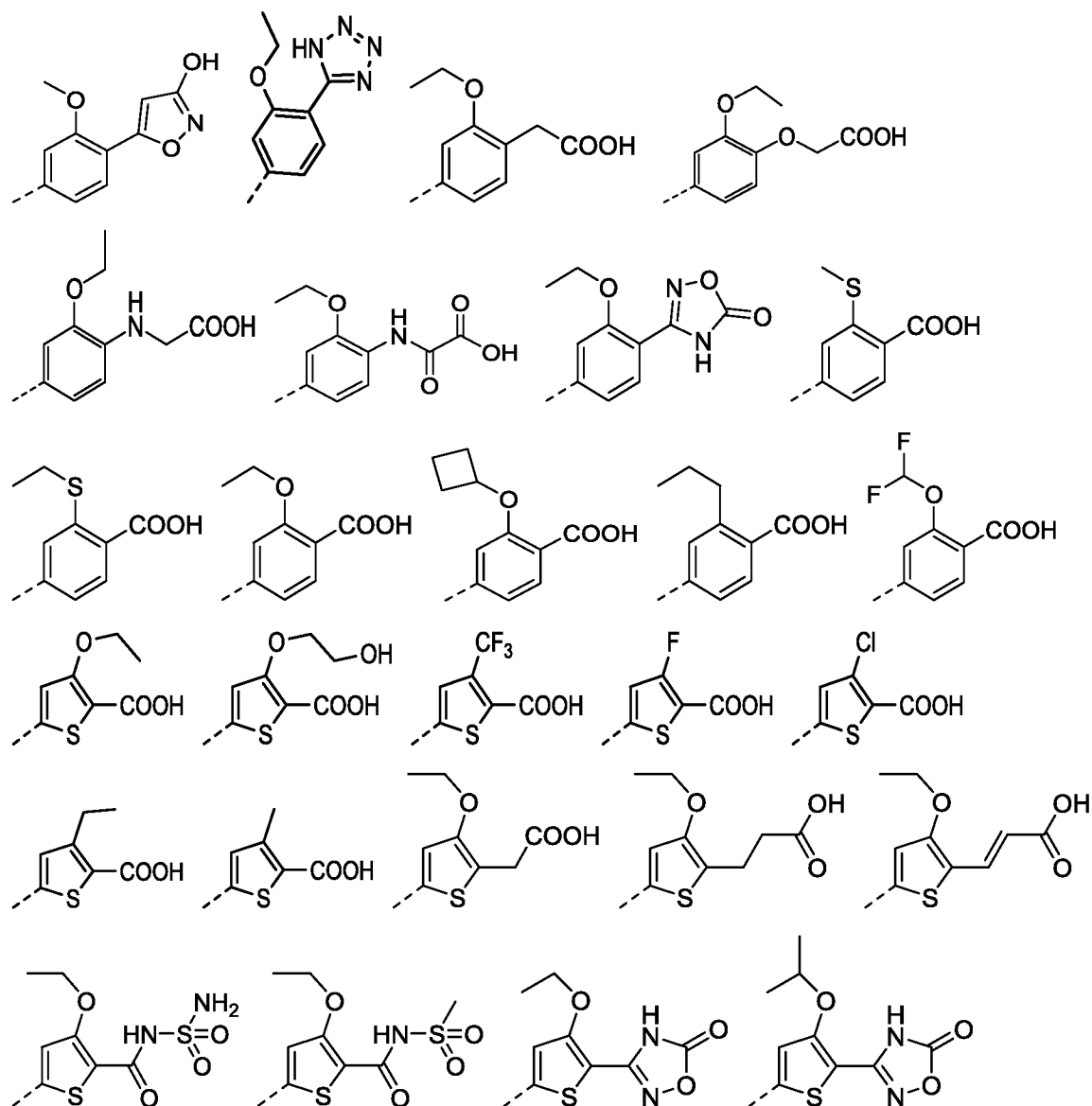
- Y представляет собой CH или N;
- 5 ▪ R⁷ представляет собой
 - -X¹-CO-R⁰¹, где
 - X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, -O-(C₁₋₃)алкилен-*, -NH-(C₁₋₃)алкилен-*, -CH=CH-, -NH-CO-* или (C₃₋₅)циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к
 - 10 группе -CO-R⁰¹; и
 - R⁰¹ представляет собой
 - -OH;
 - -O-(C₁₋₄)алкил;
 - -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил,
 - 15 (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;
 - HET¹, где HET¹ представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил; или
 - 20 ➤ HET, где HET представляет собой группу, выбранную из 1H-тетразол-5-ила, 3-гидроксиизоксазол-5-ила, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ила, 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ила, 5-амино-[1,2,4]оксадиазол-3-ила;
 - R⁶ представляет собой
 - 25 ➤ (C₁₋₆)алкил;
 - (C₁₋₄)алкокси;
 - (C₁₋₃)фторалкил;
 - (C₁₋₃)фторалкокси;
 - галоген;
 - 30 ➤ (C₃₋₆)циклоалкил;
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси;

