

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992677 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.23(22) Дата подачи заявки
2018.05.17

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PGE2 РЕЦЕПТОРОВ

(31) РСТ/ЕР2017/061989
(32) 2017.05.18
(33) ЕР
(86) РСТ/ЕР2018/062844
(87) WO 2018/210988 2018.11.22
(71) Заявитель:

ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

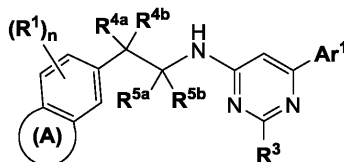
(72) Изобретатель:

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 пиримидиновым 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 (II) 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

201992677

201992677

A1

ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PGE2 РЕЦЕПТОРОВ

5

Настоящее изобретение относится к пиримидиновым 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 пиримидиновым производным формулы (II) 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 (II), и их применение в качестве модуляторов PGE2 рецепторов EP2 (называемых также 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 (II), в особенности, могут применяться в виде отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией и/или 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 матки; и нейробластомы.

25

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 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

30

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 (Alaia 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, 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; Obermajer N и др., Blood 2011, 118(20):5498-5505); (iv) понижать 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 ответность, 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 коксибы делают опухолевые клетки более чувствительными к лучевой и химиотерапии, и были выполнены или продолжаются несколько клинических исследований комбинирования коксибов 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 коксибами 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., Artheroscler 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.

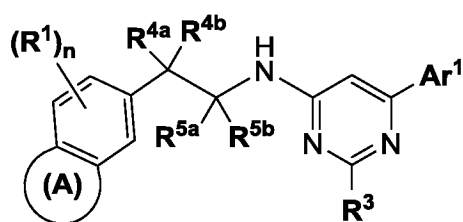
WO2018/013840, WO2013/163190 WO2015/058067 и WO2015/058031 раскрывают

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

противоопухолевой химиотерапии, так и радиотерапии.

Настоящее изобретение обеспечивает новые пиримидиновые производные формулы (I)/формулы (II), которые являются модуляторами рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4. Определенные соединения настоящего изобретения являются двойными антагонистами, как рецептора EP2, так и рецептора EP4. Соединения настоящего изобретения, таким образом, 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, 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 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)

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

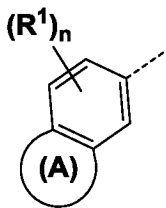
где указанное злокачественное новообразование, в особенности, представляет собой злокачественное новообразование, выбранное из меланомы,

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 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 (в особенности, такое злокачественное новообразование выбирают из меланомы; рака легких; рака мочевого пузыря; карцином почек; злокачественных новообразований желудочно-кишечного 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):

кольцо (A) в фрагменте



представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо или неароматическое 5-7-членное кольцо, где указанное кольцо (A) конденсировано с фенильной группой, и где независимо указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности, такая конденсированная группа означает бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, индолил, индазолил, нафтил, хинолинил, изохинолинил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, бензо[1,3]диоксолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, инданил, 5,6,7,8-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хроманил, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинил);

где указанный фрагмент необязательно замещен $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя (т.е. указанный фрагмент не замещен или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^1), где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано, оксо, $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

R^3 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-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

- 5 • 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
 - 10 ▪ (C_{1-6}) алкила (в особенности, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, *трет*-бутила, 3-метилбутила);
 - (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси);
 - (C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси (в особенности, трифторметила, 2,2,2-трифтор-1-15 гидроксэтила);
 - (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
 - галогена (в особенности, фтора, хлора, брома);
 - циано;
 - 20 ▪ (C_{3-6}) циклоалкила, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил не замещен или монозамещен амино (в особенности, циклопропила, 1-аминоциклопропила);
 - (C_{4-6}) циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидрокси (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ила);
 - 25 ▪ (C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности, циклобутилокси, цикlopентилокси);
 - гидрокси;
 - $-X^1-CO-R^{01}$, где
 - X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности, 30 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ 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, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, этен-1,1-диил, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

➤ R^{01} представляет собой

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

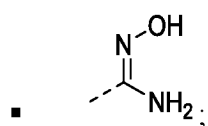
10 • -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

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

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

15 [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, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-ил];

- -CO-CH₂-OH;



25 ▪ 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;

- гидроксид-(C₁₋₄)алкила (в особенности, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила);

- дигидроксид-(C₂₋₄)алкила (в особенности, 1,2-дигидроксиэтила);

- гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

30 ▪ (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-метоксиэтокси);

- -(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 гидроксигруппы (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);

▪ -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;

➤ 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-OH 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 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 -X²-NR^{N1}R^{N2} представляет собой аминометил, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, (2,2,2-трифторэтил)-амино; или -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; 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);

▪ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой 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);

▪ -SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидроксигруппы, (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил) или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)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 $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$);

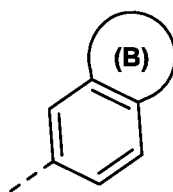
▪ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил), (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

▪ $-(CH_2)_q-HE T^1$, 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-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);

▪ $-(CH_2)_p-HE T$, 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- 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), (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси), $-COOH$, 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 $-NR^{N9}R^{N10}$, 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 $-(CH_2)_p-HE T$ 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);

• или Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (в особенности, 9- или 10-членный бициклический гетероарил; в особенности, индазолил, бензоимдазолил, 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 (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила); (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси); (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила); (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси); 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 (в особенности, такая группа $-(\text{C}_{0-3})$ алкилен- $\text{COOR}^{\text{O}2}$ означает $-\text{COOH}$); (в особенности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил, если является незамещенным, означает 1H-бензоимдазол-5-ил, 1H-индол-6-ил, 1H-индол-5-ил, 1H-индол-2-ил, 1H-индазол-5-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил; или, если является замещенным, 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-карбоксибензофуран-6-ил);

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



(Ar-III),

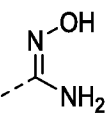
где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (в особенности, такая группа (Ar-III) означает 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидроизоиндолил, 2,3-дигидробензооксазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, 1,2,3,4-

тетрагидроизохинолинил или 1,2,3,4-тетрагидрофалазинил); где указанное кольцо (В) 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-1Н-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; -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}; -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}; -SO₂-R^{S1}; -(CH₂)_q-HET¹; -(CH₂)_p-HET;

- 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; -X²-NR^{N1}R^{N2}; -S-R^{S2};

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

- или Ar¹ 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; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; гидрокси или $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{02}$, где R^{02} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

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

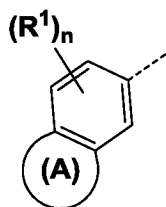
5 2) Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^3 представляет собой водород.

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^3 представляет собой метил.

10 4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где R^{4a} и R^{4b} оба представляют собой водород.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4), где R^{5a} и R^{5b} оба представляют собой водород. Особыми соединениями формулы (I) являются соединения, где
15 R^{4a} и R^{4b} оба представляют собой водород; и R^{5a} и R^{5b} оба представляют собой водород.

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где с учетом соответствующих изменений применяются характерные признаки, определенные для фрагмента

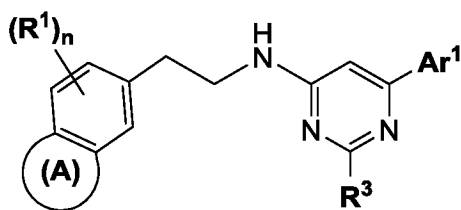


20

в соответствии с вариантами осуществления 8) или 17) - 20) ниже.

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), где с учетом соответствующих изменений применяются характерные признаки, определенные для заместителя
25 Ar^1 в соответствии с вариантами осуществления 8) или 11) - 16) ниже.

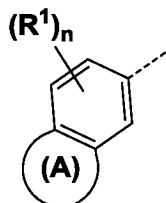
8) Второй аспект изобретения относится к соединениям формулы (II)



Формула (II),

где в соединениях формулы (II)

кольцо (A) в фрагменте



5

представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо или неароматическое 5-7-членное кольцо, где указанное кольцо (A) конденсировано с фенильной группой, и где указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности, такая конденсированная группа означает бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, индолил, индазолил, нафтил, хинолинил, изохинолинил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, бензо[1,3]диоксолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, инданил, 5,6,7,8-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хроманил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепинил); где указанный фрагмент необязательно замещен (R¹)_n; где (R¹)_n представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя (т.е. указанный фрагмент не замещен или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R¹), где указанные заместители R¹ независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила (в особенности, метила), (C₂₋₃)алкенила (в особенности, винила), (C₂₋₃)алкинила (в особенности, этинила), (C₁₋₃)алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), -S-(C₁₋₃)алкила (в особенности, метилсульфанила), (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано, оксо, -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил);

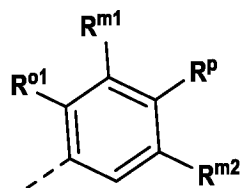
20

25

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

Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

5 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 гидрокси (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

10 ➤ гидрокси;

- $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{o1}$, 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
15 особенности, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *), $-\text{S}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, этен-1,1-диил, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ *, $-\text{CO}-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-\text{CO}-\text{R}^{o1}$; и

- R^{o1} представляет собой

- $-\text{OH}$;

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

▪ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{s3}$, 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 $-\text{NH}_2$;

25 ▪ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{o4}$, где R^{o4} представляет собой гидрокси или (C_{1-4}) алкокси, или $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкил}]_2$;

▪ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{o5}$, где R^{o5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкил}]_2$ (в особенности, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); или

30 ▪ (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;

[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, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метил- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-CH\equiv CH-CO-O-C_2H_5$, $-CF_2-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-ил];

- 10 N^{OH}
 NH_2 ;
- 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;
 - гидрокси-(C_{1-4})алкил (в особенности, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);
 - гидрокси-(C_{2-4})алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокс);
 - $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и
- 15 где R^{N3} и R^{N4} 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^{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 $-CO-NH-OH$);
- 20 $-NR^{N1}R^{N2}$, 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 $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$);
- 25 $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, 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 $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);
- 30 $-SO_2-R^{S1}$, 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 $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ 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-гидроксидиазол-3-ил), 3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил (включая его таутомерную форму 3-гидроксидиазол-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), $-\text{COOH}$, гидроксид, гидроксид- (C_{1-3}) алкила (в особенности, гидроксиметил), (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропил, оксетан-3-ил), 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 гидроксид- (C_{2-4}) алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидроксидиазол-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);

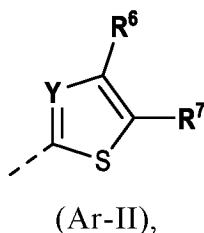
▪ R^{m1} представляет собой

➤ водород;

➤ (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);

- (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил);
- (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
- галоген (в особенности, фтор или хлор);
- 5 ➤ (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил);
- (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);
- гидроксид;
- гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
- 10 ➤ -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}
- 15 представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина; или 2-(диметиламино)-этокси);
- -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);
- 20 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;
- 25 • или Ar¹ представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



▪ 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);

➤ $-X^1-CO-R^{01}$, 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, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ 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);

▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, 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 гидроксигруппу или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

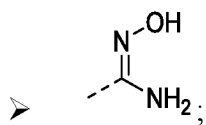
▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$, где R^{05} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

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

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

[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- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$,

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



- 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;
- 5 ➤ гидроксид-(C_{1-4})алкил (в особенности, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);
- гидроксид-(C_{2-4})алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтоксид);
- $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$, 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, гидроксид-(C_{2-4})алкил, (C_{1-3})алкоксид-(C_{2-4})алкил или гидроксид (где предпочтительно по
- 10 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 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$);
- $-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, где R^{N^1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4})алкил, и R^{N^2} независимо представляет собой $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-$ (C_{1-3})алкил или $-\text{CO}-$ (C_{1-3})алкилен- OH ; (в особенности, такая группа $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$ 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 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$);
- 15 ➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^5}\text{R}^{\text{N}^6}$, где R^{N^5} и R^{N^6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4})алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N^5} и R^{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 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);
- 20 ➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}^1}$, где R^{S^1} представляет собой (C_{1-4})алкил (в особенности, метил) или $-\text{NR}^{\text{N}^7}\text{R}^{\text{N}^8}$, где R^{N^7} и R^{N^8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3})алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N^7} и R^{N^8} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}^1}$ являются $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$);
- 25 ➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, 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-
- 30

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 $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, где $\text{R}^{\text{N}9}$ и $\text{R}^{\text{N}10}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил (в особенности, метил) или гидрокси- (C_{2-4}) алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ 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);

▪ **R⁶** 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, цикlopентилокси);

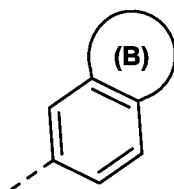
➤ гидрокси-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокс);

➤ -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 или (C₃₋₆)циклоалкил; (в особенности, такая группа -X²-NR^{N1}R^{N2} представляет собой amino, метиламино, этиламино, пропиламино; или 2-(диметиламино)-этокс);

➤ -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);

• или Ar¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (в особенности, 9- или 10-членный бициклический гетероарил; в особенности, индазол, бензоимидазол, индол, бензофуран, бензоксазол, хиноксалин, изохинолин или хинолин); где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил) (где, в особенности, такая группа -(C₀₋₃)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-карбоксибензофуран-6-ил, 2-карбоксибензофуран-5-ил или 2-карбоксибензофуран-6-ил);

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



(Ar-III),

которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-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.

Соединения формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II) 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 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 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 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).

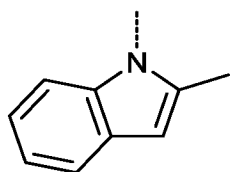
Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности,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

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II) и их соли включены в 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 ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I)/формулы (II) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формулы (I)/формулы (II) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения формулы (I)/формулы (II) 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, показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, начерченный ниже радикал



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

В некоторых случаях, соединения формулы (I)/формулы (II) могут включать 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*-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-4*H*-[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-2*H*-[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 формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29) 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 формулы (I)/формулы (II), 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.

5 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
10 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
15 подразумевается *n*-пропил, соответственно *n*-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил. Предпочтительными заместителями радикала Ar¹, являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилем, являются метил, этил, пропил, изобутил, 1-метилпропан-1-ил, *трет*-бутил, 3-метилбутил.

20 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,
25 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. (C₀)алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую упомянутый заместитель к
30 остальной части молекулы). Алкиленовая группа -C₂H₄- относится к -CH₂-CH₂-, если явно не указано иное. Для линкера X¹, примерами (C₁₋₃)алкиленовых групп являются -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- и -CH₂-CH₂-, в особенности, -CH₂- и -CH₂-CH₂-. Примерами (C₀₋₃)алкиленовых групп, используемых в заместителях

$-(C_{0-3})\text{алкилен-COOR}^{02}$ и $(C_{0-3})\text{алкилен-COOR}^{03}$, 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 $(C_{1-4})\text{алкил-О-}$, 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 гетероарилем, 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, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил и циклопентил; 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 амино, являются циклопропил, 1-аминоциклопропил. Примерами (C_{3-6}) циклоалкильных групп, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил монозамещен $-COOH$, 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-диальной или 1,2-диальной схеме. Примерами являются циклопропан-1,1-диал, циклопропан-1,2-диал и циклопентан-1,1-диал; предпочтительным является циклопропан-1,1-диал.

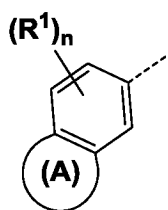
Примерами (C_{3-6}) циклоалкилокси являются циклобутилокси и циклопентилокси.

Алкилированные аминогруппы $-N[(C_{1-4})алкил]_2$, используемые в группах $-X^1-CO-R^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой $-N[(C_{1-4})алкил]_2$; или где R^{O1} представляет собой $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$, 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 $-N(CH_3)_2$.

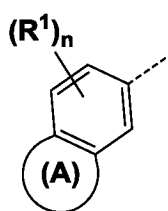
Термин "гетероцикл", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два (в особенности, один) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и 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.

Примерами фрагмента:



где кольцо **(A)** представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо, где указанное кольцо **(A)** конденсировано с фенильной группой, и где указанное кольцо **(A)** необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, являются индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил и фталазинил; в особенности бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, индолил, индазолил, нафтил, хинолинил и изохинолинил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Примерами фрагмента:



где кольцо (A) представляет собой неароматическое 5-7-членное кольцо, где указанное кольцо (A) конденсировано с фенильной группой, и где независимо указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, являются 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, бензо[1,3]диоксолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, инданил, 5,6,7,8-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хроманил, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинил. Вышеуказанные группы 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 (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода", используемая для (Ar-III), относится к фенильным группам, которые конденсированы с (C₅₋₆)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-тетрагидроизохиолинил-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 гетероциклильные 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-тетрагидрохиназолил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазил; 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.

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]имидазол) 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 замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Примерами заместителя **Ar¹**, 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 **Ar¹**, представляющая собой фенил, может нести один или два 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 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, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, 5 тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, 10 бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы не замещены или 15 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- 20 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 25 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 30 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, а также 8-10-членный бициклический гетероарил, который монозамещен $-(C_{0-3})\text{алкилен-COOR}^{02}$, 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 и, кроме того, 3-карбокси-1Н-индазол-6-ил и 7-карбокси-1Н-индол-4-ил.

В случае заместителя $-(CH_2)_p\text{-НЕТ}$, 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 $-(CH_2)_p\text{-}$ предпочтительно отсутствует, т.е. **р** представляет собой целое число 0 и группа **НЕТ** непосредственно присоединена к **Ar**¹. Отдельными примерами $-(CH_2)_p\text{-НЕТ}$ являются, в особенности, $-(CH_2)_0\text{-}$

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, пиазин-2-ил, 6-метоксипиазин-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. 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 замещенной гетероарильной группы 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.

10 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 -(SO₂)-.

15 Примерами "**X**²-**NR**^{N1}**R**^{N2}" групп, используемых в качестве заместителей **Ar**¹, являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, являются amino, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинметил, изобутиламинметил, циклопропиламинметил, циклобутиламинметил, (2-метоксиэтил)аминметил, (2,2,2-трифторэтил)-амино; или -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; 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.

20 Примерами группы "-NH-CO-**NR**^{N5}**R**^{N6}", используемой в качестве заместителей группы **Ar**¹, являются уреидо NH-CO-NH₂) и 3-этилуреидо (-NH-CO-NH-C₂H₅).

30 Примерами группы "-(CH₂)_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 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-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂ и -CO-NH-O-бензил.

Дополнительными примерами являются $-\text{CO}-\text{NH}$ -изопропил и $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$, а также $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Примерами группы " $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ ", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , являются, в особенности, следующие группы:

- 5 а) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{01} представляет собой $-\text{OH}$; (т.е. $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{COOH}$); или
- б) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{01} представляет собой $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, или метокси); (т.е. $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ алкокси (в особенности, этоксикарбонил, метоксикарбонил)); или
- 10 в) X^1 представляет собой прямую связь; и R^{01} представляет собой $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$; 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 содержит
- 15 кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил; фенил; или $-\text{NH}_2$; (т.е. $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, где $\text{R}^{\text{S}3}$ представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности, метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, amino; в особенности, $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -циклопропил, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -этил
- 20 или $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$); или
- д) X^1 представляет собой (C_{1-3}) алкилен (в особенности, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-* (в особенности, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *), $-\text{S}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ [в подварианте
- 25 осуществления X^1 представляет собой, в особенности, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ * или (C_{1-3}) алкилен]; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-\text{CO}-\text{R}^{01}$; и R^{01} представляет собой $-\text{OH}$ (т.е. $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{X}^1-\text{COOH}$, где X^1 представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности, $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ или
- 30 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$; а также $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ или $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$); или
- е) $-\text{X}^1$ представляет собой $-\text{NH}-\text{CO}-$ * или $-\text{CO}-$; где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-\text{CO}-\text{R}^{01}$; и R^{01} представляет собой $-\text{OH}$

(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 $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$); 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-карбоксихиклопропан-1-ил или 1-карбоксихиклопентан-1-ил); или

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

R., Maag, H., Tilley, J. (ред.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

Отдельными примерами пролекарств, например, подходящих для $-X^1\text{-COOH}$ групп, являются:

- 5 • сложноэфирные группы $-X^1\text{-CO-O-P}^1$, 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);
- 10 • группы $-X^1\text{-CO-NH-SO}_2\text{-R}^{S3}$, 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}) алкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил, $-\text{NH}_2$; (в особенности, R^{S3} означает (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил; в частности, метил);
- 15 • группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CO-R}^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси или (C_{1-4}) алкокси, или $-\text{N}[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$ (в особенности, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)_2$);
- 20 • группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-O-CO-R}^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси (в особенности, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-O-этил}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-пропил}$);
- группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$ (в особенности, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); и
- 25 • группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-.

Примерами "гидрокси- (C_{1-4}) алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , являются гидроксиметил и 1-гидроксиэтил.

Примером "дигидрокси- (C_{2-4}) алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 1,2-дигидроксиэтил.

30 Примером "гидрокси- (C_{2-4}) алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 2-гидроксиэтоксид.

Примером " (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 2-метоксиэтоксид.

Примерами группы " $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ ", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , являются $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$.

Примерами группы " $\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$ ", используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , являются метилсульфанил, этилсульфанил, *n*-пропилсульфанил, изопропилсульфанил, изобутилсульфанил), циклобутилсульфанил и (оксетан-3-ил)-сульфанил.

Примером " (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкильной" группы является 2-метоксиэтил.

Примером "гидрокси- (C_{2-4}) алкокси" группы является 2-гидроксиэтоксигруппа.

Примером "гидрокси- (C_{2-4}) алкильной" группы является 2-гидроксиэтил.

Примером " $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ алкокси" группы, используемой в качестве заместителей группы Ar^1 , является этоксикарбонил. Такие группы также могут быть полезны в качестве пролекарственных групп соответствующего $-\text{COOH}$ 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 .

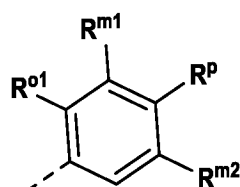
Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8), где R^3 представляет собой водород.

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8), где R^3 представляет собой метил.