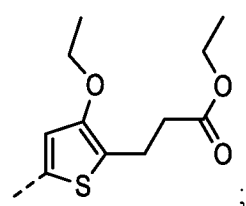
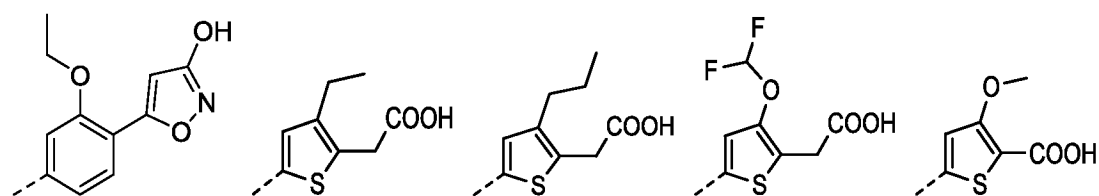
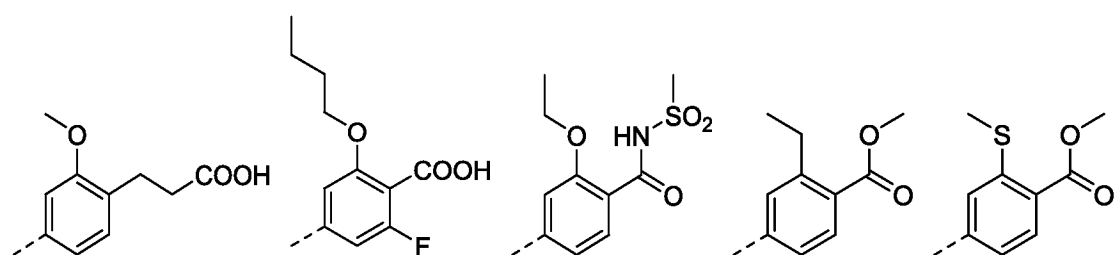
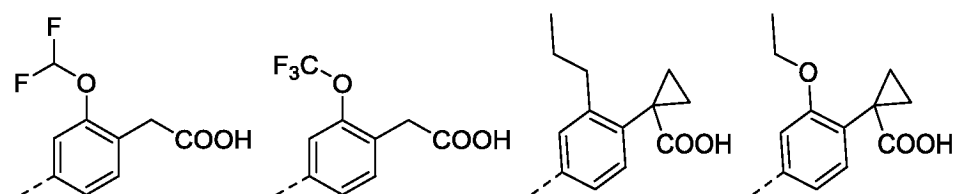
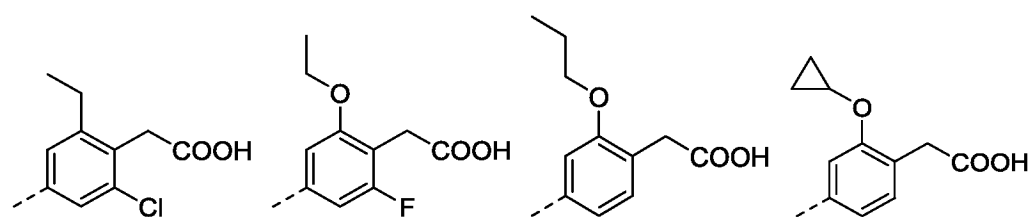
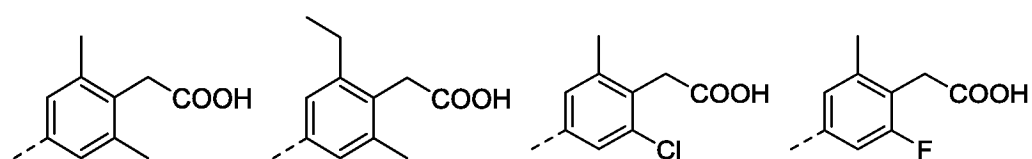
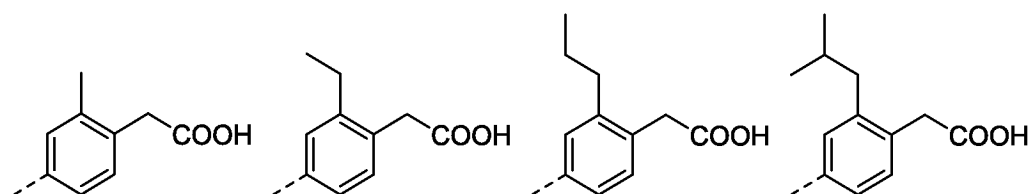
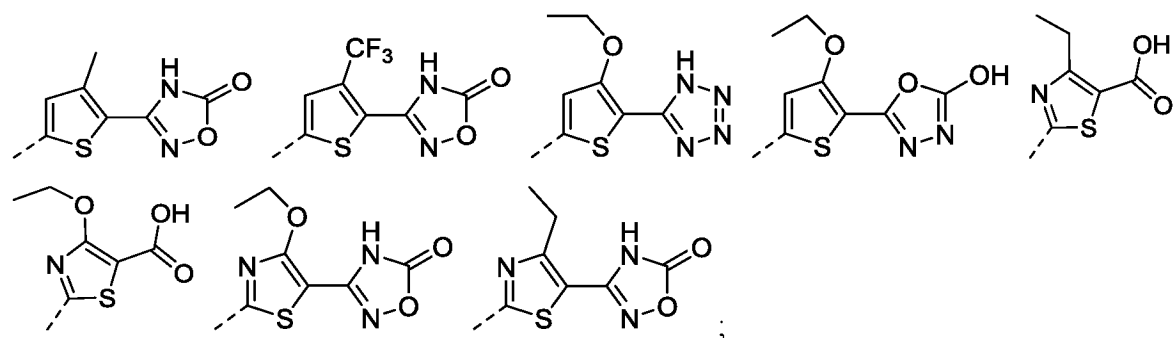
- гидрокси-(C₂₋₄)алкокси; или
- -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода; или его фармацевтически приемлемая соль.