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где Ar^1 представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

- R^p 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, или $-NH_2$;

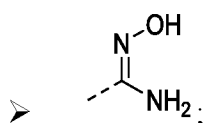
- $-O-CH_2-CO-R^{o4}$, где R^{o4} представляет собой гидроксид или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

- $-O-CH_2-O-CO-R^{o5}$, где R^{o5} 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-;

[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];



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

➤ $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, 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 $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$ или $-CO-NH(C_2H_5)$);

➤ $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, 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 $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

➤ $-(CH_2)_q-HE T^1$, 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-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),

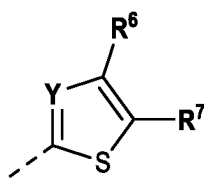
➤ $-(CH_2)_p-HE T$, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. $HE T$ присоединен к Ar^1 посредством прямой связи); и где $HE T$ представляет собой 5-членный гетероарил (в особенности, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил), где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или моно- или 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
- 5 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-
- 10 [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) [в частности, **НЕТ** не замещен или
- 15 монозамещен гидроксид; в особенности, **НЕТ** означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил];
- R^{m1} представляет собой
 - водород;
 - (C₁₋₆)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил);
 - 20 ➤ (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);
 - 25 ➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);
 - (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил);
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);
 - гидроксид;
 - 30 ➤ гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);
 - -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил), (C₃₋₆)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;

5 • или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

где

- 10 ▪ 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
- 15 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

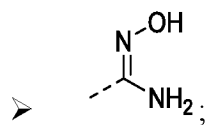
- R^{o1} представляет собой

- 20 ▪ $-OH$;
- $-O-(C_{1-4})$ 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
- 25 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 $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$,

30 $-CH_2-CO-O-CH_3$, $CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-$

COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, 1-карбоксициклопропан-1-ил];



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

5 ➤ -CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)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-NH₂, -CO-NH(CH₃) или -CO-NH(C₂H₅);

10 ➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой 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);

15 ➤ -(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);

20 ➤ -(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, p означает 0, т.е. HET присоединен к Ar¹ 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
25 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
30 водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил) или гидроксид-(C₂₋₄)алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа -(CH₂)_p-HET 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, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил) [в частности, **НЕТ** не замещен или монозамещен гидрокси; в особенности, **НЕТ** означает 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-4-ил];

▪ **R⁶** представляет собой

10 ➤ (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);

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

15 ➤ (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, диформетокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

➤ галоген (в особенности, фтор или хлор);

➤ гидрокси;

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

20 ➤ (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

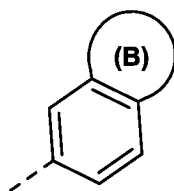
➤ гидрокси-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

25 ➤ -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);

• или **Ar¹** представляет собой 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;

30

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



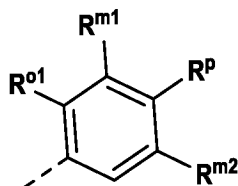
(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой 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;

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.

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где 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 гидроксигруппой (в особенности, 3-гидроксиоксетан-3-ил);

- гидроксигруппы;

- $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{o}1}$, 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,

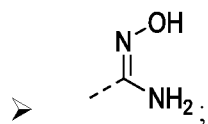
-O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, этен-1,1-диил или -NH-CO-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе -CO-R⁰¹; и

5 ➤ 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;

[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, 15 -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];



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

20 ➤ -CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)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-NH₂, -CO-NH(CH₃) или -CO-NH(C₂H₅));

➤ HET¹, 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) 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 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, 30 тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила и тетразолила, где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или монозамещенным, где заместитель независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила),

(C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси), -COOH, гидроксид, гидроксид-(C₁₋₃)алкила (в особенности, гидроксиметил), (C₃₋₅)циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропил, оксетан-3-ил), 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 **НЕТ** означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-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)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси);

➤ гидроксид;

➤ гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

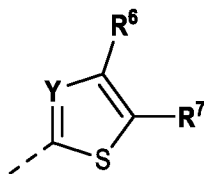
➤ -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

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 Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

5 где

▪ Y представляет собой CH или 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);

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$, 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, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{NH}-\text{CO}-$; где
звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-\text{CO}-\text{R}^{01}$; и

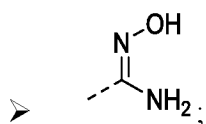
➤ R^{01} представляет собой

▪ $-\text{OH}$;

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

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

[где, в частности, такая группа $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ представляет собой $-\text{COOH}$,
25 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -циклопропил, $-\text{CO}-\text{NH}-$
 $\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$];



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

➤ $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$, где R^{N^3} и R^{N^4} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (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 $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$);

➤ **НЕТ**¹, 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);

➤ **НЕТ**, где **НЕТ** представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиadiaзолила, имидазолила, пиразолила, триазолила и тетразолила, где указанный 5-членный гетероарил является незамещенным или монозамещенным, где заместитель независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси), $-\text{COOH}$, гидроксид, гидроксид- (C_{1-3}) алкила (в особенности, гидроксиметила), (C_{3-5}) циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклопропила, оксетан-3-ила), или $-\text{NR}^{\text{N}^9}\text{R}^{\text{N}^{10}}$, где R^{N^9} и $\text{R}^{\text{N}^{10}}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил (в особенности, метил) или гидроксид- (C_{2-4}) алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); (в особенности, такая группа **НЕТ** означает 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-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);

➤ гидроксид;

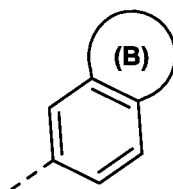
➤ (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

➤ гидроксид-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси);

➤ -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил, 5 этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил) или (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил);

• или Ar¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, выбранный из индазолила, бензоимидазолила, индолила, бензофуранила, 10 бензооксазолила, хиноксалинила, изохинолинила или хинолинила); где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо монозамещен -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил) (где, в особенности, такая группа -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2} означает -COOH); (в частности, такой 8-10-членный бициклический гетероарил 15 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-карбоксибензофуран-6-ил);

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



(Ar-III),

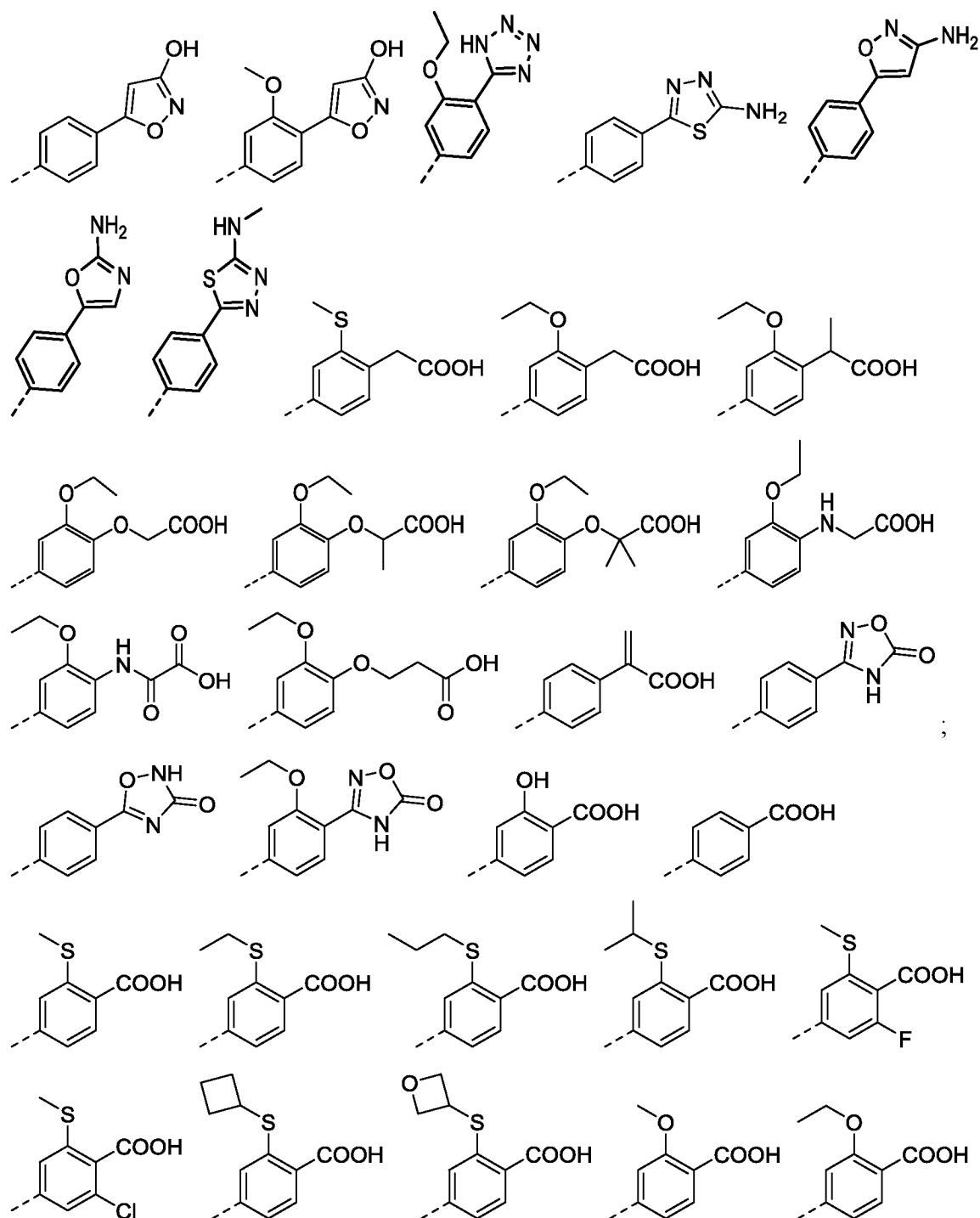
которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила, 25 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила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

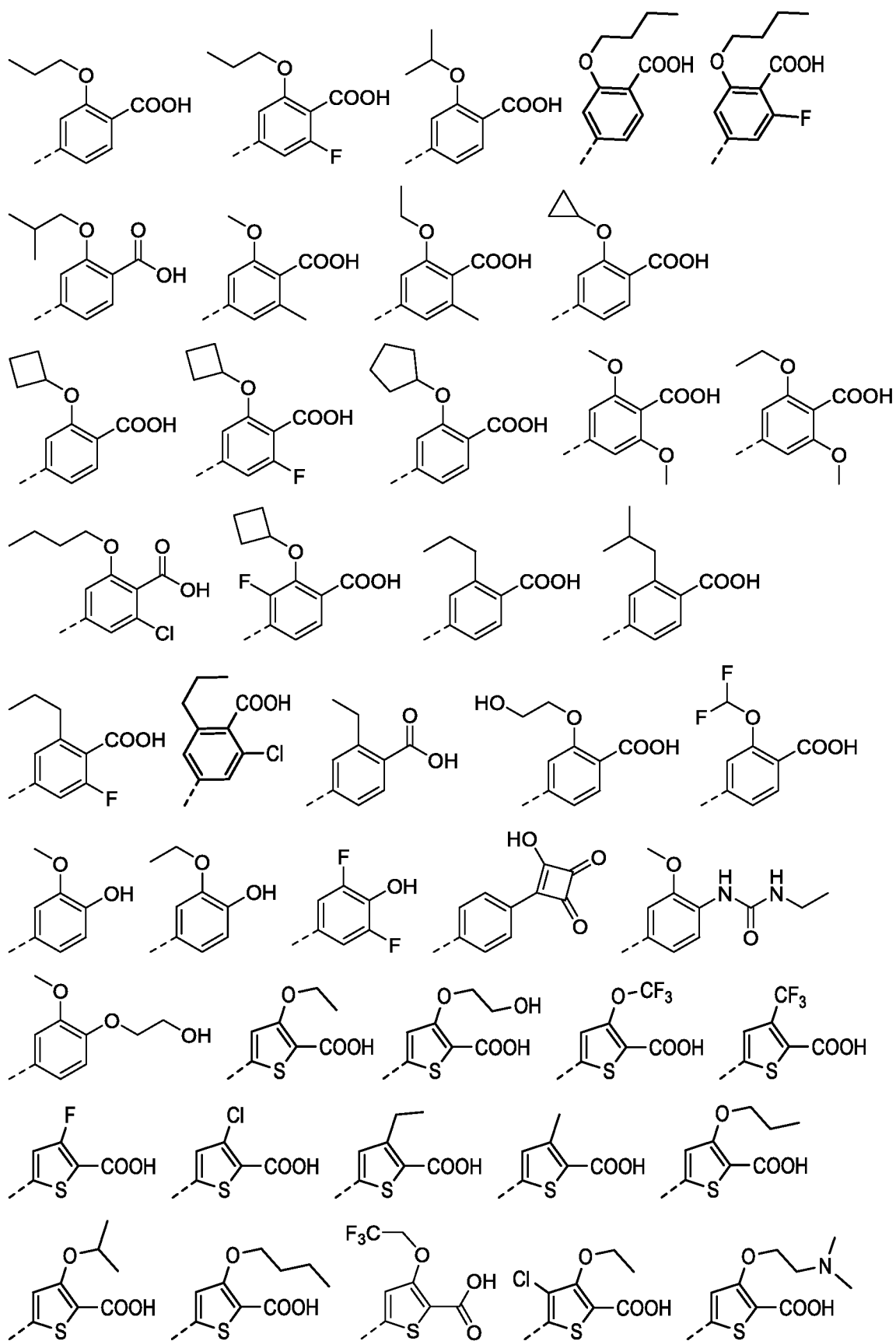
30 где в подварианте осуществления, Ar¹, в особенности, означает фенильную группу структуры (Ar-I) (где в частности, R^{m1}, в особенности, отличается от

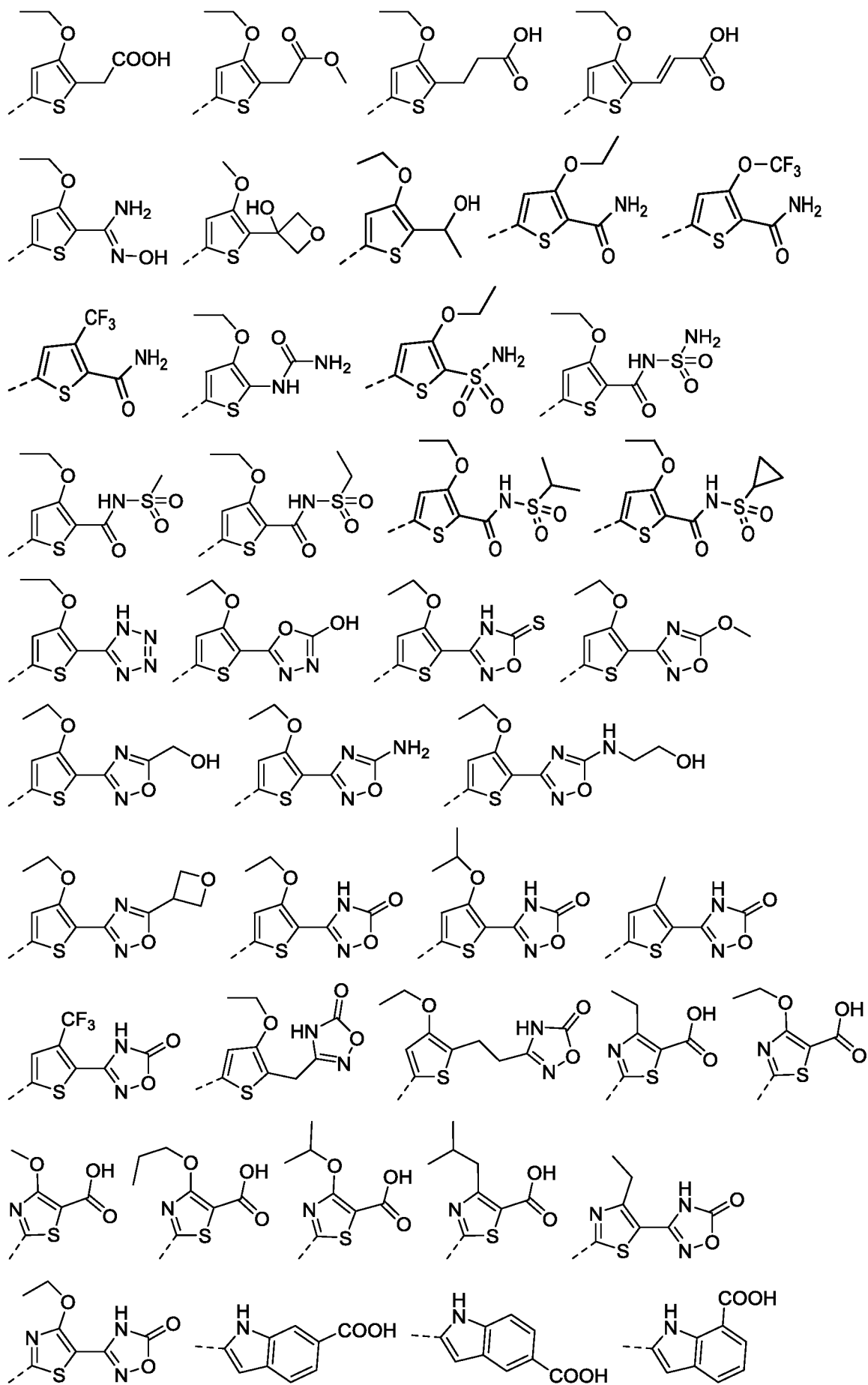
водорода), или 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II), как определено в данном описании выше.

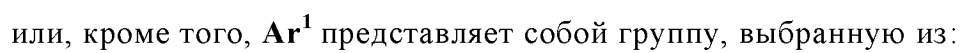
13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

A)

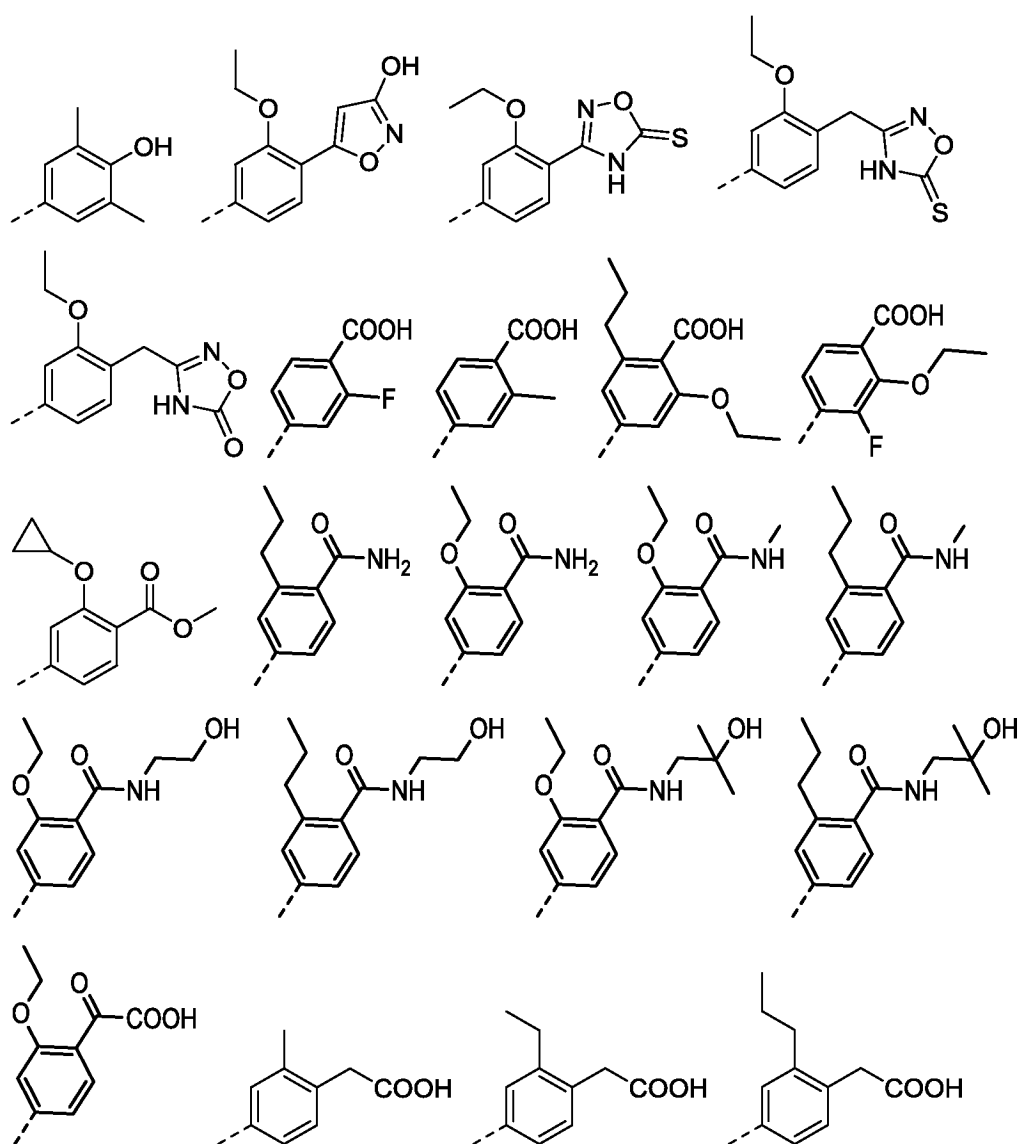








B)