5

6. Соединение по пункту 5, где Ar¹ представляет собой группу, выбранную из

10



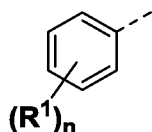


И

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по пункту 5 или 6, где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя на фенильном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, $-S-(C_{1-3})$ алкила, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано или гидроксид; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по пункту 5 или 6; где фрагмент



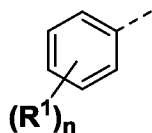
10

- представляет собой группу, выбранную из фенила, 4-бромфенила, 3-бромфенила, 2-бромфенила, 4-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-хлорфенила, 4-фторфенила, 3-фторфенила, 2-фторфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 4-гидроксифенила, 4-метоксифенила, 3-метоксифенила, 2-метоксифенила, 4-бром-2-метилфенила, 4-бром-3-метилфенила, 2,4-диметилфенила, 3,4-диметилфенила, 2,4-дихлорфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,6-дифторфенила, 4-бром-3-хлорфенила, 4-бром-2-хлорфенила, 2-бром-5-хлорфенила, 4-бром-3-фторфенила, 4-бром-2-фторфенила, 4-хлор-2,6-дифторфенила, 3-хлор-2,6-дифторфенила, 2-хлор-3,6-дифторфенила, 2,4,6-трифторфенила, 4-бром-2,5-дифторфенила, 4-бром-2,6-дифторфенила, 4-бром-2-этилфенила, 4-бром-5-фтор-2-метилфенила, 4-бром-2-фтор-5-метилфенила, 3-гидрокси-4-метоксифенила, 4-гидрокси-3-метоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 4-бром-3-метоксифенила, 3-бром-4-метоксифенила, 2-фтор-4-метоксифенила, 4-бром-2-метоксифенила, 5-бром-2-метоксифенила, 2-этоксифенила, 5-хлор-2-цианофенила, 4-хлор-2-цианофенила, 4-фтор-2-цианофенила, 4-хлор-2-метиламинофенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-трифторметилфенила, 2,5-диметоксифенила, 2,3-диметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 3,5-диметоксифенила, 3-(метоксикарбонил)-фенила, 2-метокси-5-(метилсульфанил)-фенила, 2-метокси-4-(метилсульфанил)-фенила, 4-фтор-2-этоксифенила, 4-бром-2-этоксифенила, 2-этил-4-метоксифенила, 2-метокси-4,5-диметилфенила, 4-хлор-6-фтор-2-метоксифенила, 4-бром-6-фтор-2-метоксифенила, 4-диметиламино-2-

фторфенила, 2-диметиламино-4-бромфенила, 4-хлор-2-нитрофенила, 2-фтор-4-трифторметилфенила, 4-бром-2,6-диметоксифенила, 4-бром-2-*n*-пропоксифенила, 4-бром-2-трифторметоксифенила, 4-бром-2-(пирролидин-1-ил)-фенила, 2-этоксифенила, 3,4-дихлор-2-метилфенила, 5-бром-2-метилсульфанилфенила, 2-фтор-6-метоксифенила, 2-метокси-6-метилфенила, 2-метокси-4,6-диметилфенила, 4,5-дифтор-2-метоксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 4-дифторметокси-2-метоксифенила, 4-дифторметил-5-фтор-2-метоксифенила, 2-метокси-4-трифторметилфенила, 4-дифторметил-2-метокси-5-метилфенила, 2-метокси-4-трифторметоксифенила, 2-фтор-6-метокси-4-трифторметилфенила, 5-хлор-2-метокси-4-трифторметилфенила и 2-дифторметокси-4-трифторметилфенила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по пункту 5 или 6, где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из 4-бромфенила, 4-хлорфенила, 4-метилфенила, 2,4-дихлорфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,6-дифторфенила, 4-бром-3-хлорфенила, 4-бром-2-хлорфенила, 2-бром-5-хлорфенила, 4-бром-2-фторфенила, 4-хлор-2,6-дифторфенила, 3-хлор-2,6-дифторфенила, 2-хлор-3,6-дифторфенила, 2,4,6-трифторфенила, 4-бром-2,5-дифторфенила, 4-бром-2,6-дифторфенила, 4-бром-2-фтор-5-метилфенила, 4-гидрокси-3-метоксифенила, 4-бром-3-метоксифенила, 2-фтор-4-метоксифенила, 4-бром-2-метоксифенила, 5-бром-2-метоксифенила, 2,5-диметоксифенила, 2,3-диметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2-метокси-4-(метилсульфанил)-фенила, 4-бром-2-этоксифенила, 2-этил-4-метоксифенила, 2-метокси-4,5-диметилфенила, 4-хлор-6-фтор-2-метоксифенила, 4-бром-2,6-диметоксифенила, 4-бром-2-*n*-пропоксифенила и 2-этоксифенила и 2-этоксифенила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по пункту 5, выбранное из группы, состоящей из:

3-Фтор-5-[6-(2-*n*-толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- $\{6-[2-(2\text{-Метокси-4-метилсульфанилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