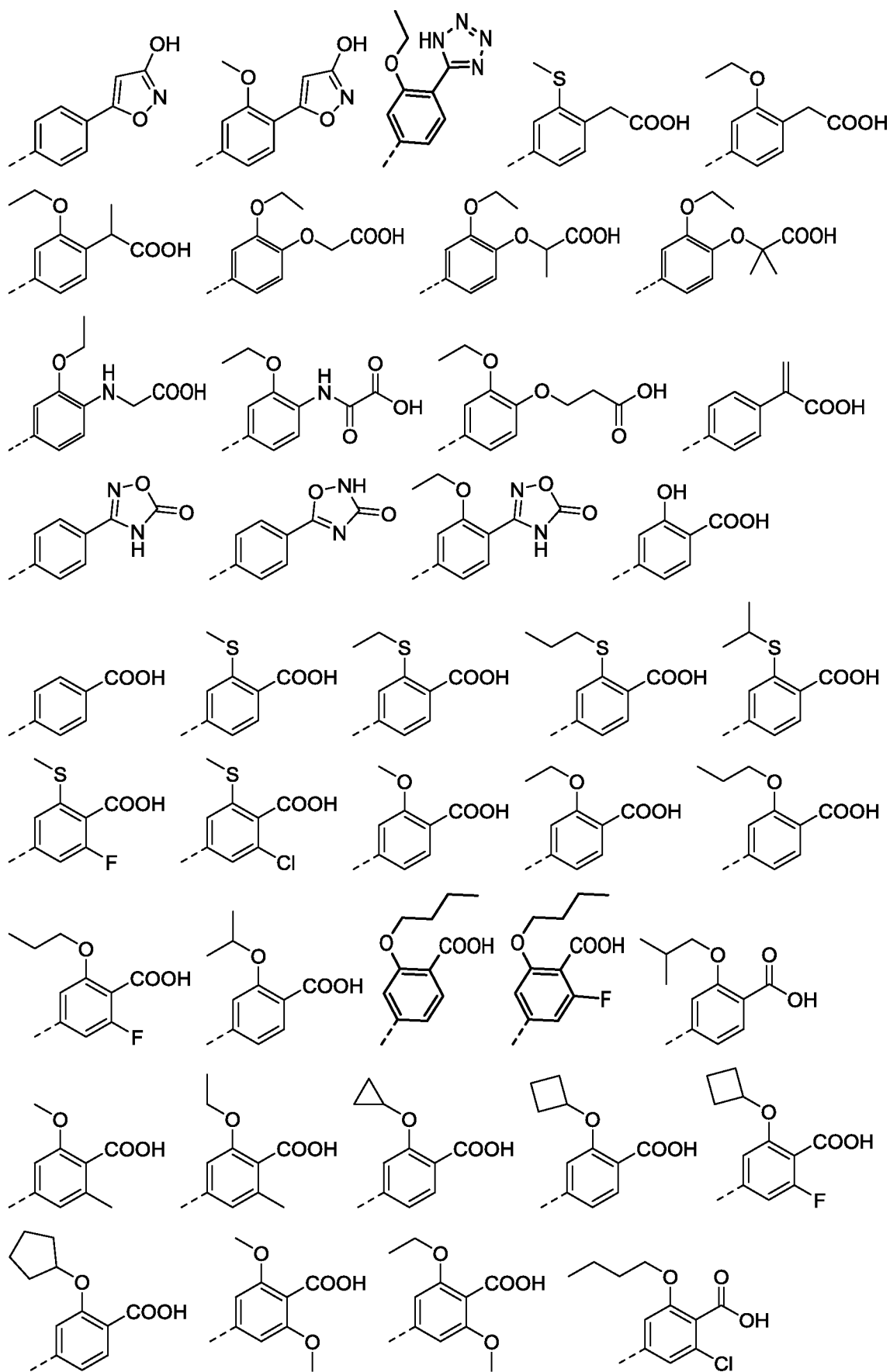


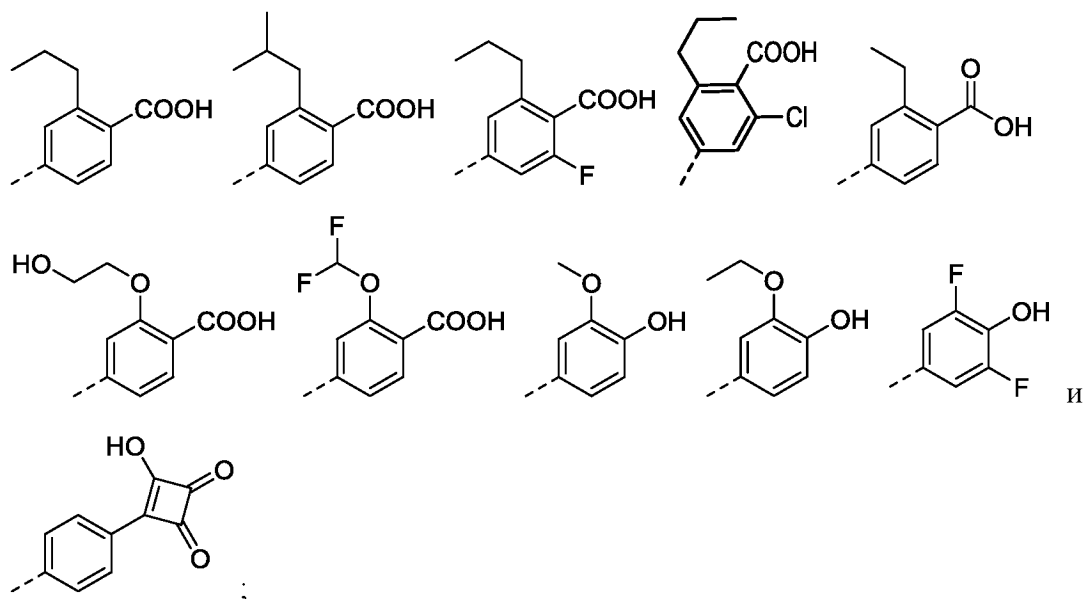


10

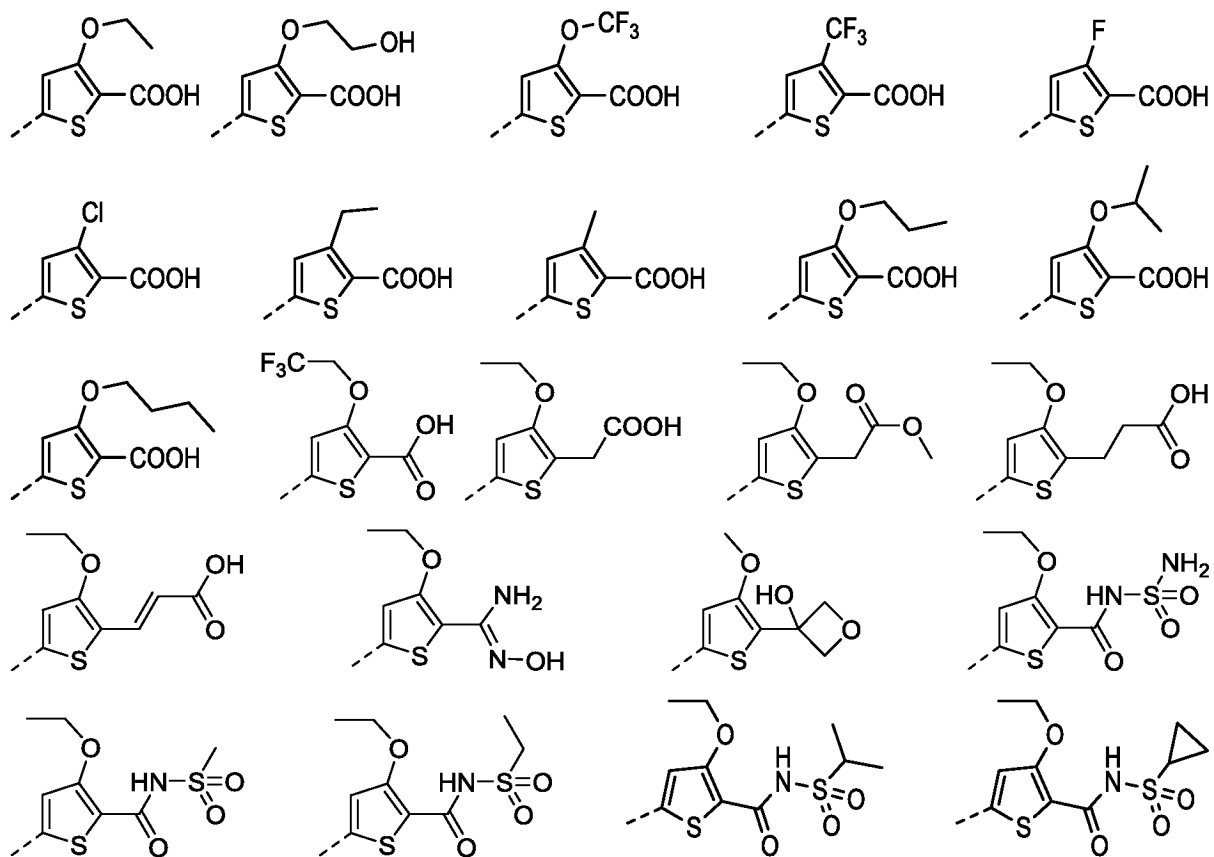
14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где

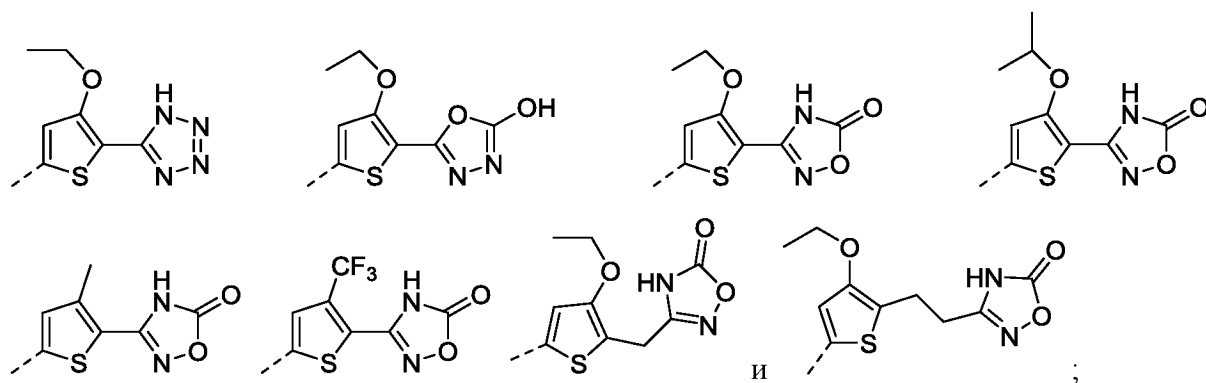
(i) Ar^1 представляет собой фенильную группу, выбранную из:



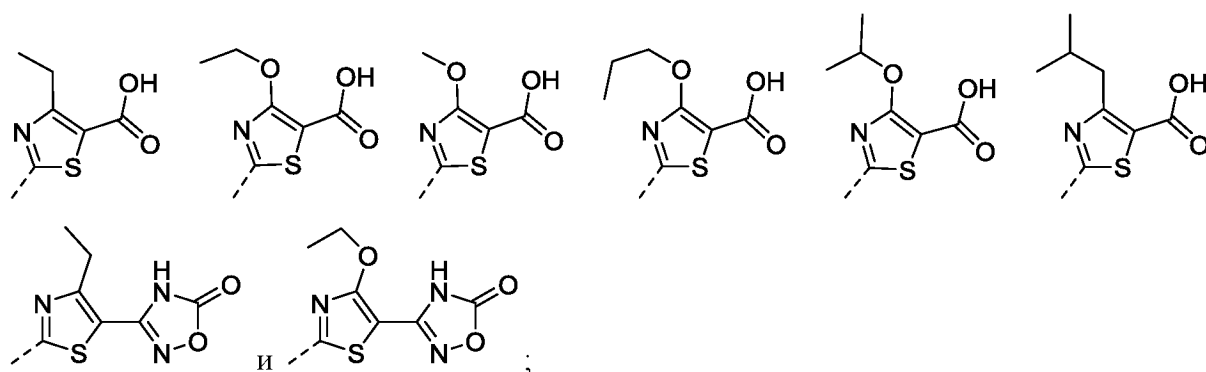


(ii) или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

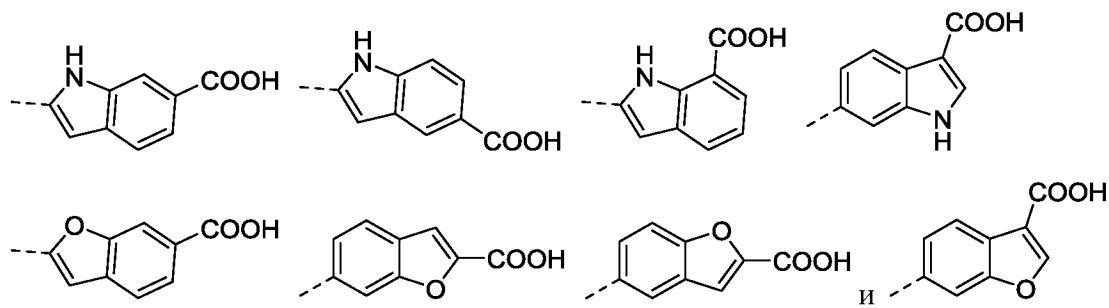




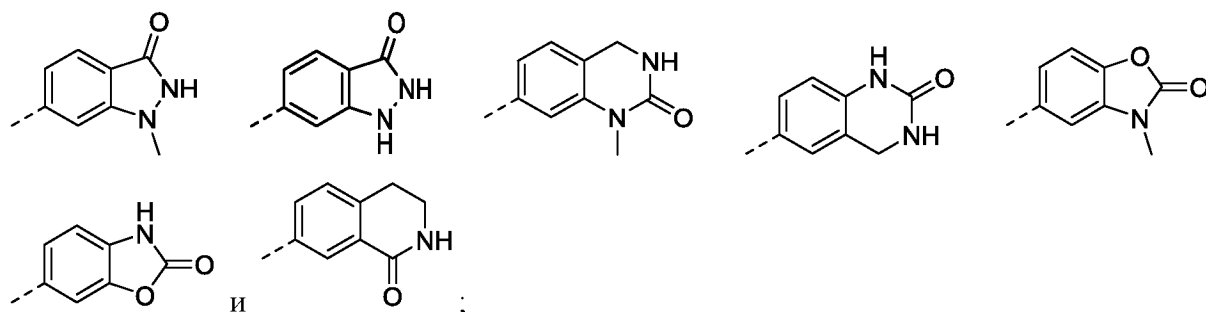
(iii) или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:



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



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

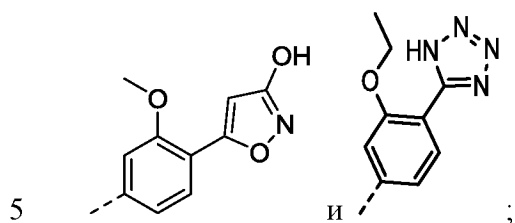


где в подварианте осуществления, Ar^1 , в особенности, означает фенильную группу (в частности, дизамещенную фенильную группу) или тиафенильную группу, или тиазолильную группу, как определено в данном описании выше.

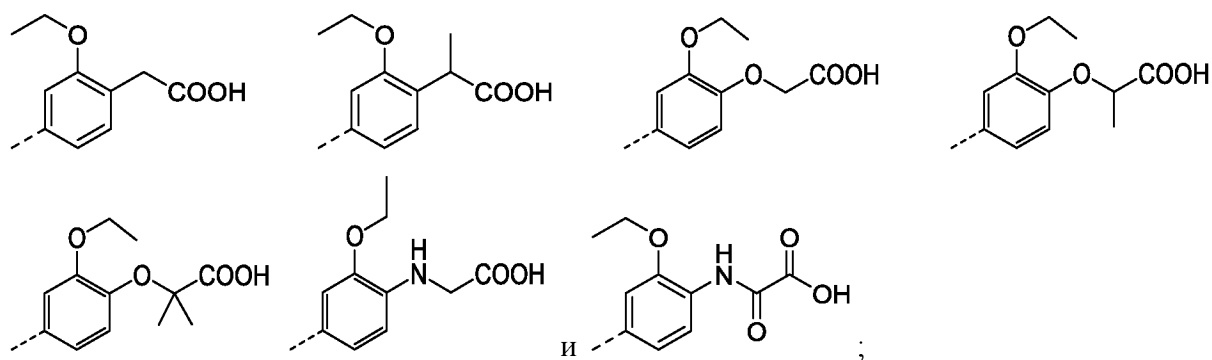
15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где

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

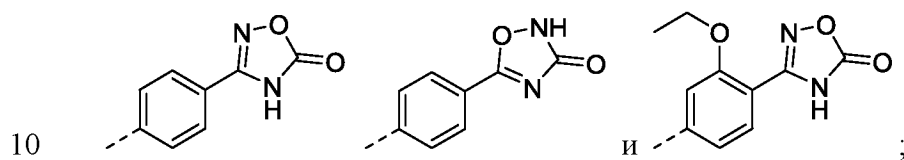
a)



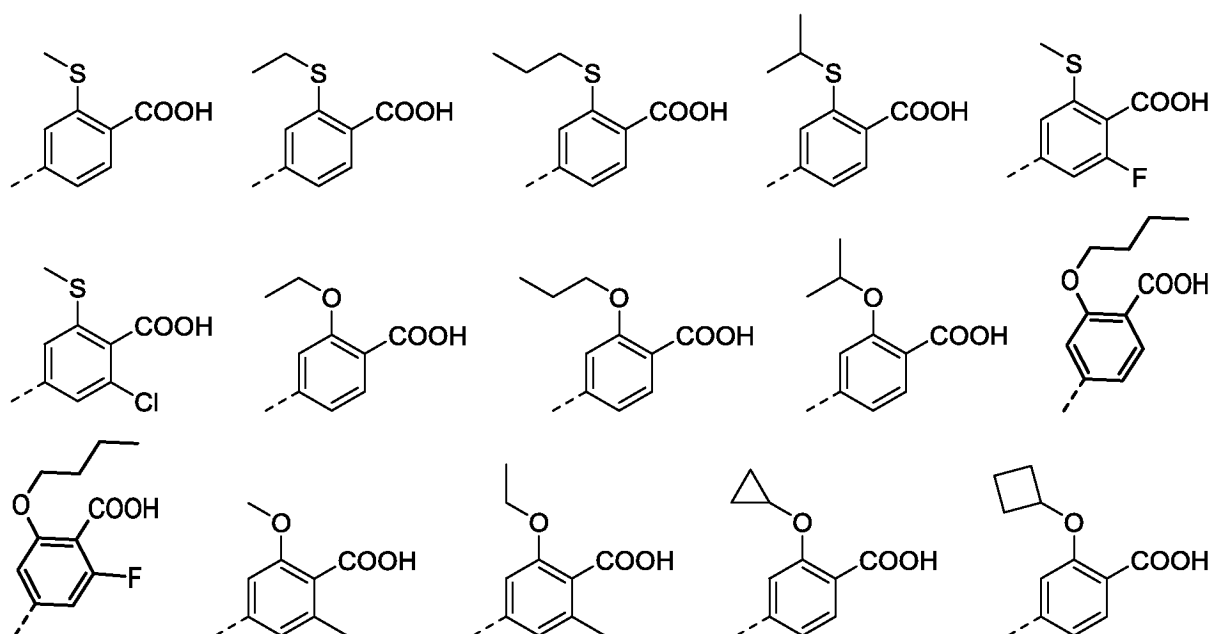
b)

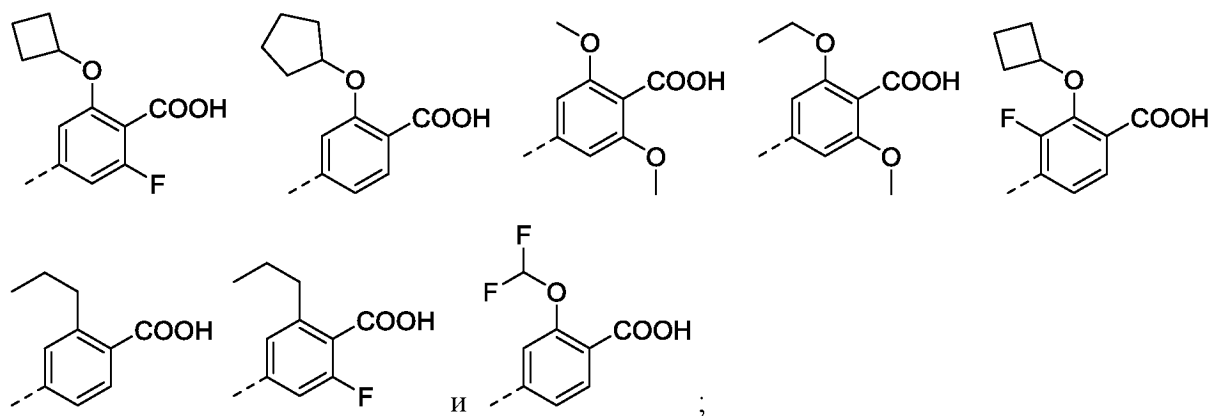


c)



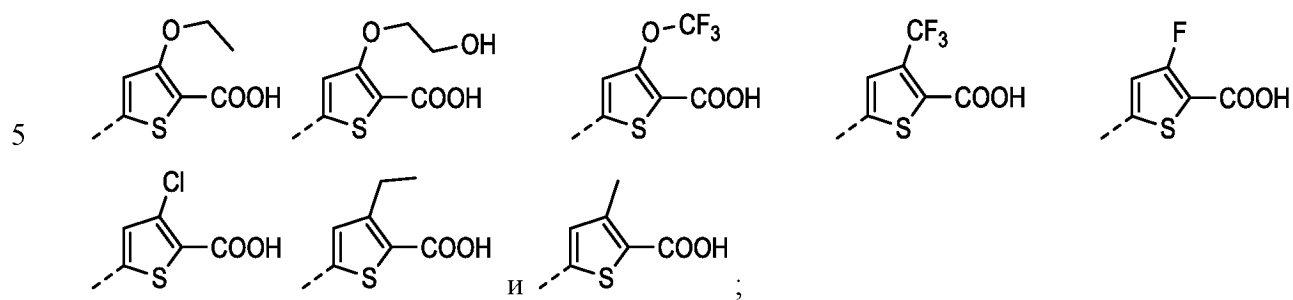
d)



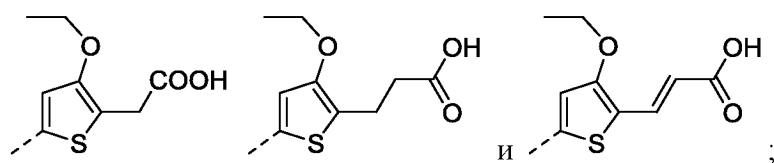


(ii) или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

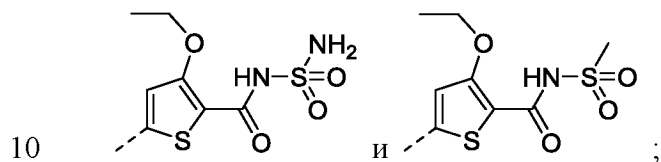
a)



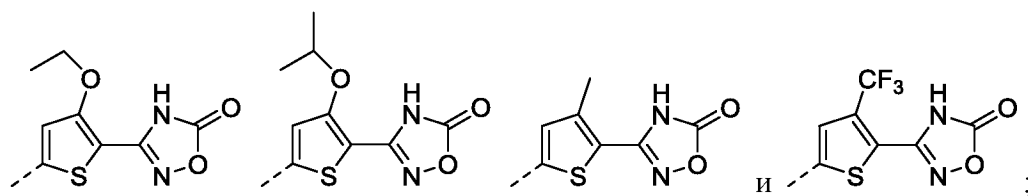
b)



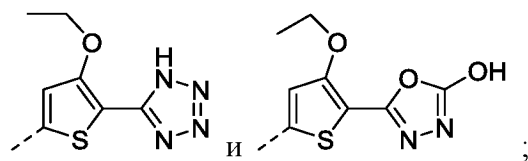
c)



d)

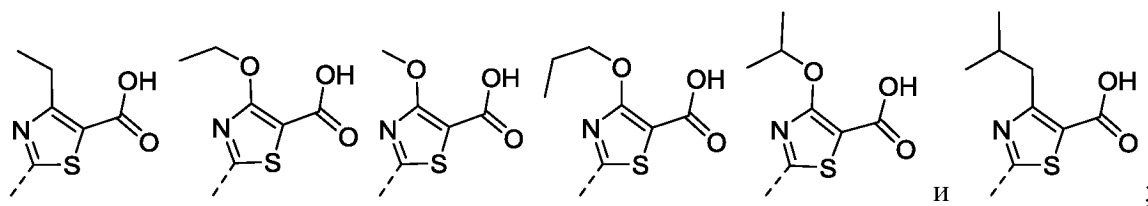


e)

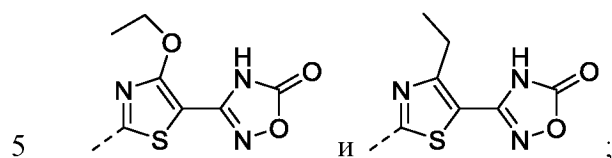


(iii) или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:

a)

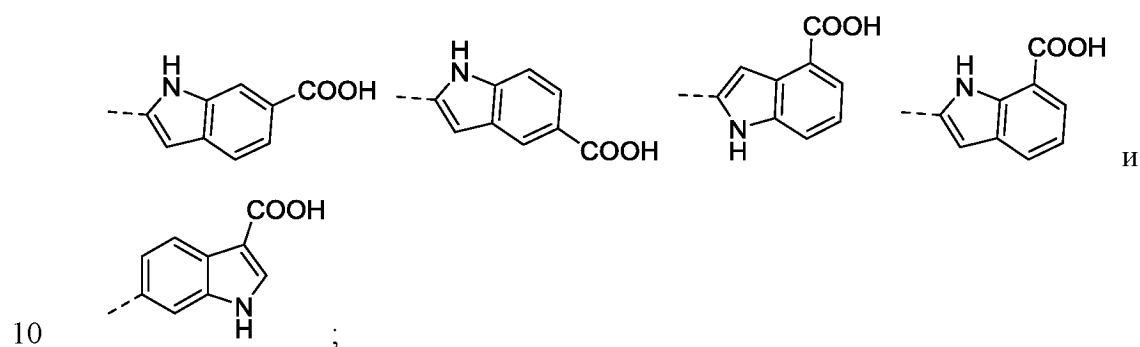


b)

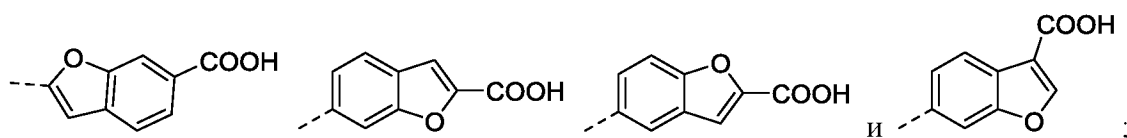


(iv) или Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из

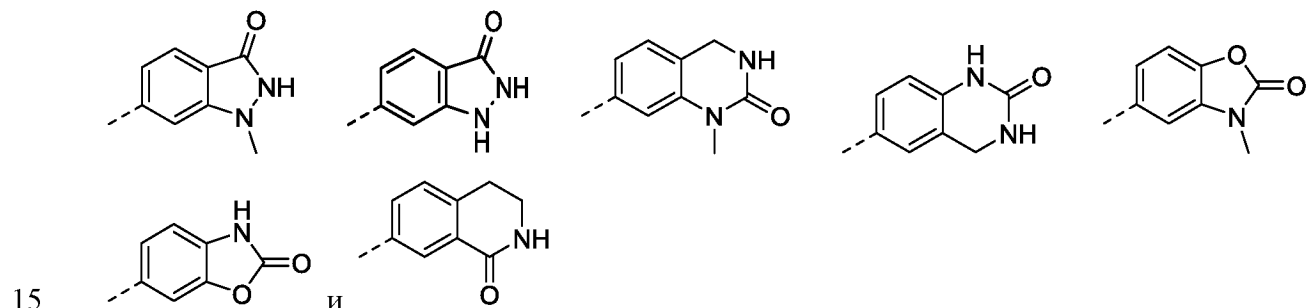
a)



b)



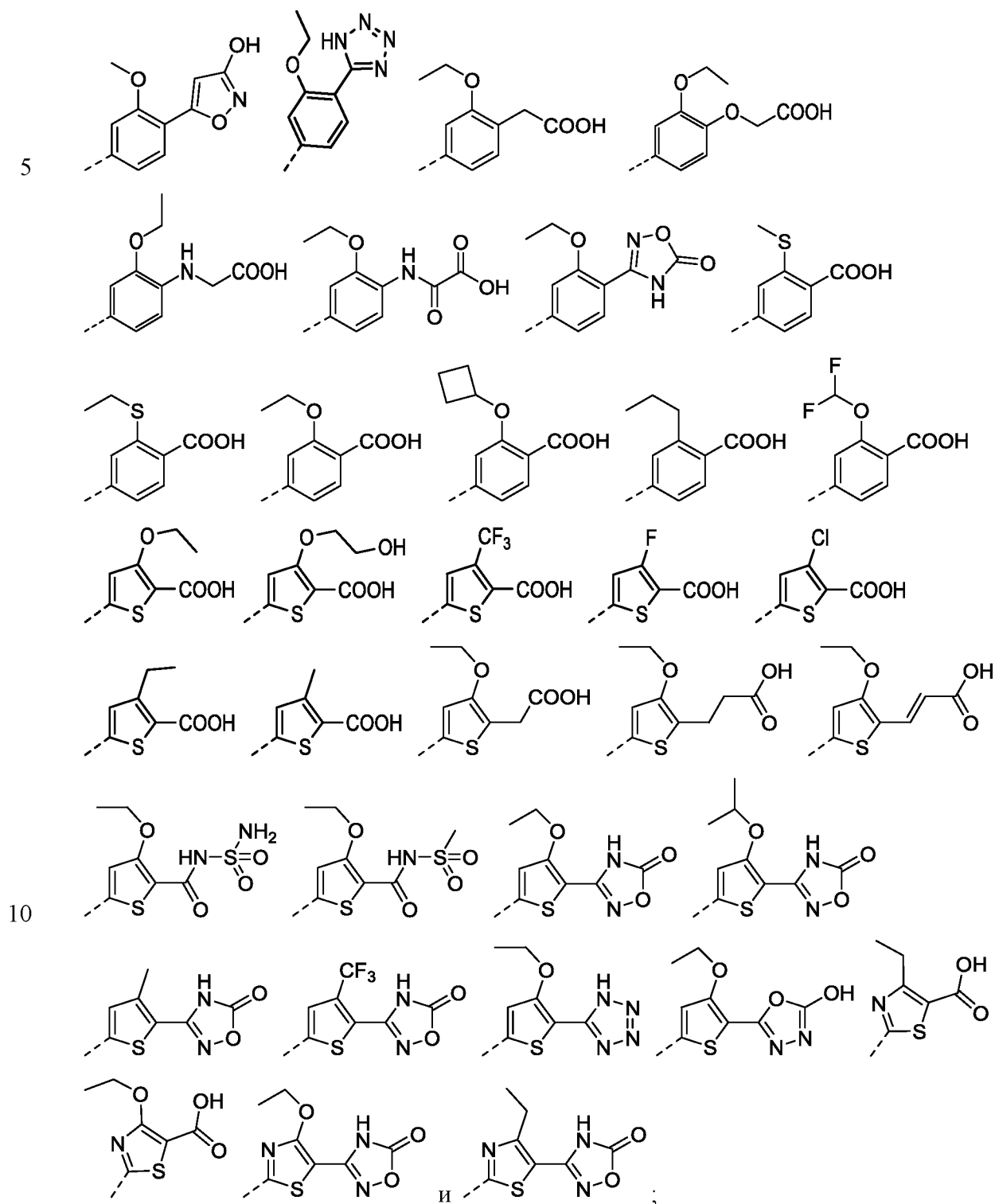
(v) или Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:



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

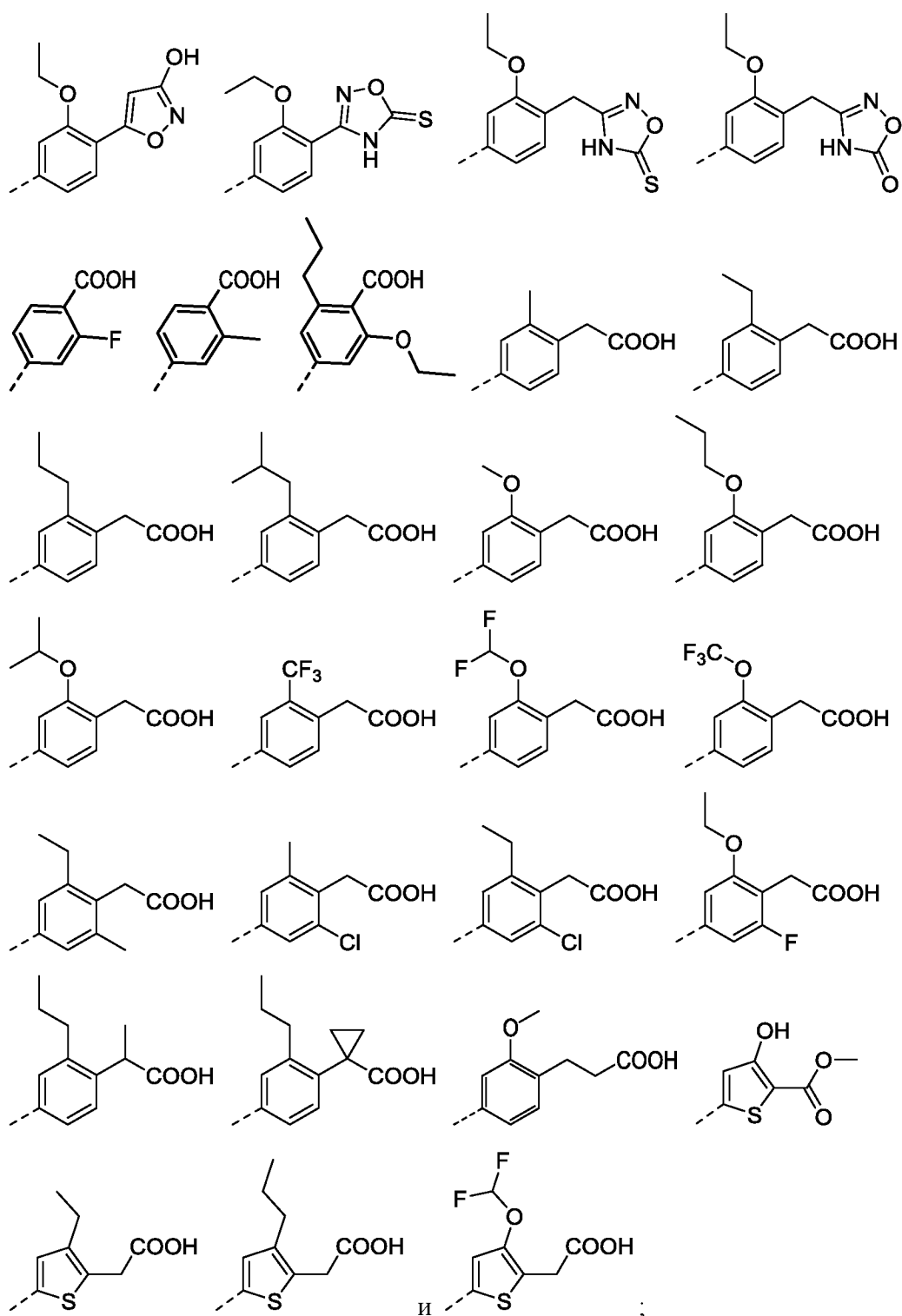
16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 10), где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из

A)



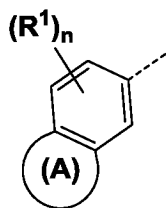
или, кроме того, Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

В)



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

17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 16), где в фрагменте

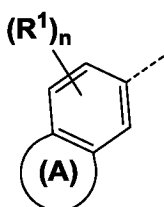


■ кольцо (A) представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности, такая конденсированная группа означает бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, индолил, индазолил, нафтил, хинолинил, изохинолинил); где указанный фрагмент необязательно замещен $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя (т.е. указанный фрагмент не замещен или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^1), где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

■ или кольцо (A) представляет собой неароматическое 5-7-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности, такая конденсированная группа означает 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, бензо[1,3]диоксолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, инданил, 5,6,7,8-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хроманил, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинил); где указанный фрагмент необязательно замещен $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя (т.е. указанный фрагмент не замещен или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^1), где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси,

этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или оксо.

- 5 18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 16), где фрагмент



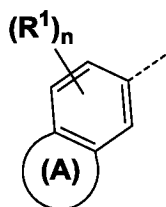
представляет собой

- группу, выбранную из бензофуранила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоизотиазолила, индолила, индазолила, нафтила, хинолинила и изохинолинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре заместителя, где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил); [в особенности указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил)]; или

- группу, выбранную из 2,3-дигидробензо[b]тиофенила, бензо[1,3]диоксолила, 1,3-дигидроизобензофуранила, 2,3-дигидробензофуранила, инданила, 5,6,7,8-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила, хроманила, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазинила,

1,2,3,4-тетрагидрохинолинила и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя, где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано, оксо или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил); [в особенности указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или оксо].

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 16), где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из следующих групп а), b), c) и d):

а) бензотиофен-5-ил, бензотиофен-6-ил, 6-метилбензотиофен-5-ил, 3-метилбензотиофен-5-ил, 4-метилбензотиофен-5-ил, 6-метоксибензотиофен-5-ил, 5-метоксибензотиофен-6-ил, 6-цианобензотиофен-5-ил, 3-цианобензотиофен-5-ил, 6-этоксibenзотиофен-5-ил, 4-фтор-7-метокси-2-метилбензотиофен-6-ил, бензоизотиазол-5-ил, бензотиазол-5-ил, бензотиазол-6-ил, бензофуран-5-ил, бензофуран-6-ил, 6-фторбензофуран-5-ил, 6-метоксибензофуран-5-ил, 5-метоксибензофуран-6-ил, 2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил, 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил, бензооксазол-6-ил, 1H-индол-5-ил, 1H-индол-6-ил, 1-метил-1H-индол-6-ил, 1-

метил-1Н-индол-5-ил, 6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-ил, 1,3-диметил-1Н-индол-5-ил, 1-этил-1Н-индол-6-ил или 5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил;

5 б) нафталин-2-ил, 3-хлорнафталин-2-ил, 1-хлорнафталин-2-ил, 8-фторнафталин-2-ил, 1-фторнафталин-2-ил, 3-метилнафталин-2-ил, 1-метилнафталин-2-ил, 1-аминонафталин-2-ил, 3-этинилнафталин-2-ил, 1-этинилнафталин-2-ил, 1-винилнафталин-2-ил, 1,3-дифторнафталин-2-ил, 3-метоксинафталин-2-ил, 3-цианонафталин-2-ил, 1-цианонафталин-2-ил, 3-метиламинонафталин-2-ил, 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 4-хлор-3-метоксинафталин-2-ил, 4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 3-этоксинафталин-2-ил, 10 3-метокси-1-метилнафталин-2-ил, 3-циано-1-фторнафталин-2-ил, 3-циано-1-метилнафталин-2-ил, 3-изопропоксинафталин-2-ил или 3-дифторметоксинафталин-2-ил;

15 в) хинолин-6-ил, 6-фторизохинолин-7-ил, 7-фторизохинолин-6-ил, 5-фторхинолин-6-ил, 7-метилхинолин-6-ил, 8-метилхинолин-7-ил, 4-хлор-7-метилхинолин-6-ил, 7-хлор-8-метилхинолин-6-ил, 5,8-дифторхинолин-6-ил или 7-хлор-8-фторхинолин-6-ил, 5,7-дифторхинолин-6-ил; и

20 д) 2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-цианобензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-хлор-2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, индан-5-ил, 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, хроман-7-ил, хроман-6-ил, 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил, 7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил, 7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил, 7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил, 7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил или 8-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил;

или указанный фрагмент представляет собой группу, выбранную из следующих групп е), f) и g):

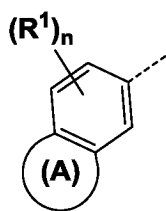
е) 7-метилбензотиофен-5-ил, 7-метилбензотиофен-6-ил, 4-фторбензотиофен-5-ил, 7-фторбензотиофен-5-ил, 7-хлорбензотиофен-5-ил, 3-хлорбензотиофен-5-ил, 3-хлор-7-фторбензотиофен-5-ил, 7-фтор-6-метоксибензотиофен-5-ил, 7-трифторметилбензотиофен-5-ил;

5 f) 3-этоксигидро-1-фторнафталин-2-ил, 3-этоксигидро-1-метилнафталин-2-ил; и

g) 7-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-дифторметокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил;

где вышеуказанные группы а) - d), и, соответственно, вышеуказанные группы е) - g) образуют отдельный подвариант осуществления.

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 16), где фрагмент



представляет собой

представляет собой группу, выбранную из следующих групп а), b), c) и d):

а) бензотиофен-5-ил, 6-метилбензотиофен-5-ил, 4-метилбензотиофен-5-ил, 6-метоксибензотиофен-5-ил, 5-метоксибензотиофен-6-ил, 3-цианобензотиофен-5-ил, 6-этоксигидро-1-фторнафталин-2-ил, бензотиазол-5-ил, бензофуран-5-ил, 6-фторбензофуран-5-ил, 6-метоксибензофуран-5-ил, 5-метоксибензофуран-6-ил, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил, 1Н-индол-5-ил или 1Н-индол-6-ил;

b) 1-метилнафталин-2-ил, 1-этинилнафталин-2-ил, 3-метоксинафталин-2-ил, 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 3-этоксинафталин-2-ил, 3-метокси-1-метилнафталин-2-ил или 3-циано-1-метилнафталин-2-ил;

c) 7-хлор-8-фторхинолин-6-ил или 5,7-дифторхинолин-6-ил; и

d) 2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-цианобензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-циано-2,3-

дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил
или 7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил;

или указанный фрагмент представляет собой группу, выбранную из следующих групп е) и f):

5 е) 7-метилбензотиофен-6-ил, 4-фторбензотиофен-5-ил, 7-
хлорбензотиофен-5-ил или 7-фтор-6-метоксибензотиофен-5-ил; и

г) 7-этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил или 7-дифторметокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил;

10 где вышеуказанные группы а) - д), и, соответственно, вышеуказанные группы е) и ф) образуют отдельный подвариант осуществления.

21) 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 ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 2) - 20), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их 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 раскрываются в индивидуализированной форме:

1, 2+1, 12+1, 12+2+1, 15+1, 15+2+1, 16+1, 16+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+15+1,
19+15+2+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 20+1, 20+2+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+16+1,
25 20+16+2+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, "20+16+2+1", например, относится к варианту осуществления 20), зависимому от варианта осуществления 16), зависимо от варианта осуществления 2), зависимо от варианта осуществления 1), т.е. вариант "20+16+2+1" соответствует соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), для применения в соответствии с вариантом осуществления

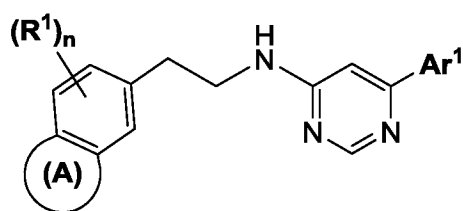
1), дополнительно ограниченным всеми структурными признаками вариантов осуществления 2), 16) и 20).

22) Таким образом, изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (II), как определено в варианте осуществления 8), или к таким соединениям, дополнительно ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 9) - 20), 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 (II), таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

8, 9+8, 11+8, 11+9+8, 12+8, 12+9+8, 13+8, 13+9+8, 14+8, 14+9+8, 15+8, 15+9+8, 16+8, 16+9+8, 17+8, 17+9+8, 17+11+8, 17+11+9+8, 17+12+8, 17+12+9+8, 17+13+8, 17+13+9+8, 17+14+8, 17+14+9+8, 18+8, 18+9+8, 18+11+8, 18+11+9+8, 18+12+8, 18+12+9+8, 18+13+8, 18+13+9+8, 18+14+8, 18+14+9+8, 19+8, 19+9+8, 19+15+8, 19+15+9+8, 19+16+8, 19+16+9+8, 20+8, 20+9+8, 20+15+8, 20+15+9+8, 20+16+8, 20+16+9+8.

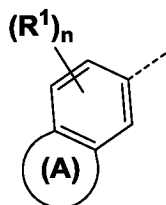
В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "20+16+9+8", например, относится к варианту осуществления 20), зависимому от варианта осуществления 16), зависимо от варианта осуществления 9), зависимо от варианта осуществления 8), т.е. вариант "20+16+9+8" соответствует соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 9), 16) и 20).

23) Третий аспект изобретения относится к соединениям формулы (III)



Формула (III),

где в соединениях формулы (III) фрагмент



представляет собой

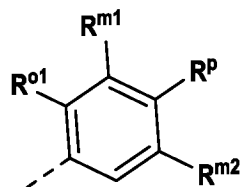
• группу, выбранную из бензофуранила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоизотиазолила, индолила, индазолила, нафтила, хинолинила и изохинолинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре заместителя, где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{2-3}) алкенила (в особенности, винила), (C_{2-3}) алкинила (в особенности, этинила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил); или

• группу, выбранную из 2,3-дигидробензо[b]тиофенила, бензо[1,3]диоксолила, 1,3-дигидроизобензофуранила, 2,3-дигидробензофуранила, инданила, 5,6,7,8-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксина, хроманила, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазанила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя, где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности, метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), $-S-(C_{1-3})$ алкила (в особенности, метилсульфанила), (C_{1-3}) фторалкила

(в особенности, трифторметила), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси, дифторметокси), циано или оксо;

и **Ar¹** представляет собой

- фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

- **R^p** представляет собой

➤ **-X¹-CO-R^{o1}**, где

- 10 ➤ **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-, -NH-CO-* или (C₃₋₅)циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к
- 15 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,
- 20 (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-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, -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, 1-карбоксициклопропан-1-ил];

- 30 ➤ **HEТ¹**, где **HEТ¹** 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

➤ **НЕТ**, где **НЕТ** представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила или тетразолила; в частности, изоксазолила, оксадиазолила и тетразолила, где указанный 5-членный гетероарил не замещен или монозамещен -COOH, гидроксигидрокси-(C₁₋₃)алкилом (в особенности, гидроксиметил) или -NR^{N⁹}R^{N¹⁰}, где R^{N⁹} и R^{N¹⁰} независимо представляют собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности, метил) или гидроксигидрокси-(C₂₋₄)алкил (в особенности, 2-гидроксиэтил); [в частности, **НЕТ** не замещен или монозамещен гидроксигидрокси; 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);

➤ (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);

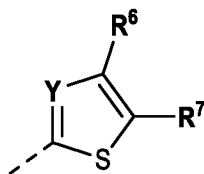
➤ гидроксигидрокси-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси); или

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

▪ R^{m2} представляет собой водород, метил, фтор или хлор; и

▪ R^{o1} представляет собой водород;

• или Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II):



(Ar-II),

5 где

▪ Y представляет собой CH или N ;

▪ R^7 представляет собой

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

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

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

▪ $-\text{OH}$;

▪ $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ алкил (в особенности, этокси, метокси);

15 ▪ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, 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 содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-\text{NH}_2$;

20 [где, в частности, такая группа $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ представляет собой $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$,
25 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -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-карбоксициклопропан-1-ил];

30 ➤ 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-гидроксидиазол-5-ил); или

➤ **НЕТ**, где **НЕТ** представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила или тетразолила; в частности, изоксазолила, оксадиазолила и тетразолила, где указанный 5-членный гетероарил не замещен или монозамещен -COOH, гидроксид, гидроксид-(C₁₋₃)алкилом (в особенности, гидроксиметил) 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 частности, **НЕТ** не замещен или монозамещен гидроксид; в особенности, **НЕТ** означает 1H-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил или 2-гидроксид-[1,3,4]оксадиазол-4-ил];

▪ R⁶ 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*-бутокси);

➤ (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-(C₂₋₄)алкокси (в особенности, 2-гидроксиэтокси); 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 содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, циклобутил, оксетан-3-ил).

24) 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:

[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этил]-(6-хинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин;

[2-(1H-Индол-6-ил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;
 [2-(1H-Индол-6-ил)-этил]-[6-(1H-индол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;
 Амид 5-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-
 карбоновой кислоты;

5 [2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этил]-(6-изохинолин-6-илпиримидин-4-ил)-
 амин; и

[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-
 амин.

25) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (II) в
 10 соответствии с вариантом осуществления 8), которые выбирают из следующих
 соединений:

3-Этокси-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

15 5-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
 этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

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

20 5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-
 2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

25 3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 тиофен-2-карбоновая кислота;

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

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

30 5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-
 2-карбоновая кислота;

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

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

3-Этоксис-5-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

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

3-Этоксис-5-{6-[2-(1-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновая кислота;

10 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метилсульфанилбензойная кислота;

3-Этоксис-5-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

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

15 3-Этоксис-5-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-
карбоновая кислота;

2-Циклобутоксис-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

20 3-Этоксис-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
пропилбензойная кислота;

25 4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метилсульфанилбензойная кислота;

3-Этоксис-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

30 3-Этоксис-5-{6-[2-(1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-
карбоновая кислота;

3-Этоксис-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксис-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5 5-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5-{6-[2-(1-метил-1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

10 5-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

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

5-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

15 3-Этоксид-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-(2-Гидроксиэтоксид)-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

20 3-Этоксид-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

25 (2-Этоксид-4-{6-[2-(6-этоксидбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-уксусная кислота;

5-[6-(2-Хроман-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

30 3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

- 5- $\{6-[2-(6\text{-Цианобензо}[1,3]\text{диоксол-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 5- $\{6-[2-(2,3\text{-Дигидробензофуран-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 5 2-Этокси-4- $\{6-[2-(3\text{-метокси-1-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;
- 2-Фтор-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -6-пропилбензойная кислота;
- 4- $\{6-[2-(6\text{-Цианобензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;
- 10 2-Циклобутокси-4- $\{6-[2-(3\text{-метокси-1-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;
- (2-Этокси-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-уксусная кислота;
- 15 6- $\{6-[2-(7\text{-Метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензофуран-2-карбоновая кислота;
- 2-Дифторметокси-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;
- 6- $[6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]$ -бензофуран-2-карбоновая кислота;
- 20 5- $\{6-[2-(7\text{-Хлор-8-метилхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 5- $[6-(2\text{-Бензотиазол-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 25 5- $\{6-[2-(7\text{-Метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензофуран-2-карбоновая кислота;
- 5- $[6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-2-метилпиримидин-4-ил}]$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- 4- $\{6-[2-(7\text{-Циано-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;
- 30 (2-Этокси-4- $\{6-[2-(7\text{-этокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-уксусная кислота;
- 2-Циклобутокси-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

2-Этоксид-4- {6-[2-(1-фтор-3-метокси-нафталин-2-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

(2-Этоксид-4- {6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота;

5 (2-Этоксид-4- {6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
фенокси)-уксусная кислота;

3-Этоксид-5- {6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

10 2-Этоксид-4- {6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
бензойная кислота;

2-Этоксид-4- {6-[2-(6-метоксибензо[б]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-бензойная кислота;

2-Этилсульфанил-4- {6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

15 5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этоксид-4- {6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенокси)-уксусная кислота;

20 4- {6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

5- {6-[2-(7-Хлор-8-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этоксид-4- {6-[2-(6-метоксибензо[б]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

25 5- {6-[2-(6-Дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этоксид-4- {6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота;

30 2-Циклобутоксид-4- {6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-[6-(2-Бензо[б]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-
циклобутоксидбензойная кислота;

2-Этоксид-4- {6-[2-(6-этоксидбензо[б]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-бензойная кислота;

2- $\{6-[2-(1\text{-Метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -1Н-индол-4-карбоновая кислота;

4- $\{6-[2-(6\text{-Цианобензо[b]тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксibenзойная кислота;

5 4- $[6-(2\text{-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-2-метилсульфанилбензойная кислота};$

5- $[6-(2\text{-Бензо[d]изотиазол-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота};$

10 4- $\{6-[2-(7\text{-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}\text{-2-метилсульфанилбензойная кислота};$

4- $\{6-[2-(2,3\text{-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}\text{-2-метилсульфанилбензойная кислота};$

(2-Этокси-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-уксусная кислота;

15 (2-Этокси-4- $\{6-[2-(6\text{-фторбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -феноксид)-уксусная кислота;

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

20 (3-Этокси-5- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-уксусная кислота;

2-Этокси-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

4- $\{6-[2-(5\text{-Метоксибензо[b]тиофен-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}\text{-2-метилсульфанилбензойная кислота};$

25 4- $[6-(2\text{-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-2-этоксibenзойная кислота};$

(2-Этокси-4- $\{6-[2-(6\text{-метокси-4-метилбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-уксусная кислота;

30 2-Этилсульфанил-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

(2-Этокси-4- $\{6-[2-(5\text{-метоксибензофуран-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -феноксид)-уксусная кислота;

(2-Этокси-4- $\{6-[2-(3\text{-этоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -феноксид)-уксусная кислота;

5- $\{6-[2-(1,3\text{-Дигидроизобензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Бутоксид-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

5 2-Циклобутоксид-4- $\{6-[2-(2,3\text{-дигидробензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

2-Циклобутоксид-4- $\{6-[2-(3\text{-этоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

10 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-7-метилхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

4- $\{6-[2-(1\text{-Метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропоксибензойная кислота;

15 (2-Этоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-уксусная кислота;

3-(3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{Н-индол-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(1Н-индол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

20 3- $\{5-[6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-3-этокситиофен-2-ил}\}$ -[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

25 3-(3-Этоксид-5- $\{6-[2-(7\text{-метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксид-5-(6-((2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

30 3-(3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксид-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксиди-5-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(1Н-индол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-{5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(3-Этоксиди-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксиди-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

{6-[4-Этоксиди-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этил]-амин;

4-Этоксиди-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота;

3-(4-Этоксиди-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-этоксиди-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-(4-Этил-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-этил-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

3-Этоксиди-5-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамид; и

N-(3-Этоксиди-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонил)-метансульфонамид.

26) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте 25), дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8) выбирают из следующих соединений:

2-Циклобутоксиди-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

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

5 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-3-карбоновая кислота;

10 4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

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

4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

15 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

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

20 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота;

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

2-(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота;

25 4-{6-[2-(6-Фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота;

30 4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
бензойная кислота;

5 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Этоксид-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

10 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этоксид-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-бензойная кислота; и

2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота.

15 27) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 25) и 26),
дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления
8) выбирают из следующих соединений:

3-Этоксид-5-{6-[2-(1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновая кислота;

20 3-Этоксид-5-{6-[2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

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

25 3-Этоксид-5-{6-[2-(8-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5-{6-[2-(8-метилхинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновая кислота;

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

30 5-{6-[2-(1-Цианонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5-[6-(2-нафталин-2-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-
карбоновая кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

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

5 3-Этокси-5-[6-(2-индан-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

10 4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

15 3-Этокси-5-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

20 5-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

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

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

30 5-{6-[2-(1-Аминафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(3-Циано-1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-винилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

2-Изобутил-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

5 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(7\text{-метилсульфанил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

(4- $\{6-[2-(6\text{-Цианобензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенил)-уксусная кислота;

10 (4- $\{6-[2-(3\text{-Цианонафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифеноксид)-уксусная кислота;

5- $\{6-[2-(5,8\text{-Дифторхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этоксид-4- $\{6-[2-(3\text{-изопропоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -феноксид)-уксусная кислота;

15 5- $\{6-[2-(1\text{-Хлорнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-[6-(2-Бензотиазол-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

20 4- $\{6-[2-(3\text{-Цианонафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксидбензойная кислота;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(4\text{-фтор-7-метокси-2-метилбензо}[b]\text{тиофен-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(8\text{-метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

25 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(7\text{-фторхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-фторизохинолин-7-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

30 (4- $\{6-[2-(1,3\text{-Дифторнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенил)-уксусная кислота;

5- $\{6-[2-(7\text{-Фторизохинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

4- $\{6-[2-(7\text{-Циано-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-циклобутоксидбензойная кислота;

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

(4- $\{6-[2-(1\text{-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота;

5 4- $\{6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксифенокси}-уксусная кислота;

(2-Этокси-4- $\{6-[2-(3\text{-метоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-уксусная кислота;

10 2-Этокси-4- $\{6-[2-(4\text{-фтор-3-метоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

5- $\{6-[2-(1,3\text{-Дифторнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

15 3- $\{3\text{-Этокси-5-}[6-(2\text{-хинолин-6-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-тиофен-2-ил}\}$ -[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-(6-((2-(хинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]; и

20 3- $\{3\text{-Этокси-5-}[6-(2\text{-нафталин-2-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-тиофен-2-ил}\}$ -[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-(6-((2-(нафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол].

27) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 25) и 26), дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8) выбирают из следующих соединений:

25 5- $\{6-[2-(7\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

4- $\{6-[2-(7\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Этокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

30 3-Этокси-5- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

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

4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

10 (2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

15 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

20 4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

(2-Метокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

25 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота;

(2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

30 (2-Метокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

5 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

10 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

15 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

20 (2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

25 4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторфенил)-уксусная кислота;

30 2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5 (4-{6-[2-(5-Фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота;

10 (2-Изобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота;

4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

15 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

20 2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(3-Этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

25 3-(2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота;

30 (4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксифенил)-уксусная кислота;

(2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;

- (4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;
- 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;
- 5 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксibenзойная кислота;
- (4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота;
- 10 2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
- 5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
- (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;
- 15 2-Этокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
- 2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
- 3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифеноксид)-пропионовая кислота;
- 20 2-Этокси-4-{6-[2-(7-этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
- (4-{6-[2-(7-Этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;
- 25 (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;
- (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;
- 30 (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;
- (2-Этил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

10 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(2-этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этил]-амин;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензамид;

25 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

30 (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

2-(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-пропионовая кислота;

4- $\{6-[2-(3\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксibenзойная кислота;

4- $\{6-[2-(7\text{-Дифторметокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойная кислота;

5 (4- $\{6-[2-(3\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4- $\{6-[2-(3\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;

10 (4- $\{6-[2-(3\text{-Метокси-1-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;

(4- $\{6-[2-(7\text{-Этинил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метоксифенил)-уксусная кислота;

(4- $\{6-[2-(5\text{-Метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилфенил)-уксусная кислота;

15 (2-Дифторметокси-4- $\{6-[2-(7\text{-этокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-уксусная кислота;

2-Этил-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

20 2-Циклопропокси-4- $\{6-[2-(7\text{-метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

2-Циклопропокси-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

(3-Дифторметокси-5- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-ил)-уксусная кислота; и

25 3-(2-Этокси-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион [таутомерная форма: 3-(2-этокси-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол].

28) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 25), 26) и 27), дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8), выбирают из следующих соединений:

(4- $\{6-[2-(6\text{-Метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропоксифенил)-уксусная кислота;

2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этоксид-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5 (4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилфенил)-уксусная кислота;

10 2-Этил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота; и

15 (4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота.

29) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 25), 26), 27) и 28), дальнейшие соединения формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 8) выбирают из следующих соединений:

20 (4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота;

(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

25 (2-Этоксид-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этоксид-6-фтор-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этоксид-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

30 (4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота;

4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-изобутилбензойная кислота;

2-Изобутил-4- $\{6-[2-(7\text{-метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

5 3-(2-Этоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-пропионовая кислота;

(4- $\{6-[2-(4\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-изопропоксифенил)-уксусная кислота;

10 3-(4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метоксифенокси)-пропионовая кислота;

3-Этил-5- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

2-Этоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -N-(2-гидроксиэтил)-бензамид;

15 (4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метоксифенил)-уксусная кислота;

2- $\{4-[6-(2\text{-Бензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-пиримидин-4-ил}]\}$ -2-пропилфенил}-пропионовая кислота;

20 2-(4- $\{6-[2-(4\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилфенил)-пропионовая кислота;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(7\text{-трифторметилбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота;

25 3-(4-(6-((2-(7-Фторбензо $[\text{b}]\text{тиофен-5-ил}$)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол];

7- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -1-метил-3,4-дигидро-1H-хиназолин-2-он;

30 4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2,6-диметилфенол;

2-Этилсульфанил-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

2-Циклобутокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[\text{b}]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота;

3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-дион;

5 (2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксоуксусная кислота;

Сложный метиловый эфир 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

10 (2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота;

(2-Этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилфенил)-уксусная кислота;

(3-Этил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота;

15 5-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(2-этоксид-4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он];

20 5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксифенил)изоксазол-3(2H)-он]; и

(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропилтиофен-2-ил)-уксусная кислота.

25 Соединения формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29) 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

30 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 формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29).

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

Соединения формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29) являются полезными для предотвращения/профилактики или лечения расстройств, касающихся рецепторов EP2 и/или EP4.

Определенные соединения формулы (I)/формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 29) 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 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,

- 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 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 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
 5 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
 10 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
 15 менструация);
- эндометриоз;
- аутосомно-доминантной поликистозная болезнь почек;
- острые ишемические синдромы у больных с атеросклерозом;
- пневмония; и
- нейродегенеративные заболевания, включая амиотрофический
 20 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 формулы (I)/формулы (II) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 29), в частности, являются полезными в качестве терапевтических средств для предотвращения/профилактики или лечения
 25 злокачественного новообразования. Их можно применять в виде отдельных терапевтических средств или в комбинации с одним или несколькими
 30 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 формулы (I)/формулы (II) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 29);

5 • 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:

10 ➤ соединение формулы (I)/формулы (II) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 29);

- 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.

15

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

20

Термин "таргетная терапия" относится к предотвращению/профилактике (адъювантная 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 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 терапии, которая, в частности, является пригодной для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, является иммунотерапия, в особенности,

25

30

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 формулы (I)/формулы (II), термин "таргетная терапия", в особенности, относится к средствам, таким как:

а) Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, гефинитиб, эрлотиниб, афатиниб, икотиниб, лапатиниб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб, матузумаб и цетуксимаб);

б) Ингибиторы RAS/RAF/MEK пути (например, вемурафениб, сорафениб, дабрафениб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, траметиниб (GSK1120212), кобиметиниб (GDC-0973/XL518), биниметиниб (MEK162, ARRY-162), селуметиниб (AZD6244));

в) Ингибиторы ароматазы (например, эксеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

г) Ингибиторы ангиогенеза, в особенности, ингибиторы VEGF сигнализации, такие как бевацумаб (авастин), рамуциумаб, сорафениб или акситиниб;

е) Ингибиторы иммунных контрольных точек (например: анти-PD1 антитела, такие как пембролизумаб (ламбролизумаб, МК-3475), ниволумаб, пидилизумаб (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; анти-PD1L антитела, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитела, такие как AMP224; анти-CTLA-4 антитела, такие как ипилимумаб, тремилумаб; анти-лимфоцитактивирующий ген 3 (LAG-3) - антитела, такие как BMS-986016, IMP701, МК-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 (GMCSF) 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 иммуоцитокинов (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);

п) 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 формулы (I)/формулы (II), 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 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 воздействия света, называется фотохимиотерапией или 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 формулы (I)/формулы (II), 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, циклофосфамид, кармустин, мелфалан, дакарбазин или темозоломид);

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

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

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

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

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

При применении в комбинации с соединениями формулы (I)/формулы (II), 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 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 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 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 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.

- 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.

• Адьювантную химиотерапию осуществляют после местного лечения (радиотерапии или хирургического вмешательства). Ее можно применять при отсутствии достаточных доказательств наличия злокачественного новообразования, но и присутствия риска рецидива. Она также полезна для индуцирования гибели любых раковых клеток, которые распространились в другие части тела. Эти микрометастазы можно лечить адьювантной химиотерапией и можно уменьшить частоту рецидивов, вызванных этими рассредоточенными клетками.

• Поддерживающая химиотерапия представляет собой повторное лечение низкими дозами для продления ремиссии.

• 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.

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 субъект двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в одно и то же время. Когда введение осуществляется одновременно, указанные два или 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 субъект 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 введения (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 формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II), как определено в вариантах осуществления 1) - 29), также являются полезными в способе модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I)/формулы (II) [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
- понижает регуляцию 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
- повышает регуляцию 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 отвечаемости и экспансии цитотоксических Т-клеток (тем самым уменьшая местную иммуносупрессию).

Соединения формулы (I)/формулы (II), как определено в вариантах осуществления 1) - 29), также являются полезными в способе уменьшения скорости роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I)/формулы (II) [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 понижает 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 формулы (I)/формулы (II), как определено в вариантах осуществления 1) - 29), также являются полезными в способе модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I)/формулы (II) [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 формулы (II) (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 формулы (I)/формулы (II):

Соединения формулы (I)/формулы (II) 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 формулы (I)/формулы (II). 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 формулы (I)/формулы (II) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже.

Общий путь синтеза, который позволяет получить соединения формулы (I)/формулы (II), представлен на схеме 1. Таким образом, предшественники **A3** можно получить по реакциям нуклеофильного ароматического замещения между первичными аминами **A1** и пиримидинами **A2** (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 реакций перекрестного сочетания Сузуки путем взаимодействия пиримидингалогенидных производных **A3** с бороновыми кислотами или боронатными эфирами **A4**. 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 **A4** 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 изопропоксибороновой кислоты, в растворителе, таком как диэтиловый эфир или ТГФ. В одном из вариантов, соединения формулы (I) можно получить по реакциям нуклеофильного ароматического замещения между первичными аминами **A1** и замещенными пиримидингалогенидами **A5**, где **X** означает хлор, бром или йод (схема 1).

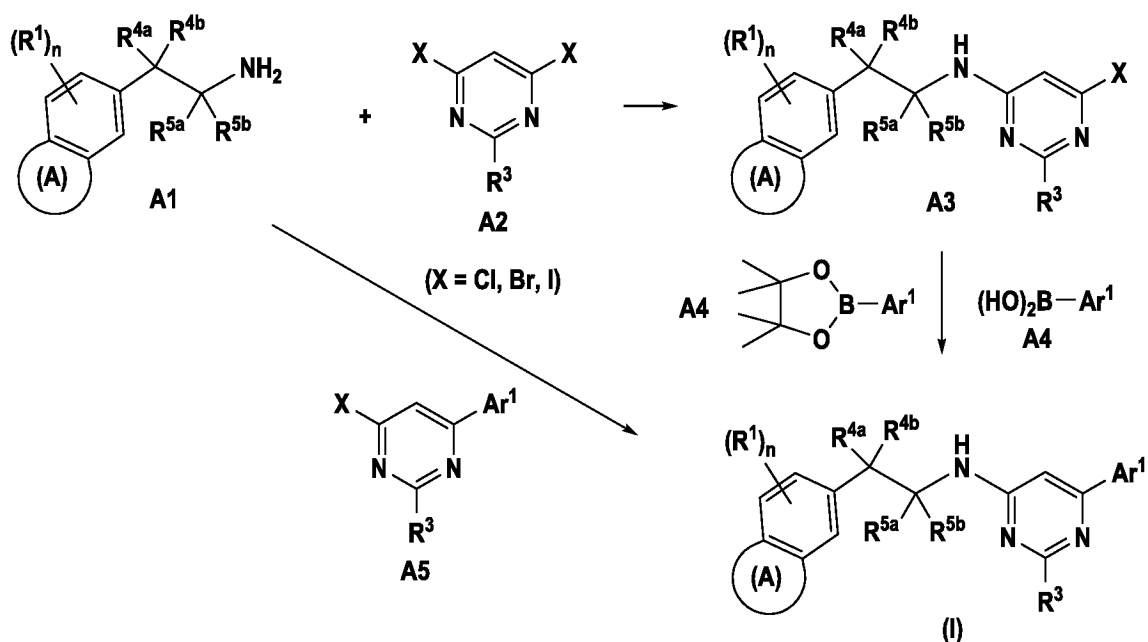


Схема 1. Общие пути получения соединений формулы (I); на схеме 1, X представляет собой Cl, Br или I.

Альтернативно, соединения формулы (I) можно синтезировать по реакции соединения формулы **A1** с соединением формулы **A5**, 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.

Получение требуемых первичных аминов **A1** описано на схеме 2. Аминоэтилированные ароматические соединения или гетероароматические соединения **B3** можно получить с помощью реакций перекрестного сочетания Сузуки-Мияуры путем взаимодействия соответствующих ароматических или гетероароматических электрофилов **B1** (бромиды, йодиды или трифлаты) с Вос-защищенными β -аминоэтилтрифторборатами калия **B2**. Такие реакции перекрестного сочетания можно выполнить, используя описанные условия $[Pd(dppf)Cl_2]$ или комбинация $Pd(OAc)_2$ и RuPhos в качестве каталитической системы, Cs_2CO_3 в качестве основания, в смеси толуол/ H_2O , при повышенных температурах]. Соответствующие первичные амины **A1** можно получить после снятия Вос-защиты с производных **B3** 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 **A1** можно получить исходя из карбонильных предшественников **B4** и нитросоединений **B5** с помощью реакции Генри (бутиламин/уксусная кислота/молекулярные сита/90°C) и последующего восстановления полученных нитроалкенов **B6** (алюмогидрид лития/ТГФ/80°C).

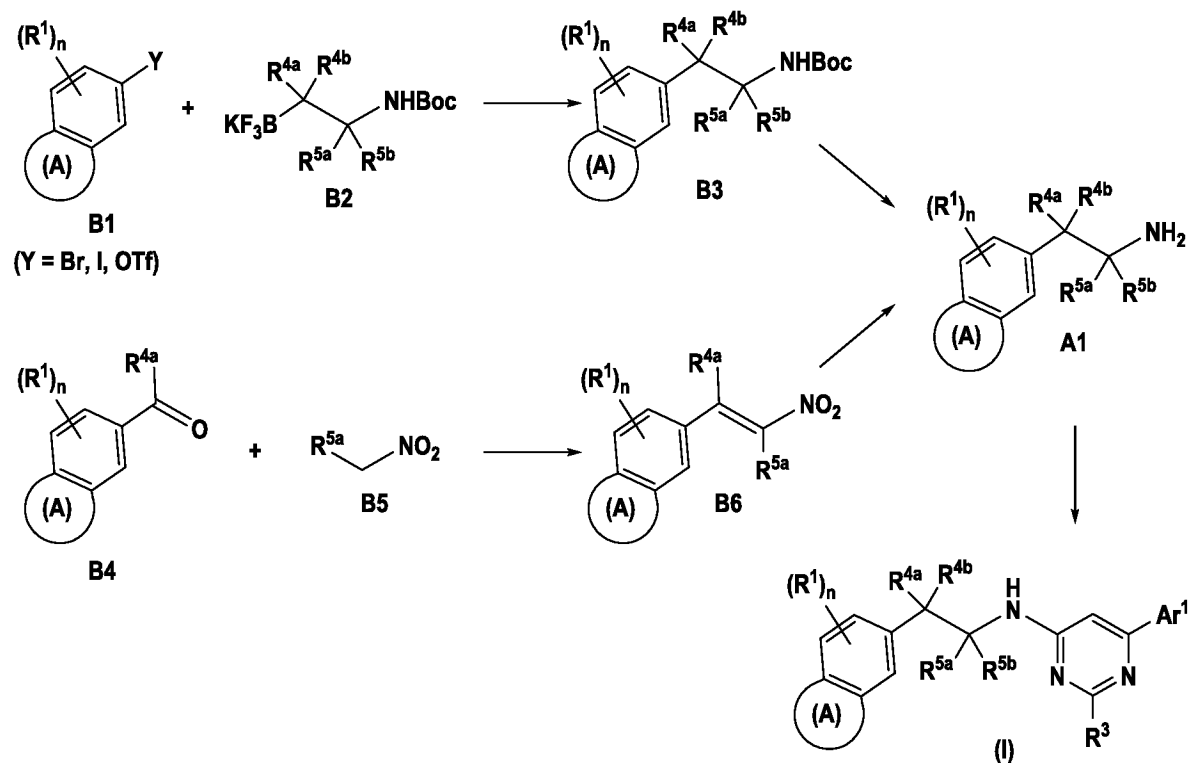


Схема 2. Получение замещенных β -аминоэтил-ароматических соединений и гетероароматических соединений **A1**; на схеме 2, Y представляет собой Br, I или OTf.