4- $\{6-[2-(2\text{-Метокси-4,5-диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

5 3-Этоксис-5- $\{6-[2-(2\text{-метокси-4-метилсульфанилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксис-5- $\{6-[2-(2\text{-метокси-4,5-диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

10 2-Этоксис-4- $\{6-[2-(2\text{-метокси-4,5-диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

3-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бромфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(4-(6-((4-Бромфенил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

15 4- $\{6-[2-(3,4\text{-Диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-фторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенилбензойной кислоты;

20 [2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этил]- $\{6-[3\text{-этоксис-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -амина;

N-(4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенил)-оксаламовой кислоты;

5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -4-хлор-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

25 5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этилтиофен-2-карбоновой кислоты;

30 5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-хлортиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-(2-гидроксиэтоксис)-тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;
- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойной кислоты;
- 5 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-пропионовой кислоты;
- 3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-пропионовой кислоты;
- 10 (*E*)-3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-акриловой кислоты;
- (5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-уксусной кислоты;
- (4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусной кислоты;
- 15 5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 3-Этокси-5-{6-[2-(4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;
- 3-Этокси-5-{6-[2-(3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-20 2-карбоновой кислоты;
- 5-[6-(2-*n*-Толилэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5-{6-[2-(4-Хлор-2-нитрофенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 25 5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5-{6-[2-(3,4-Диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 30 5-{6-[2-(2,5-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(4\text{-Хлорфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-этоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

5 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-этоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

10 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-фтор-6-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

15 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2,6-диметоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

20 3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-пропоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-пропоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-этокси-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

25 3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-этокси-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-фтор-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

30 3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-фтор-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5- $\{6-[2-(2\text{-Бром-5-хлорфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5- $\{6-[2-(2\text{-Бром-5-хлорфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

5 5-Хлор-2-(2-((6-(4-этоксифенил)-5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-
ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)бензонитрила;

5-Хлор-2-(2-{6-[4-этоксифенил]-5-(5-гидроксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-
тиофен-2-ил}-пиримидин-4-иламино)-этил)-бензонитрила;

10 2-(2-{6-[4-Этоксифенил]-5-(5-гидроксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-
пиримидин-4-иламино)-этил)-5-фторбензонитрила;

2-(2-((6-(4-Этоксифенил)-5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)тиофен-2-
ил)пиримидин-4-ил)амино)этил)-5-фторбензонитрила;

3-(5-{6-[2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

15 3-(5-{6-[2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

20 3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этил-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

25 3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2,4,6-трифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

30 3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-
2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этоксифенил)-6-[2-(2-этоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-
2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(2,6-Дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

5 3-(5-{6-[2-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

10 3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

15 3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

20 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-5-фтор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

25 3-(5-{6-[2-(4-Бром-5-фтор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

30 3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

5 3-(5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(2,4-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

10 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этокси-5-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(2,3-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

15 3-(5-{6-[2-(2,3-Диметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

20 3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(3,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(3,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

25 3-(5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(2,4-Дихлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

30 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-хлорфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 5 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 10 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 15 [2-(4-Бромфенил)-этил]-{6-[4-этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амина;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 20 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 25 2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-карбоновой кислоты;
- 2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-карбоновой кислоты;
- 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;
- 30 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этокситиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

- 3-(2-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-этилтиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 5-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ола;
- 5 5-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2(3H)-она;
- N-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-метансульфонамида;
- 5-(6-((4-бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамида;
- 10 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 15 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бромфенил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 20 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она;
- 3-(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2-гидроксиэтокси)-бензойной кислоты;
- 25 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;
- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойной кислоты;
- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;
- 30 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксibenзойной кислоты;
- 4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксibenзойной кислоты;

4- $\{6-[2-(4\text{-Бром-2-этоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксibenзойной кислоты;

5- $\{6-[2-(2,6\text{-Дифторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5 3-Этокси-5- $\{6-(2\text{-}o\text{-толилэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Фтор-5- $\{6-[2-(4\text{-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