Отдельный метод получения β -аминоэтил-ароматических соединений/гетероароматических соединений **C9**, несущих два *орто*-заместителя (R^{1a} и R^{1b}), описан на схеме 3. Производные **C9** можно синтезировать с применением подхода на основе направленного металлирования, используя метоксиметильный (MOM) фрагмент в качестве *орто*-направляющей группы. MOM-защищенные производные (**C2/C5**) можно получить из соответствующих гидроксиароматических соединений/гетероароматических соединений **C1** и **C4** (NaH/MeOCH₂Cl/ДМФА) и затем их можно региоселективно превратить в соответствующие производные **C3** посредством *орто*-литоирования (*n*-BuLi/ТГФ/-78°C) и последующего гашения подходящим электрофильным реагентом. Метоксиметильную группу в

C3 можно удалить в мягких кислых условиях с получением производных **C6**, которые можно превратить в соответствующие трифлаты **C7** с последующим сочетанием с Вос-защищенными β -аминоэтилтрифторборатами калия **B2**. Снятие Вос-защиты с полученных в результате продуктов **C8** может обеспечить соответствующие первичные амины **C9**, которые можно превратить в соединения формулы (I) в соответствии с последовательностями, описанными на схеме 1.

Замещенные бензотиофены, соответствующие соединениям формулы (I), можно получить согласно пути синтеза, описанному на схеме 4. *Орто*-фторбензальдегиды или *орто*-хлорбензальдегиды **D1** можно подвергнуть нуклеофильному ароматическому замещению путем обработки метилтиогликолятом **D2** в присутствии основания (K_2CO_3 /ДМФА), и в результате последующего замыкания кольца при повышенных температурах можно получить производные бензотиофена **D3**. Щелочной гидролиз сложноэфирной функциональности в **D3** с последующим опосредованным медью декарбоксилированием полученных в результате бензотиофен-2-карбоновых кислот (CuO /ДМФА/ $140^\circ C$) может обеспечить производные **D4**. Последующее аминоэтирование Сузуки-Мияуры бромбензотиофенов **D4** с использованием Вос-защищенных β -аминоэтилтрифторборатов калия **B2** может дать производные **D5**, которые можно превратить в первичные амины **D6** после снятия Вос-защиты в кислых условиях. В заключение, целевые продукты **D7**, соответствующие соединениям формулы (I), можно получить путем выполнения последовательностей, описанных на схеме 1.

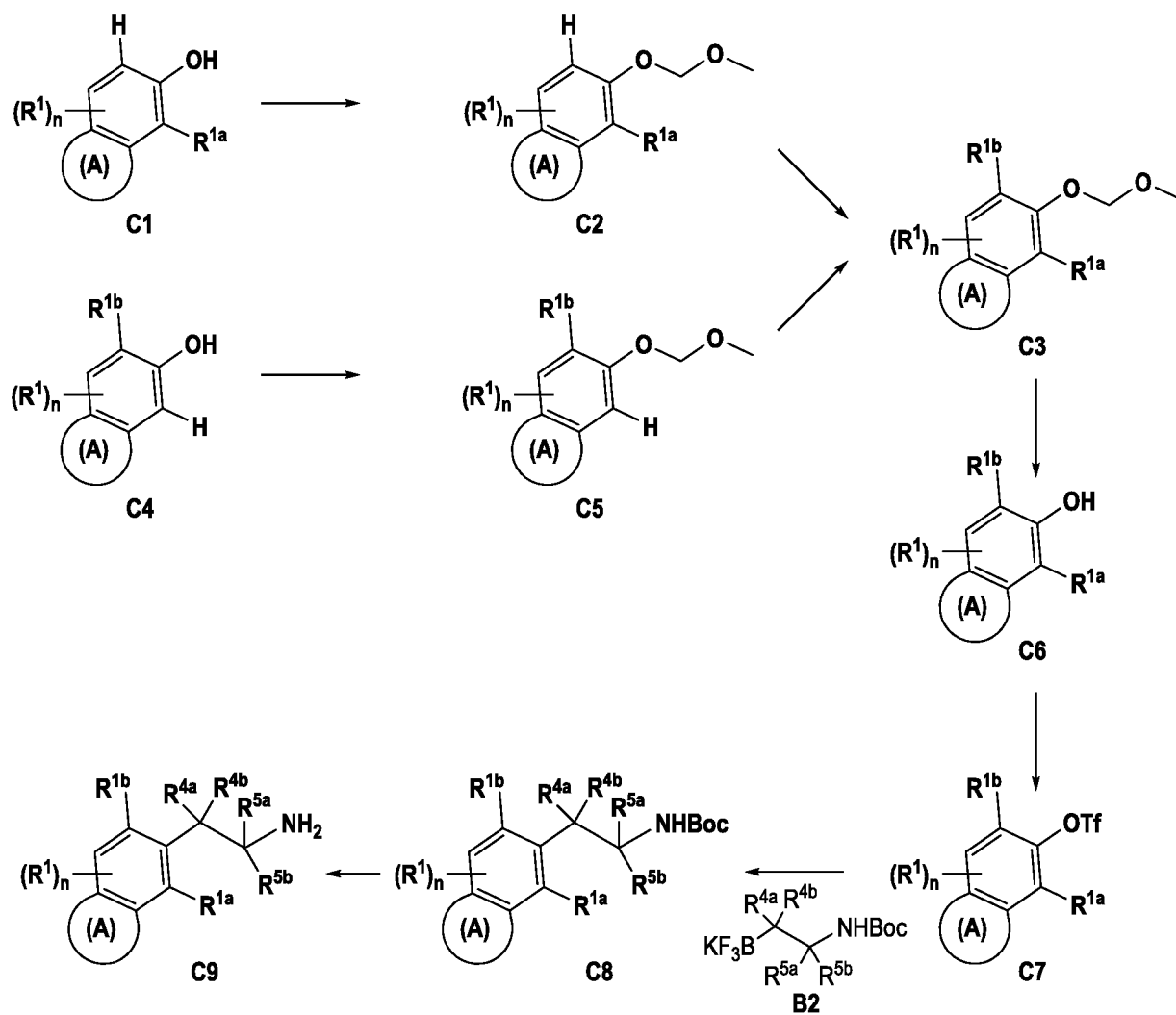


Схема 3. Получение замещенных β -аминоэтил-ароматических соединений/гетероароматических соединений **C9**, несущих *орто*-заместители R^{1a} и R^{1b} ; на схеме 3, заместители R^{1a} и R^{1b} принимают значения согласно определению для заместителя R^1 .

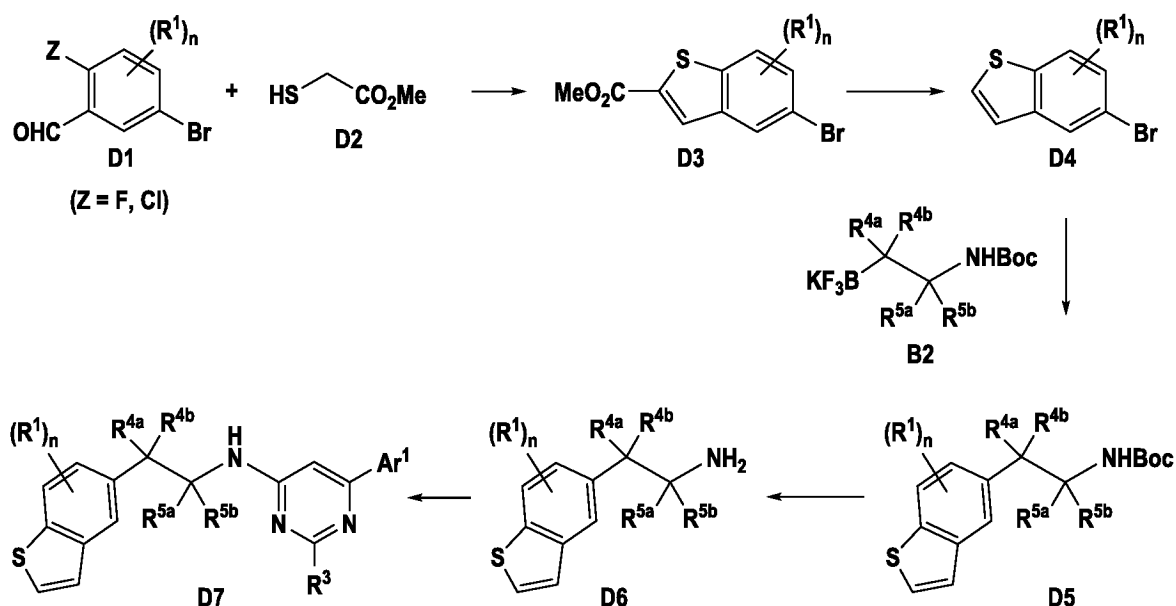


Схема 4. Получение замещенных бензотиофенов **D7**, соответствующих соединениям формулы (I); на схеме 4, Z представляет собой F или Cl.

Замещенные бензофураны, соответствующие соединениям формулы (I), можно получить согласно пути синтеза, показанного на схеме 5. Орто-гидроксibenзальдегиды **E1** можно превратить в соответствующие феноксиксусные кислоты **E3** посредством *O*-алкилирования этилбромацетатом **E2** с последующим омылением сложноэфирной функциональности. Последующее нагревание полученных в результате карбоновых кислот **E3** с ацетатом натрия в ангидриде уксусной кислоты может обеспечить замещенные бензофураны **E4**. Аминоэтилирование Сузуки-Мияуры бромбензофуранов **E4** с использованием Вос-защищенных β -аминоэтилтрифторборатов калия **B2** затем может дать производные **E5**, которые можно превратить в первичными аминами **E6** после снятия Вос-защиты в кислых условиях. Целевые продукты **E7**, соответствующие соединениям формулы (I), в заключение можно получить из **E6** с помощью методов, описанных на схеме 1.

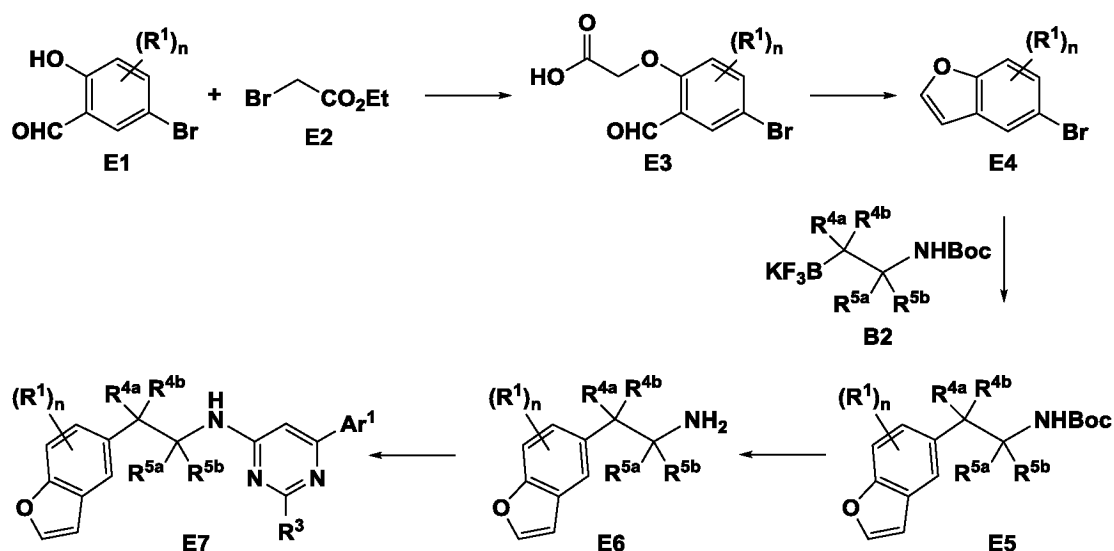


Схема 5. Получение замещенных бензофуранов E7, соответствующих соединениям формулы (I).

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

Экспериментальный раздел

I. Химия

Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества
10 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 ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовали данными,
15 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, что особенно заметно по их ЖХ-МС спектрам, приведено время удержания
20 наиболее распространенного конформера. В некоторых случаях соединения выделяют после очистки в форме соответствующей соли аммония (*1), или соответствующей соли муравьиной кислоты (*2); 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:** Колонка: Waters XBridge C18 (2.5 мкм, 4.6 x 30 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.

25 **Метод D:** 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 МС, t_R приведено в мин.

ЖХ-МС с основными условиями

30 **Метод Е:** 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 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 х 30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% NH₄OH (25% водн.) [элюент В]; градиент см. **Таблицу 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 х 30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% HCO₂H [элюент В]; градиент см. **Таблицу 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):

	AcOH	уксусная кислота
	безв.	безводный
	водн.	водный
5	атм.	атмосфера
	Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	BOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)- трис(диметиламино)-фосфония
	BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
10	д	дни
	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХМ	дихлорметан
	DIBAL/DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
	DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига
15	DMAP	4-диметиламинопиридин
	ДМФА	диметилформамид
	ДМСО	диметилсульфоксид
	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
20	Et	этил
	Et ₂ O	диэтиловый эфир
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	Прим.	пример
25	ФХ	флэш-хроматография на силикагеле
	ч	час(-ы)
	HATU	гексафторфосфат 3-оксида (1-[бис(диметиламино)метиле]- 1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния
	hept	гептан(-ы)
30	HCl	соляная кислота или хлороводород
	НОВТ	1-гидроксибензотриазол
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	H ₂ SO ₄	серная кислота
	ВВ	высокий вакуум

	i Bu	изобутил
	i Pr	изопропил
	LAH	алюмогидрид лития
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
5	Лит.	литература
	М	моль/л
	Me	метил
	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол
10	MgSO ₄	сульфат магния
	мл	миллилитр
	мин	минута(-ы)
	MOM	метоксиметил
	MB	микроволновый(-ая)
15	NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
	NaOH	гидроксид натрия
	NMP	N-метил-2-пирролидон
	n Pr	<i>n</i> -пропил
	ОАс	ацетат
20	Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
25	Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)- ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
	Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
	Ph	фенил
	PPh ₃	трифенилфосфин
	преп.	препаративный(-ая)
30	PTFE	политетрафторэтилен
	PuBOF	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)- трипирролидинофосфония
	рац	рацемический(-ая)
	PM	реакционная смесь

	КТ	комнатная температура
	RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
	с	секунда(-ы)
	насыщ.	насыщенный (если не указано иное: насыщ. водн.)
5	Selectfluor	бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана
	<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
	TEA	триэтиламин
	Tf	трифторметансульфонил
10	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТСХ	тонкослойная хроматография
	TMEDA	N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
	тозил	<i>n</i> -толуолсульфонил
15	t_R	время удержания
	трифлат	трифторметансульфонат
	ксантфос	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

А - Получение предшественников и промежуточных соединений

20 А.1. Синтез пиримидингалогенидных производных формулы (А3)

А.1.1. 6-Хлор-N-(2-(3-этоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(3-этоксинафталин-2-ил)этан-1-амина (560 мг, 2.16 ммоль) в 2-пропанол (22 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.05 мл, 7.54 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (398 мг, 2.67 ммоль). РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1.5 ч и затем дают охладиться до КТ. Добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и 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 = 1/1) дает 6-хлор-N-(2-(3-этоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде не совсем белого твердого вещества (570 мг, 80%). ЖХ-МС А: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 328.09.

А.1.1.1. Гидрохлорид 2-(3-этоксинафталин-2-ил)этан-1-амина

К раствору *трет*-бутил (2-(3-этоксинафталин-2-ил)этил)карбамата (680 мг, 2.16 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (4.30 мл, 17.20 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при КТ. РМ затем концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(3-этоксинафталин-2-ил)этан-1-амина в виде бледно-желтого твердого вещества (560 мг, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 216.16$.

А.1.1.2. Трет-бутил (2-(3-этоксинафталин-2-ил)этил)карбамат

Смесь 2-бром-3-этоксинафталина (682 мг, 2.66 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (751 мг, 2.99 ммоль) и карбоната цезия (2.658 г, 8.15 ммоль) в толуоле (15 мл) и воде (5 мл) дегазируют три раза. Затем добавляют ацетат палладия(II) (30.6 мг, 0.13 ммоль) и RuPhos (134 мг, 0.27 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ. Добавляют воду, и РМ 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 = 1/1) дает *трет*-бутил (2-(3-этоксинафталин-2-ил)этил)карбамат в виде не совсем белого твердого вещества (680 мг, 81%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 316.19$.

А.1.1.3. 2-Бром-3-этоксинафталин

Раствор 3-бромнафталин-2-ола (600 мг, 2.66 ммоль) в безв. ДМФА (14 мл) при КТ обрабатывают карбонатом цезия (868 мг, 2.66 ммоль) и йодэтаном (0.235 мл, 2.92 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1.25 ч. Добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои затем два раза промывают водой, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-3-этоксинафталина в виде бесцветного твердого вещества (682 мг, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.2. 6-Хлор-N-(2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 298.08$.

А.1.2.1. Гидрохлорид 2-(1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 186.21$.

5 А.1.2.2. Трет-бутил (2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат

Смесь 2-бром-1-метилнафталина (1.000 г, 4.52 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.147 г, 4.56 ммоль) и карбоната цезия (4.421 г, 13.56 ммоль) в толуоле (30 мл) и воде (10 мл) дегазируют три раза. Затем добавляют Pd(dppf)Cl₂ (185 мг, 0.22 ммоль), и смесь 10 нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ. Добавляют воду, и РМ 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 (гептан/EtOAc = 7/3) дает *трет*-бутил (2-(1- 15 метилнафталин-2-ил)этил)карбамат в виде бледно-желтого твердого вещества (933 мг, 72%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.3. 6-Хлор-N-(2-(8-фторнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(8-фторнафталин-2- 20 ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 302.23$.

А.1.3.1. Гидрохлорид 2-(8-фторнафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(8-фторнафталин-2- ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 190.22$.

25 А.1.3.2. Трет-бутил (2-(8-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 8-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.3.3. 8-Фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат

30 Раствор 8-фторнафталин-2-ола (640 мг, 3.87 ммоль) и ТЕА (1.40 мл, 10.04 ммоль) в безв. ДХМ (38 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (1.678 г, 4.65 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 = 7/3) дает 8-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат в виде желтого масла (1.33 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.4. 6-Хлор-N-(2-(3-метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-

5 амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(3-метоксинафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 314.08$.

А.1.4.1. 2-(3-Метоксинафталин-2-ил)этан-1-амин

10 К раствору 3-метокси-2-нафталальдегида (2.00 г, 10.74 ммоль) в нитрометане (20 мл) последовательно добавляют 4Å молекулярные сита (100 мг), бутиламин (0.126 мл, 1.27 ммоль) и уксусную кислоту (0.125 мл, 2.18 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 30 мин. РМ затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ
15 (гептан/ДХМ = 1/1) дает 2-метокси-3-(2-нитровинил)нафталин в виде желтого твердого вещества (1.49 г, 61%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

К охлажденному (0°C) раствору 2-метокси-3-(2-нитровинил)нафталена (1.49 г, 6.49 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл) по каплям добавляют раствор алюмогидрида лития (2 М в ТГФ, 11.4 мл, 22.8 ммоль). Смесь затем нагревают в
20 сосуде с обратным холодильником (80°C) в атмосфере азота в течение 15 мин. Охлажденную (0°C) РМ последовательно обрабатывают водой (0.9 мл), 15% водн. NaOH (0.9 мл) и водой (2.6 мл). Полученную в результате гетерогенную смесь затем фильтруют и отделенное твердое вещество промывают с помощью Et₂O. Слои фильтрата разделяют и водный слой экстрагируют с помощью Et₂O.
25 Объединенные органические слои затем сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3-метоксинафталин-2-ил)этан-1-амин в виде желтого масла (1.30 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 202.20$.

А.1.5. 6-Хлор-N-(2-(нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(нафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 283.93$.

А.1.5.1. 2-(Нафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 2-нафталальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 172.12$.

5 **А.1.6. 6-Хлор-N-(2-(3-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(3-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 298.11$.

А.1.6.1. 2-(3-Метилнафталин-2-ил)этан-1-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 3-метил-2-нафталальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 186.28$.

А.1.6.2. 3-Метил-2-нафталальдегид

15 К охлажденному (-78°C) раствору 2-бром-3-метилнафталина (733 мг, 3.31 ммоль) в безв. ТГФ (44 мл) добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 2.10 мл, 3.36 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 2 мин. К ранее полученной смеси затем добавляют раствор безв. ДМФА (363 мг, 4.97 ммоль) в безв. ТГФ (3 мл) и перемешивание при -78°C продолжают в течение 45 мин. РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl (10
20 мл) и дают нагреться до КТ. Затем добавляют воду (40 мл) и Et_2O (100 мл) и слои разделяют. 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/ДХМ = 1/1) дает 3-метил-2-нафталальдегид в виде бесцветного твердого
25 вещества (0.42 г, 74%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.7. 6-Хлор-N-(2-(1-фторнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-фторнафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 302.04$.

30 **А.1.7.1. Гидрохлорид 2-(1-фторнафталин-2-ил)этан-1-амина**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 190.16$.

А.1.7.2. Трет-бутил (2-(1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 2-бром-1-фторнафталин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

5 А.1.8. 6-Хлор-N-(2-(3-(дифторметокси)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-(дифторметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 350.11$.

10 А.1.8.1. Гидрохлорид 2-(3-(дифторметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя трет-бутил (2-(3-(дифторметокси)нафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 238.17$.

15 А.1.8.2. Трет-бутил (2-(3-(дифторметокси)нафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 2-бром-3-(дифторметокси)нафталин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.8.3. 2-Бром-3-(дифторметокси)нафталин

К охлажденному (0°C) раствору 3-бромнафталин-2-ола (515 мг, 2.29 ммоль) в MeCN (13 мл) и воде (13 мл) добавляют гидроксид калия (2.56 г, 45.62 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин, и затем охлаждают до -78°C. К охлажденной смеси в виде одной порции добавляют диэтил (бромдифторметил)фосфонат (1.24 г, 4.57 ммоль) и перемешивание затем продолжают при КТ в течение ночи. Добавляют Et₂O, слои разделяют и водный слой дополнительно экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои последовательно промывают 1 М водн. NaOH, водой и соевым раствором и затем сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/7) дает 2-бром-3-(дифторметокси)нафталин в виде бледно-желтого масла (432 мг, 69%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

А.1.9. 6-Хлор-N-(2-(3-хлорнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(3-хлорнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 317.99$.

5 **А.1.9.1. 2-(3-Хлорнафталин-2-ил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 3-хлор-2-нафталальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 206.27$.

А.1.9.2. 3-Хлор-2-нафталальдегид

10 К охлажденной (0°C) суспензии хлорхромата пиридиния (906 мг, 4.20 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют раствор (3-хлорнафталин-2-ил)метанола (540 мг, 2.80 ммоль) в ДХМ (25 мл). Полученную в результате черную суспензию дополнительно перемешивают в атмосфере азота при 0°C в течение 15 мин и затем при КТ в течение ночи. РМ затем фильтруют через целит и фильтрат
15 концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (ДХМ) дает 3-хлор-2-нафталальдегид в виде бледно-желтого твердого вещества (504 мг, 94%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.9.3. (3-Хлорнафталин-2-ил)метанол

20 К охлажденному (-78°C) раствору метил 3-хлор-2-нафтоата (660 мг, 2.99 ммоль) в безв. толуоле (20 мл) по каплям добавляют раствор DIBAL-H (1 М в толуоле, 9.0 мл, 9.0 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 30 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (8 мл) и 1 н. водн. NaOH (16 мл). Смеси
25 затем дают нагреться до КТ, добавляют EtOAc и слои разделяют. 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 с получением (3-хлорнафталин-2-ил)метанола в виде бледно-розового твердого вещества (540 мг, 94%). ЖХ-МС
30 А: $t_R = 0.79$ мин; без ионизации.