10 3-Этокси-5- $\{6-[2-(4\text{-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(2,4\text{-Диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(3\text{-Бром-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

15 3-Этокси-5- $\{6-[2-(3\text{-метоксикарбонилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(5- $\{6-[2-(3,4\text{-Диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

20 3-(5- $\{6-[2-(3,4\text{-Диметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-фтор-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-фтор-4-трифторметилфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

25 3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(3\text{-гидрокси-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этокси-5- $\{6-[2-(3\text{-гидрокси-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

30 3-(5- $\{6-[2-(3\text{-Хлор-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5- $\{6-[2-(3\text{-Хлор-4-метоксифенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(5- $\{6-[2-(4\text{-Диметиламино-2-фторфенил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она; и

3-(5-{6-[2-(4-Диметиламино-2-фторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;
или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5 **11.** Соединение по пункту 5, выбранное из группы, состоящей из:
- 5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3-ола;
- 5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3(2H)-она;
- 10 5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5-{6-[2-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 15 5-{6-[2-(4-Дифторметил-5-фтор-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 20 3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4,6-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;
- 2-Этокси-4-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 4-{6-[2-(2-Этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
- 25 метилсульфанилбензойной кислоты;
- (2-Этокси-4-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;
- 3-Этокси-5-{6-[2-(2-этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;
- 30 5-{6-[2-(4-Дифторметокси-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 3-Этокси-5-{6-[2-(2-фтор-6-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

3-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

5 (4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-хлор-6-этилфенил)-уксусной кислоты;

(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

10 5-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-изоксазол-3-ола;

5-(4-(6-((4-Бром-2,6-дифторфенэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксифенил)изоксазол-3(2Н)-она;

3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

15 3-(5-{6-[2-(5-Бром-2-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

(5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропилтиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

20 (5-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-дифторметокситиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-бутоксиг-6-фторбензойной кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-6-метилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

25 4-{6-[2-(2-Этокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(4-Дифторметокси-2-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты,

30 4-{6-[2-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксигбензойной кислоты;

4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропоксибензойной кислоты;

N-(4-{6-[2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзоил)-метансульфонамида;

5-{6-[2-(5-Хлор-2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5 3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(2-метокси-4-трифторметоксифенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

10 5-{6-[2-(2-Дифторметокси-4-трифторметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты; и

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(2-метокси-4,5-диметилфенил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-пропионовой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15 **12.** Фармацевтическая композиция, содержащая, в качестве активного начала, соединение по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

20 **13.** Соединение по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

25 **14.** Соединение по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для предотвращения или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из злокачественного новообразования; боли; эндометриоза; аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек; острых ишемических синдромов у больных с атеросклерозом; пневмонии; и нейродегенеративных заболеваний; или для применения для контроля женской фертильности.

30 **15.** Применение соединения по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемой соли, для предотвращения или лечения злокачественного новообразования, выбранного из меланомы; рака легких; рака мочевого пузыря; карцином почек; злокачественных новообразований

желудочно-кишечного тракта; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки матки; и нейробластомы.

5 **16.** Соединение по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из злокачественного новообразования; боли; эндометриоза; аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек; острых ишемических синдромов у больных с атеросклерозом; пневмонии; и нейродегенеративных заболеваний; 10 или для контроля женской фертильности.

15 **17.** Соединение по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования, где лечение указанного злокачественного новообразования осуществляют путем модулирования иммунного ответа, включающего реактивацию иммунной системы в опухоли; где указанное соединение 20 обязательно применяют в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или таргетной терапией.

20 **18.** Способ модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) по пункту 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы (III) по любому из пунктов 5 – 11, или его фармацевтически 25 приемлемой соли; где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта.

30 **19.** Способ профилактики или лечения злокачественного новообразования; боли; эндометриоза; аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек; острых ишемических синдромов у больных с атеросклерозом; пневмонии; и нейродегенеративных заболеваний; или контроля женской фертильности; включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (III) по любому из пунктов 5 - 11, или его фармацевтически приемлемой соли.