А.1.9.4. Метил 3-хлор-2-нафтоат

К раствору 3-хлор-2-нафтойной кислоты (770 мг, 3.18 ммоль) в безв. ДМФА (18 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (1.457 г, 4.47 ммоль) и йодметан (0.469 мл, 7.46 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
 5 до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 3-хлор-2-нафтоат в виде оранжевого
 твердого вещества (660 мг, 94%). ЖХ-МС А: t_R = 0.90 мин; [M+H]⁺ = 221.20.

А.1.9.5. 3-Хлор-2-нафтойная кислота

К охлажденному (0°C) раствору 3-амино-2-нафтойной кислоты (700 мг,
 3.18 ммоль) в MeCN (16 мл), воде (8 мл) и 12 М водн. HCl (2.15 мл) по каплям
 10 добавляют раствор нитрита натрия (241 мг, 3.50 ммоль) в воде (2.5 мл). РМ
 дополнительно перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем к охлажденной
 смеси по каплям добавляют раствор хлорида меди(I) (1.888 г, 19.10 ммоль) в 2 М
 водн. HCl (5 мл). Перемешивание при 0°C продолжают в течение 10 мин и смесь
 затем нагревают до 50°C в течение 45 мин. Полученной в результате РМ затем
 15 дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь три
 раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои
 промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и
 концентрируют при пониженном давлении с получением 3-хлор-2-нафтойной
 кислоты в виде коричневого твердого вещества (770 мг, количественный). ЖХ-
 20 МС А: t_R = 0.77 мин; без ионизации.

А.1.10. 6-Хлор-N-(2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
 описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-изопропоксинафталин-
 2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 342.16.

А.1.10.1. Гидрохлорид 2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
 описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-
 изопропоксинафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: t_R = 0.68 мин; [M+H]⁺ =
 30 230.20.

А.1.10.2. Трет-бутил (2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
 описанной выше для А.1.1.2., используя 2-бром-3-изопропоксинафталин. ЖХ-
 МС А: t_R = 1.02 мин; [M+H]⁺ = 330.19.

А.1.10.3. 2-Бром-3-изопропоксинафталин

К раствору 3-бромнафталин-2-ола (600 мг, 2.66 ммоль) в безв. ДМФА (14 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (954 мг, 2.93 ммоль) и 2-йодпропан (0.292 мл, 2.93 ммоль), и РМ нагревают до 60°C в течение 6 ч. РМ дают охладиться до КТ, 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 2-бром-3-изопропоксинафталина в виде оранжевого масла (749 мг, количественный). ЖХ-МС А: t_R = 1.00 мин; без ионизации.

А.1.11. 6-Хлор-N-(2-(3-(метиламино)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-N-метилнафталин-2-амина. ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; [M+H]⁺ = 313.18.

А.1.11.1. Гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-N-метилнафталин-2-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-(метиламино)нафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: t_R = 0.58 мин; [M+H]⁺ = 201.17.

А.1.11.2. Трет-бутил (2-(3-(метиламино)нафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-йод-N-метилнафталин-2-амин. ЖХ-МС В: t_R = 0.97 мин; [M+H]⁺ = 301.22.

А.1.11.3. 3-Йод-N-метилнафталин-2-амин

К раствору 3-йоднафталин-2-амина (800 мг, 2.97 ммоль) в безв. ДМФА (4 мл) при КТ добавляют карбонат калия (616 мг, 4.46 ммоль) и йодметан (0.374 мл, 5.95 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 5.5 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 3-йод-N-метилнафталин-2-амин в виде желтого масла. ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; [M+H]⁺ = 284.05.

A.1.12. 6-Хлор-N-(2-(1-хлорнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-хлорнафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 317.99$.

5 A.1.12.1. Гидрохлорид 2-(1-хлорнафталин-2-ил)этан-1-амина

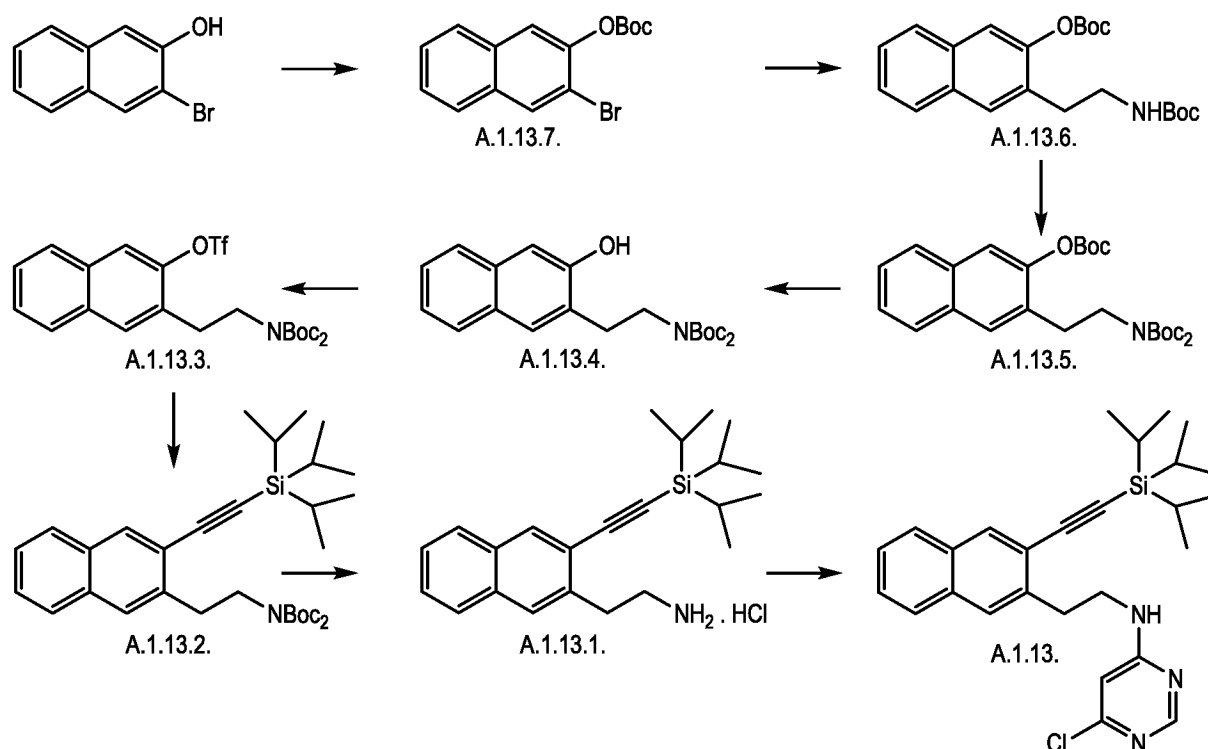
Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-хлорнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 206.13$.

10 A.1.12.2. Трет-бутил (2-(1-хлорнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.2.2., используя 2-бром-1-хлорнафталин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

15 A.1.13. 6-Хлор-N-(2-(3-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 1.20$ мин; $[M+H]^+ = 464.16$.



А.1.13.1. Гидрохлорид 2-(3-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя промежуточное соединение А.1.13.2.

5 ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 352.17$.

А.1.13.2. Получение промежуточного соединения А.1.13.2.

К раствору промежуточного соединения А.1.13.3. (412 мг, 0.79 ммоль) в ТЕА (7 мл) последовательно добавляют йодид меди(I) (21 мг, 0.11 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (28 мг, 0.039 ммоль). Смесь затем дегазируют азотом и добавляют (триизопропилсилил)ацетилен (0.356 мл, 1.59 ммоль). РМ нагревают до 50°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем фильтруют через целит и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ $EtOAc = 4/1$) дает промежуточное соединение А.1.13.2. в виде коричневого масла (361 мг, 83%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.27$ мин; без ионизации.

А.1.13.3. Получение промежуточного соединения А.1.13.3.

Раствор промежуточного соединения А.1.13.4. (390 мг, 1.01 ммоль) и ТЕА (0.365 мл, 2.62 ммоль) в безв. ДХМ (10 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (617 мг, 1.71 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/ $EtOAc = 9/1$) дает промежуточное соединение А.1.13.3. в виде бесцветного твердого вещества (411 мг, 79%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.12$ мин; без ионизации.

А.1.13.4. Получение промежуточного соединения А.1.13.4.

Суспензию промежуточного соединения А.1.13.5. (528 мг, 1.08 ммоль) в $MeOH$ (11 мл) при КТ обрабатывают 2.8 М водн. $NaOH$ (3.85 мл, 10.78 ммоль), и РМ нагревают до 55°C в течение 20 мин. РМ затем дают охладиться до КТ и $MeOH$ удаляют при пониженном давлении. Добавляют насыщ. водн. NH_4Cl , слои разделяют и водный слой три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением промежуточного соединения А.1.13.4. в виде не совсем белого твердого вещества (390 мг, 93%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; без ионизации.

А.1.13.5. Получение промежуточного соединения А.1.13.5.

Раствор промежуточного соединения А.1.13.6. (456 мг, 1.18 ммоль) в MeCN (12 мл) при КТ обрабатывают ди-*трет*-бутил дикарбонатом (337 мг, 1.53 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (14 мг, 0.11 ммоль), и РМ нагревают до 60°C в течение 1.5 ч. Затем выполняют еще одно добавление ди-*трет*-бутил дикарбоната (128 мг, 0.58 ммоль) и нагревание при 60°C продолжают в течение 30 мин. РМ дают охладиться до КТ, добавляют насыщ. водн. NH₄Cl и слои разделяют. Водный слой три 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 промежуточное соединение А.1.13.5. в виде бесцветного масла (528 мг, 92%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.11$ мин; без ионизации.

А.1.13.6. Трет-бутил (2-(3-((трет-бутоксикарбонил)окси)нафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-бромнафталин-2-ил *трет*-бутил карбонат. ЖХ-МС А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 388.30$.

А.1.13.7. 3-Бромнафталин-2-ил трет-бутил карбонат

Раствор 3-бромнафталин-2-ола (410 мг, 1.82 ммоль) в MeCN (18 мл) при КТ обрабатывают ди-*трет*-бутил дикарбонатом (521 мг, 2.37 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (22 мг, 0.18 ммоль). РМ затем нагревают до 50°C в течение 45 мин. РМ дают охладиться до КТ, добавляют насыщ. водн. NH₄Cl и слои разделяют. Водный слой три 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 3-бромнафталин-2-ил *трет*-бутил карбонат в виде бесцветного твердого вещества (643 мг, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; без ионизации.

А.1.14. 3-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-2-нафтонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-2-нафтонитрила. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 309.06$.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя промежуточное соединение А.1.14.2. (с Н, Вос). ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 197.22$.

К раствору промежуточного соединения А.1.14.3. (500 мг, 1.11 ммоль) в безв. ДМФА (6 мл) последовательно добавляют цианид цинка (160 мг, 1.33 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0.055 ммоль), ксантофос (66 мг, 0.11 ммоль) и TMEDA (33 мкл, 0.22 ммоль). РМ нагревают до 140°C в течение 20 мин. РМ дают охладиться до КТ и затем фильтруют через целит. Добавляют воду и Et_2O , слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 85/15) дает промежуточное соединение А.1.14.2. ($\text{R} = \text{Boc}$) в виде бледно-желтого твердого вещества (211 мг, 48%). ЖХ-МС А: $t_{\text{R}} = 1.05$ мин; без ионизации. Промежуточное соединение А.1.14.2. ($\text{R} = \text{H}$) также выделяют в виде бесцветного твердого вещества (81 мг). ЖХ-МС А: $t_{\text{R}} = 0.92$ мин; без ионизации.

А.1.14.3. Получение промежуточного соединения А.1.14.3.

Раствор *трет*-бутил (2-(3-бромнафталин-2-ил)этил)карбамата (1.52 г, 4.34 ммоль) в MeCN (20 мл) при КТ обрабатывают ди-*трет*-бутил дикарбонатом (1.24 г, 5.64 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (54 мг, 0.43 ммоль). РМ
5 затем нагревают до 50°C в течение 15 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют насыщ. водн. NH₄Cl и слои разделяют. Водный слой три 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 промежуточное соединение
10 А.1.14.3. в виде оранжевого масла (1.64 г, 84%). ЖХ-МС А: t_R = 1.11 мин; без ионизации.

А.1.14.4. Трет-бутил (2-(3-бромнафталин-2-ил)этил)карбамат

Охлажденный (0°C) раствор 2-(3-бромнафталин-2-ил)этан-1-амина (1.85 г, 7.41 ммоль) и DIPEA (2.54 мл, 14.80 ммоль) в ДХМ (25 мл) обрабатывают
15 раствором ди-*трет*-бутил дикарбоната (1.94 г, 8.89 ммоль) в ДХМ (10 мл). РМ дополнительно перемешивают при 0°C в течение 15 мин и затем при КТ в течение 15 ч. Добавляют воду и слои разделяют. Органический слой затем промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана
20 до смеси гептан/EtOAc = 3/2) дает *трет*-бутил (2-(3-бромнафталин-2-ил)этил)карбамат в виде оранжевого твердого вещества (1.72 г, 66%). ЖХ-МС А: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.1.14.5. 2-(3-Бромнафталин-2-ил)этан-1-амин

К охлажденному (-10°C) раствору ЛАН (2 М в ТГФ, 17.20 мл, 34.40 ммоль)
25 по каплям добавляют 95% H₂SO₄ (0.47 мл), и смесь перемешивают при -10°C в течение 20 мин. Затем по каплям добавляют раствор 2-бром-3-(2-нитровинил)нафталина (2.14 г, 7.69 ммоль) в безв. ТГФ (25 мл) и перемешивание продолжают при -10°C в течение 25 мин и затем при КТ в течение 30 мин. РМ охлаждают до 0°C и последовательно обрабатывают 2-пропанолом (17 мл) и
30 2.8 М водн. NaOH (3.4 мл). Полученную в результате суспензию затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3-бромнафталин-2-ил)этан-1-амина в виде коричневого геля (1.73 г, 90%). ЖХ-МС А: t_R = 0.61 мин; [M+H]⁺ = 250.11.

А.1.14.6. 2-Бром-3-(2-нитровинил)нафталин

К раствору 3-бром-2-нафталальдегида (1.95 г, 6.91 ммоль) в нитрометане (14 мл) последовательно добавляют 4Å молекулярные сита (266 мг), бутиламин (81 мкл, 0.81 ммоль) и уксусную кислоту (80 мкл, 1.41 ммоль). РМ нагревают до 90°C в течение 20 мин. РМ затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-3-(2-нитровинил)нафталина в виде желтого твердого вещества (2.14 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

А.1.14.7. 3-Бром-2-нафталальдегид

К охлажденному (-20°C) раствору 2,3-дибромнафталина (3.12 г, 10.70 ммоль) в безв. ТГФ (45 мл) по каплям добавляют раствор комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М в ТГФ, 12.40 мл, 16.12 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -20°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Затем по каплям добавляют безв. ДМФА (4.12 мл, 53.57 ммоль) и перемешивание при -20°C продолжают в течение 30 мин. РМ последовательно обрабатывают водой (35 мл) и 12 М водн. HCl (4.7 мл) и дают нагреться до КТ. Добавляют Et₂O, слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O. 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 = 9/1) дает 3-бром-2-нафталальдегид в виде бледно-желтого твердого вещества (1.50 г, 60%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.1.15. 6-Хлор-N-(2-(1-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 1.21$ мин; $[M+H]^+ = 464.16$.

А.1.15.1. Гидрохлорид 2-(1-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 352.16$.

А.1.15.2. Трет-бутил (2-(1-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.13.2., используя *трет*-бутил (2-(1-йоднафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 1.20$ мин; $[M+H]^+ = 452.23$.

А.1.15.3. Трет-бутил (2-(1-йоднафталин-2-ил)этил)карбамат

К смеси *трет*-бутил (2-(1-бромнафталин-2-ил)этил)карбамата (500 мг, 1.43 ммоль) и *транс*-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (22 мкл, 0.14 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляют йодид меди(I) (14 мг, 0.07 ммоль) и йодид натрия (432 мг, 2.86 ммоль). РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником (110°C) в течение 3 дней. РМ затем дают охладиться до КТ, добавляют воду и ДХМ 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/ $EtOAc = 4/1$) дает *трет*-бутил (2-(1-йоднафталин-2-ил)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества (330 мг, 58%). ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; без ионизации.

А.1.15.4. Трет-бутил (2-(1-бромнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.14.4., используя 2-(1-бромнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; без ионизации.

А.1.15.5. 2-(1-Бромнафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.14.5., используя 1-бром-2-(2-нитровинил)нафталин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 250.14$.

А.1.15.6. 1-Бром-2-(2-нитровинил)нафталин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.14.6., используя 1-бром-2-нафталальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

А.1.16. 2-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1-нафтонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2-аминоэтил)-1-нафтонитрила. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 309.06$.

А.1.16.1. Гидрохлорид 2-(2-аминоэтил)-1-нафтонитрила

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-цианонафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 197.20$.

5 **А.1.16.2. Трет-бутил (2-(1-цианонафталин-2-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.14.2., используя *трет*-бутил (2-(1-бромнафталин-2-ил)этил)карбамат (получение описано в А.1.15.4.). ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; без ионизации.

10 **А.1.17. N-(2-(1-Аминонафталин-2-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2-аминоэтил)нафталин-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 299.08$.

А.1.17.1. Гидрохлорид 2-(2-аминоэтил)нафталин-1-амина

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-аминонафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 187.29$.

А.1.17.2. Трет-бутил (2-(1-аминонафталин-2-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 2-бромнафталин-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 287.18$.

А.1.18. 6-Хлор-N-(2-(1-винилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-винилнафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 310.09$.

А.1.18.1. Гидрохлорид 2-(1-винилнафталин-2-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-винилнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 198.22$.

30 **А.1.18.2. Трет-бутил (2-(1-винилнафталин-2-ил)этил)карбамат**

Суспензию *трет*-бутил (2-(1-бромнафталин-2-ил)этил)карбамата (800 мг, 2.28 ммоль; получение описано в А.1.15.4.), комплекса 2,4,6-тривинил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан - пиридин (289 мг, 1.14 ммоль) и 2 М водн. K_2CO_3 (2.28 мл, 4.56 ммоль) в диоксане (22 мл) дегазируют азотом. Добавляют

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (135 мг, 0.11 ммоль), и смесь снова дегазируют азотом. РМ затем нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, разбавляют с помощью ДХМ и добавляют насыщ. водн. NaHCO_3 . Слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ.

5 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 = 4/1) дает *трет*-бутил (2-(1-винилнафталин-2-ил)этил)карбамат в виде желтого масла (582 мг, 86%). ЖХ-МС А: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

10 **А.1.19. 6-Хлор-N-(2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: t_R = 1.09 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.17$.

15 **А.1.19.1. Гидрохлорид 2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: t_R = 0.65 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.30$.

20 **А.1.19.2. Трет-бутил (2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя трифторметансульфонат 3-метокси-1-метилнафталин-2-ила. ЖХ-МС В: t_R = 1.10 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.26$.

25 **А.1.19.3. 3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат**

Раствор 3-метокси-1-метилнафталин-2-ола (802 мг, 4.26 ммоль) и ТЕА (1.54 мл, 11.10 ммоль) в безв. ДХМ (42 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (2.587 г, 7.24 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ

30 затем концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 3-метокси-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат в виде бесцветного масла (1.09 г, 80%). ЖХ-МС В: t_R = 1.13 мин; без ионизации.

А.1.19.4. 3-Метокси-1-метилнафталин-2-ол

Смесь 3-метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталена (1.127 г, 4.85 ммоль) в MeOH (9 мл) и ДХМ (9 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (0.80 мл; 9.60 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение 5 ночи. Добавляют воду и ДХМ и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при 10 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до гептан/EtOAc = 3/7) дает 3-метокси-1-метилнафталин-2-ол в виде бесцветного твердого вещества (802 мг, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.19.5. 3-Метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталин

Смесь 1-бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталена (1.50 г, 5.05 ммоль) и Cs_2CO_3 (4.984 г, 15.10 ммоль) в ДМФА (20 мл) дегазируют азотом. Затем добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (583 мг, 0.50 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6- 15 триоксатриборинан (659 мг, 5.25 ммоль), и смесь снова дегазируют азотом. РМ затем нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, и разбавляют с помощью Et_2O и воды. Слои разделяют и водный слой два 20 раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои затем промывают соевым 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 3-метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталин в виде бесцветного масла (950 мг, 81%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 233.31$.

А.1.19.6. 1-Бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталин

Охлажденный (0°C) раствор 1-бром-3-метоксинафталена-2-ола (3.00 г, 11.30 ммоль) в безв. ДМФА (50 мл) обрабатывают порциями гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 540 мг, 13.50 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. К полученной в результате 25 охлажденной (0°C) смеси затем добавляют хлорметилметиловый эфир (1.71 мл, 22.50 ммоль) и перемешивание при КТ продолжают в течение 1.5 ч. Добавляют 30 воду и Et_2O и слои разделяют. Органический слой последовательно промывают водой и соевым 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 1-бром-3-метокси-2-

(метоксиметокси)нафталин в виде бесцветного масла (3.29 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.1.20. 6-Хлор-N-(2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 332.16.

А.1.20.1. Гидрохлорид 2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этан-1-амина

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: t_R = 0.64 мин; $[M+H]^+$ = 220.28.

А.1.20.2. Трет-бутил (2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)карбамат

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 320.18.

А.1.20.3. 1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил трифторметансульфонат

20 Раствор 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ола (740 мг, 3.85 ммоль) и ТЕА (1.40 мл, 10.00 ммоль) в безв. ДХМ (38 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (1.667 г, 4.62 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 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил трифторметансульфонат в виде бесцветного масла (1.02 г, 82%). ЖХ-МС В: t_R = 1.13 мин; без ионизации.

А.1.20.4. 1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ол

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 1-фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: t_R = 0.84 мин; без ионизации.

А.1.20.5. 1-Фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталин

К охлажденному (-78°C) раствору 1-бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталена (1.78 г, 5.99 ммоль) в безв. Et₂O (60 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 11.30 мл, 18.08 ммоль), и РМ дают

нагреться до 0°C и затем дополнительно перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К ранее полученной смеси по каплям добавляют раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (5.842 г, 18.00 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) и перемешивание затем продолжают при КТ в течение 1 ч.

5 Охлажденную (0°C) РМ затем обрабатывают по каплям водой и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при

10 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 1-фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталин в виде желтого твердого вещества (1.23 г, 87%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 237.11$.

А.1.20.6. 1-Бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 1-бром-3-метоксинафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; без ионизации.

А.1.21. 3-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метил-2-нафтонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-4-метил-2-нафтонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 323.12$.

А.1.21.1. Гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-4-метил-2-нафтонитрила

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-циано-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 211.28$.

А.1.21.2. Трет-бутил (2-(3-циано-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-циано-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 311.28$.

А.1.21.3. 3-Циано-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.20.3., используя 3-гидрокси-4-метил-2-нафтонитрил. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; без ионизации.

А.1.21.4. 3-Гидрокси-4-метил-2-нафтонитрил

К раствору 3-бром-1-метилнафталин-2-ола (2.28 г, 9.62 ммоль) в безв. ДМФА (60 мл) последовательно добавляют цианид цинка (1.383 г, 11.50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (454 мг, 0.48 ммоль), ксантфос (574 мг, 0.96 ммоль) и TMEDA (291 мкл, 1.92 ммоль). РМ нагревают до 140°C в течение 20 мин. РМ дают охладиться до КТ и затем фильтруют через целит. Добавляют воду и Et_2O , слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 3-гидрокси-4-метил-2-нафтонитрил в виде желтого твердого вещества (1.54 г, 87%). ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; без ионизации.

А.1.21.5. 3-Бром-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталин

К охлажденному (0°C) раствору 2-(метоксиметокси)-1-метилнафталена (3.06 г, 15.10 ммоль) в безв. Et_2O (168 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 18.90 мл, 30.24 ммоль), и РМ дают нагреться до КТ и затем дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2 ч. К ранее полученной смеси по каплям добавляют коммерчески доступный 1,2-дибромэтан (5.27 мл, 60.50 ммоль) и перемешивание затем продолжают при КТ в течение 1.5 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два 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 3-бром-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталин в виде желтого масла (3.36 г, 79%). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281.03$.

А.1.21.6. 2-(Метоксиметокси)-1-метилнафталин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 1-метилнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203.18$.

А.1.22. 3-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-2-нафтонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-4-фтор-2-нафтонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 327.09$.

А.1.22.1. Гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-4-фтор-2-нафтонитрила

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-циано-1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 215.27$.

А.1.22.2. Трет-бутил (2-(3-циано-1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-циано-1-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 315.22$.

А.1.22.3. 3-Циано-1-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.3., используя 4-фтор-3-гидрокси-2-нафтонитрил. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.22.4. 4-Фтор-3-гидрокси-2-нафтонитрил

К раствору 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегида (1.15 г, 4.91 ммоль) в безв. пиридине (1.66 мл, 20.50 ммоль) добавляют гидрохлорид гидроксиламина (383 мг, 5.45 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ нагревают до 80°C и затем по каплям добавляют ангидрид уксусной кислоты (0.89 мл, 9.42 ммоль). После завершения добавления смесь нагревают до 100°C в течение 20 мин. РМ затем дают охладиться до КТ, разбавляют с помощью EtOAc и последовательно промывают 1 М водн. HCl и насыщ. водн. NaHCO₃. Органический слой сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 4-фтор-3-гидрокси-2-нафтонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества (630 мг, 69%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.1.22.5. 4-Фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегид

К охлажденному (-78°C) раствору 1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталиа (2.533 г, 12.30 ммоль) в безв. ТГФ (100 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 19.20 мл, 30.72 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К ранее полученной смеси затем по

каплям добавляют безв. ДМФА (1.90 мл, 24.60 ммоль) и перемешивание при -78°C продолжают в течение 15 мин. Охлажденную РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc , слои разделяют, и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc .
 5 Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегида в виде желтого масла (2.90 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235.27$.

А.1.22.6. 1-Фтор-2-(метоксиметокси)нафталин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 1-фторнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207.25$.

А.1.23. 6-Хлор-N-(2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.13$.

А.1.23.1. Гидрохлорид 2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)этан-1-амин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.60$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.26$.

А.1.23.2. Трет-бутил (2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)этил)карбамат

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 1,3-дифторнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.23.3. 1,3-Дифторнафталин-2-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.20.3., используя 1,3-дифторнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.12$ мин; без ионизации.

А.1.23.4. 1,3-Дифторнафталин-2-ол

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 1,3-дифтор-2-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.1.23.5. 1,3-Дифтор-2-(метоксиметокси)нафталин

К охлажденному (-78°C) раствору 1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталена (1.50 г, 7.27 ммоль; получение описано в А.1.22.6.) в безв. ТГФ (35 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 9.06 мл, 14.49 ммоль), и смесь
 5 дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К ранее полученной смеси по каплям добавляют раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (5.202 г, 16.00 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл) и перемешивание затем продолжают при 0°C в течение 15 мин. РМ обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH₄Cl и затем дают нагреться до КТ.
 10 Добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc 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 1,3-дифтор-2-(метоксиметокси)нафталин в виде
 15 желтого масла (1.30 г, 80%). ЖХ-МС В: t_R = 1.00 мин; без ионизации.

А.1.24. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Раствор 1-хлор-3-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)нафталин-2-ола (100 мг, 0.29 ммоль) в безв. ДМФА (3 мл) при КТ обрабатывают карбонатом
 20 цезия (117 мг, 0.35 ммоль) и йодметаном (38 мкл, 0.61 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 3 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 с получением 6-хлор-N-(2-(4-хлор-3-
 25 метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде не совсем белого твердого вещества (98 мг, 94%). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; [M+H]⁺ = 348.13.

А.1.24.1. 1-Хлор-3-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)нафталин-2-ол

Смесь 6-хлор-N-(2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-
 30 ил)этил)пиримидин-4-амин (390 мг, 1.03 ммоль) в MeOH (2 мл) и ДХМ (2 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (0.17 мл; 2.04 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение ночи. Затем добавляют воду и ДХМ, и полученный в результате осадок отфильтровывают. Выделенное твердое вещество дополнительно сушат в высоком вакууме с получением 1-хлор-3-(2-

((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)нафталин-2-ола в виде бесцветного твердого вещества (304 мг, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 334.12$.

А.1.24.2. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 378.17$.

А.1.24.3. 2-(4-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин

10 К охлажденному (-10°C) раствору ЛАН (2 М в ТГФ, 2.51 мл, 5.02 ммоль) по каплям добавляют 95% H_2SO_4 (88 мкл), и смесь перемешивают при -10°C в течение 20 мин. Затем по каплям добавляют раствор 1-хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нитровинил)нафталина (420 мг, 1.43 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл) и перемешивание продолжают при -10°C в течение 30 мин, и затем при 0°C в течение 1 ч. РМ последовательно обрабатывают 2-пропанолом (23 мл) и 2.8 М водн. NaOH (0.6 мл), и затем дают нагреться до КТ. Полученную в результате суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин в виде оранжевого масла (384 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 266.25$.

20 **А.1.24.4. 1-Хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нитровинил)нафталин**

К раствору 4-хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегида (910 мг, 3.63 ммоль) в нитрометане (7 мл) последовательно добавляют молекулярные сита ($4\text{\AA}$, 95 мг), бутиламин (42 мкл, 0.42 ммоль) и уксусную кислоту (42 мкл, 0.74 ммоль). РМ нагревают до 90°C в течение 25 мин. РМ затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 1-хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нитровинил)нафталин в виде оранжевого твердого вещества (420 мг, 39%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.24.5. 4-Хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегид

30 К охлажденному (-78°C) раствору 1-хлор-2-(метоксиметокси)нафталина (810 мг, 3.64 ммоль) в безв. ТГФ (30 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 5.70 мл, 9.12 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К ранее полученной смеси затем по каплям добавляют безв. ДМФА (0.563 мл, 7.28 ммоль) и перемешивание при

-78°C продолжают в течение 15 мин. Охлажденную РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc , слои разделяют, 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 с получением 4-хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегида в виде бледно-желтого твердого вещества (910 мг, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.24$.

А.1.24.6. 1-Хлор-2-(метоксиметокси)нафталин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 1-хлорнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223.18$.

А.1.25. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Раствор 3-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1-фторнафталин-2-ола (149 мг, 0.46 ммоль) в безв. ДМФА (6 мл) при КТ обрабатывают карбонатом цезия (183 мг, 0.56 ммоль) и йодметаном (59 мкл, 0.93 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1.5 ч. Добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои затем два раза промывают водой, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ $\text{EtOAc} = 1/1$) дает 6-хлор-N-(2-(4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (89 мг, 57%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.20$.

А.1.25.1. 3-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1-фторнафталин-2-ол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 6-хлор-N-(2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.16$.

А.1.25.2. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362.20$.

А.1.25.3. 2-(4-Фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.24.3., используя 1-фтор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нитровинил)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 250.31$.

5 **А.1.25.4. 1-Фтор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нитровинил)нафталин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.24.4., используя 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталъдегид (получение описано в А.1.22.5.). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 278.40$.

10 **А.1.26. N-(2-(Бензо[b]тиофен-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 289.95$.

А.1.26.1. Гидрохлорид 2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 178.12$.

А.1.26.2. Трет-бутил (2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бромбензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 278.03$.

А.1.27. N-(2-(Бензо[b]тиофен-6-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(бензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 290.05$.

А.1.27.1. 2-(Бензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя бензо[b]тиофен-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 178.27$.

30 **А.1.28. N-(2-(Бензо[b]тиофен-5-ил)этил)-6-хлор-2-метилпиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[b]тиофен-5-

ил)этан-1-амин (получение описано в А.1.26.1.) и 4,6-дихлор-2-метилпиримидин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 303.99$.

А.1.29. 6-Хлор-N-(2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 304.04$.

А.1.29.1. Гидрохлорид 2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 192.18$.

А.1.29.2. Трет-бутил (2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

15 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-3-метилбензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.30. 5-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила. ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 315.01$.

А.1.30.1. Гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-цианобензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 203.04$.

А.1.30.2. Трет-бутил (2-(3-цианобензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бромбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 303.08$.

30 **А.1.30.3. 5-Бромбензо[b]тиофен-3-карбонитрил**

Тщательно перемешиваемую суспензию 5-бромбензо[b]тиофен-3-карбальдегида (1.00 г, 4.02 ммоль) и азида натрия (392 мг, 6.03 ммоль) в безв. MeCN (4 мл) при КТ обрабатывают раствором трифторметансульфоновой кислоты (1.09 мл, 12.10 ммоль) в безв. MeCN (10 мл). РМ дополнительно

перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 0.5 ч. Затем добавляют воду и смесь фильтруют. Собранное твердое вещество промывают водой и затем растворяют в EtOAc. Органический слой сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 5-бромбензо[b]тиофен-3-карбонитрил в виде красного твердого вещества (694 мг, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 0.97 мин; без ионизации.

А.1.31. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 320.09.

А.1.31.1. Гидрохлорид 2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 208.19.

А.1.31.2. Трет-бутил (2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 308.12.

А.1.31.3. 5-Бром-6-метоксибензо[b]тиофен

Смесь 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (2.260 г, 7.87 ммоль) и оксида меди(I) (4.393 г, 30.70 ммоль) в ДМФА (42 мл) нагревают до 140°C в течение 21 ч. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et_2O . К фильтрату 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 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен в виде бледно-оранжевого твердого вещества (1.580 г, 87%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.1.31.4. 5-Бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилата (2.970 г, 9.86 ммоль) в ТГФ (80 мл), MeOH (9 мл) и воде (27 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (709 мг, 29.60 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 5 ночи. РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и отделенное твердое вещество затем промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (2.260 г, 80%). ЖХ-10 МС В: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.31.5. Метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) смеси 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегида (2.500 г, 10.50 ммоль) и карбоната калия (2.224 г, 15.80 ммоль) в ДМФА (15 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (0.99 мл, 10.50 ммоль). РМ 15 перемешивают при КТ в течение 1 ч, и затем нагревают до 60°C в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и добавляют воду. Полученную в результате суспензию фильтруют и отделенное твердое вещество затем промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (2.970 г, 94%). ЖХ-МС В: $t_R =$ 20 1.06 мин; без ионизации.

А.1.32. 6-Хлор-N-(2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 334.07$. 25

А.1.32.1. Гидрохлорид 2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ =$ 30 222.10.

А.1.32.2. Трет-бутил (2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-этоксибензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 322.02$.

А.1.32.3. 5-Бром-6-этоксibenzo[b]тиофен

К раствору 5-бромбензо[b]тиофен-6-ола (190 мг, 0.82 ммоль) в безв. ДМФА (8 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (270 мг, 0.82 ммоль) и йодэтан (73 мкл, 0.91 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч.

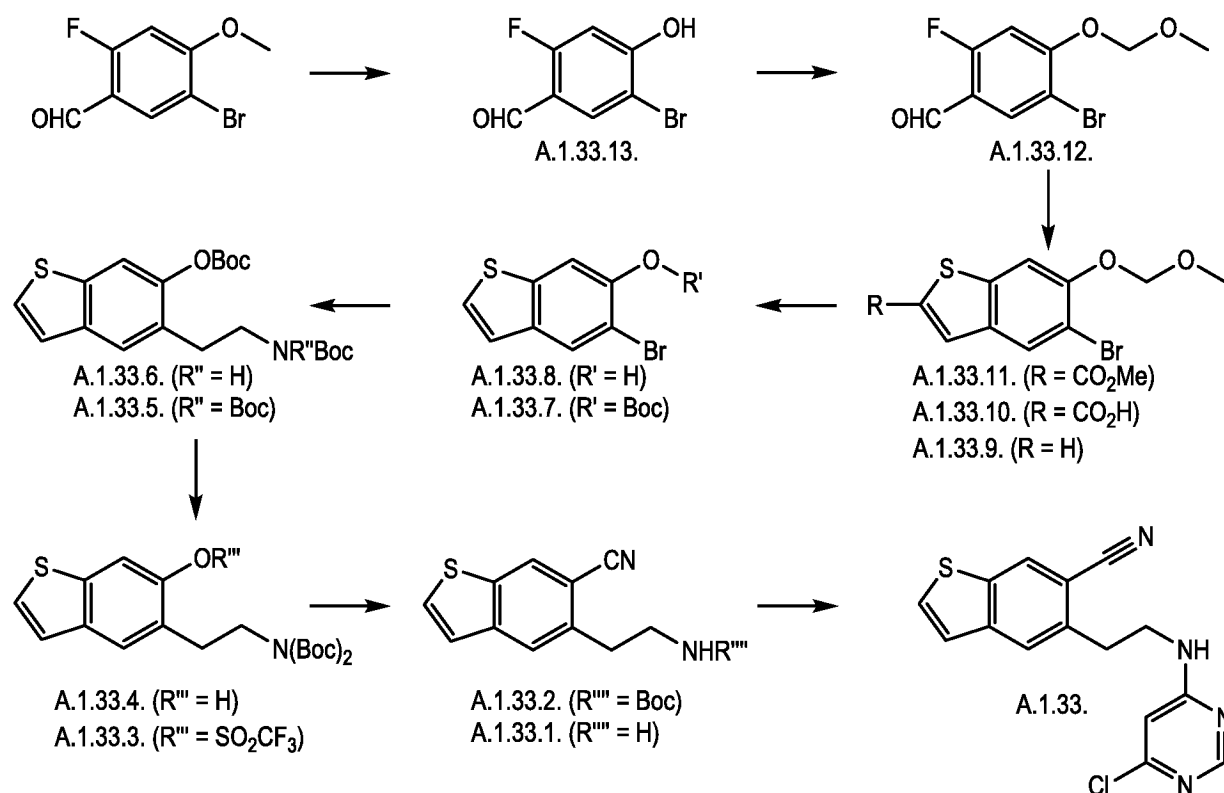
Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-6-этоксibenzo[b]тиофена в виде желтого масла (241 мг, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; без ионизации.

А.1.32.4. 5-Бромбензо[b]тиофен-6-ол

К охлажденному (-78°C) раствору 5-бром-6-метоксибензо[b]тиофена (710 мг, 2.92 ммоль; получение описано в А.1.31.3.) в безв. ДХМ (10 мл) по каплям добавляют раствор трибромида бора (1 М в ДХМ, 5.84 мл, 5.84 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем выливают на смесь лед-вода и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ 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 5-бромбензо[b]тиофен-6-ол в виде бледно-оранжевого твердого вещества (190 мг, 28%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.1.33. 5-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)бензо[b]тиофен-6-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)бензо[b]тиофен-6-карбонитрила. ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; [M+H]⁺ = 315.03.



A.1.33.1. Гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)бензо[b]тиофен-6-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-цианобензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 203.15$.

A.1.33.2. Трет-бутил (2-(6-цианобензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.14.2., используя промежуточное соединение A.1.33.3. ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 303.07$.

A.1.33.3. Получение промежуточного соединения A.1.33.3.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.13.3., используя промежуточное соединение A.1.33.4. ЖХ-МС В: $t_R = 1.26$ мин; без ионизации.

A.1.33.4. Получение промежуточного соединения A.1.33.4.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.13.4., используя промежуточное соединение A.1.33.5. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 394.16$.

A.1.33.5. Получение промежуточного соединения A.1.33.5.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для A.1.13.5., используя *трет*-бутил (2-(6-((*трет*-

бутоксикарбонил)окси)бензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.24$ мин; без ионизации.

А.1.33.6. Трет-бутил (2-(6-((трет-бутоксикарбонил)окси)бензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бромбензо[b]тиофен-6-ил *трет*-бутил карбонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.12$ мин; $[M+H]^+ = 394.17$.

А.1.33.7. 5-Бромбензо[b]тиофен-6-ил трет-бутил карбонат

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.13.7., используя 5-бромбензо[b]тиофен-6-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.33.8. 5-Бромбензо[b]тиофен-6-ол

15 Смесь 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофена (1.55 г, 5.67 ммоль) в MeOH (11 мл) и ДХМ (11 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (0.94 мл; 11.28 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение ночи. РМ затем концентрируют при пониженном давлении и остаток дополнительно сушат в высоком вакууме с получением 5-бромбензо[b]тиофен-6-ола в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.1.33.9. 5-Бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен

20 Смесь 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (2.30 г, 7.25 ммоль) и оксида меди(I) (259 мг, 1.81 ммоль) в ДМФА (36 мл) нагревают до 140°C в течение 15 ч. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et₂O. К фильтрату добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза
25 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 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен в виде
30 желтого масла (1.550 г, 78%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; без ионизации.

А.1.33.10. 5-Бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (2.380 г, 7.19 ммоль) в ТГФ (85 мл), MeOH (17 мл) и воде (17 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (516 мг, 21.60 ммоль). РМ перемешивают при КТ в

течение 3 ч. Органические растворители затем удаляют при пониженном давлении и водный слой подкисляют путем добавления 1 М водн. HCl. Полученную в результате суспензию фильтруют и отделенное твердое вещество затем промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (2.30 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

А.1.33.11. Метил 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.5., используя 5-бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегид и метил 2-меркаптоацетат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.1.33.12. 5-Бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегид

Охлажденный (0°C) раствор 5-бром-2-фтор-4-гидроксибензальдегида (1.90 г, 8.68 ммоль) в безв. ДМФА (40 мл) обрабатывают порциями гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 347 мг, 8.68 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. К полученной в результате охлажденной (0°C) смеси затем добавляют хлорметилметилловый эфир (1.32 мл, 17.40 ммоль) и перемешивание при КТ продолжают в течение ночи. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Органический слой последовательно промывают водой и соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегида в виде бледно-желтого твердого вещества (2.33 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.1.33.13. 5-Бром-2-фтор-4-гидроксибензальдегид

Смесь 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегида (3.311 г, 13.90 ммоль) и хлорида лития (2.385 г, 55.70 ммоль) в безв. ДМФА (60 мл) нагревают до 140°C в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, выливают на смесь лед-вода и затем подкисляют путем добавления 12 М водн. HCl. Полученный в результате раствор 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 = 7/3) дает 5-бром-2-фтор-4-гидроксибензальдегид в виде

бледно-желтого твердого вещества (1.90 г, 62%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.76$ мин; без ионизации.

А.1.34. N-(2-(Бензофуран-6-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензофуран-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 273.99$.

А.1.34.1. Гидрохлорид 2-(бензофуран-6-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензофуран-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.48$ мин; $[M+H]^+ = 162.14$.

А.1.34.2. Трет-бутил (2-(бензофуран-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 6-бромбензофуран. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.35. N-(2-(Бензофуран-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(бензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 273.96$.

А.1.35.1. 2-(Бензофуран-5-ил)этан-1-амин

К раствору бензофуран-5-карбальдегида (600 мг, 4.02 ммоль) в нитрометане (4 мл) последовательно добавляют 4Å молекулярные сита (47 мг), бутиламин (47 мкл, 0.47 ммоль) и уксусную кислоту (47 мкл, 0.82 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от смеси гептан/ДХМ = 4/1 до смеси гептан/ДХМ = 2/3) дает 5-(2-нитровинил)бензофуран в виде бледно-желтого твердого вещества (451 мг, 59%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

К охлажденному (0°C) раствору 5-(2-нитровинил)бензофурана (451 мг, 2.39 ммоль) в безв. ТГФ (19 мл) по каплям добавляют раствор алюмогидрида лития (2 М в ТГФ, 4.17 мл, 8.34 ммоль). Смесь затем перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Охлажденную (0°C) РМ последовательно обрабатывают водой (0.3 мл), 15% водн. NaOH (0.3 мл) и водой (1 мл). Полученную в результате гетерогенную смесь затем фильтруют и отделенное твердое вещество промывают с помощью Et₂O. Слои фильтрата разделяют и водный слой

экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои затем сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от ДХМ до смеси ДХМ/MeOH/25% водн. NH₄OH = 10/1/0.2) дает 2-(бензофуран-5-ил)этан-1-амин в виде бледно-желтого масла (182 мг, 47%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 162.09$.

А.1.36. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензофуран-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-метоксибензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 304.07$.

А.1.36.1. Гидрохлорид 2-(6-метоксибензофуран-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-метоксибензофуран-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 192.24$.

А.1.36.2. Трет-бутил (2-(6-метоксибензофуран-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-метоксибензофуран. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 292.16$.

А.1.36.3. 5-Бром-6-метоксибензофуран

К раствору 5-бром-2-гидрокси-4-метоксибензальдегида (5.00 г, 20.60 ммоль) в безв. ДМФА (40 мл) при КТ последовательно добавляют этил 2-бромацетат (2.44 мл, 21.56 ммоль), карбонат калия (2.98 г, 21.56 ммоль) и йодид калия (171 мг, 1.03 ммоль). РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 80 мин. РМ затем дают охладиться до КТ. Добавляют воду и полученный в результате осадок отфильтровывают и промывают водой. Полученное твердое вещество затем растворяют в EtOAc и этот раствор сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил 2-(4-бром-2-формил-5-метоксифенокси)ацетата в виде бесцветного твердого вещества (6.68 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 316.95$.

К раствору этил 2-(4-бром-2-формил-5-метоксифенокси)ацетата (6.68 г, 20.60 ммоль) в EtOH (27 мл) при КТ добавляют 1 М водн. NaOH (27.40 мл, 27.40 ммоль), и РМ нагревают до 50°C в атмосфере азота в течение 20 мин. РМ затем дают охладиться до КТ и обрабатывают 1 М водн. HCl (27.40 мл). EtOH удаляют при пониженном давлении и оставшуюся водную смесь два раза экстрагируют с

помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-бром-2-формил-5-метоксифенокси)уксусной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (6.01 г, 100%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.99$.

Смесь 2-(4-бром-2-формил-5-метоксифенокси)уксусной кислоты (1.50 г, 5.19 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (6.13 мл, 64.84 ммоль) при КТ обрабатывают ацетатом натрия (1.27 г, 15.48 ммоль) и затем нагревают в сосуде с обратным холодильником (150°C) в атмосфере азота в течение 15 ч. РМ дают охладиться до КТ, разбавляют толуолом (20 мл) и обрабатывают 1 М водн. NaOH (40 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, РМ разбавляют водой и два раза экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 9/1) дает 5-бром-6-метоксибензофуран в виде бесцветного масла (0.74 г, 63%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.37. 6-Хлор-N-(2-(6-фторбензофуран-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-фторбензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.07$.

А.1.37.1. Гидрохлорид 2-(6-фторбензофуран-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-фторбензофуран-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.51$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180.27$.

А.1.37.2. Трет-бутил (2-(6-фторбензофуран-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-фторбензофуран. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.37.3. 5-Бром-6-фторбензофуран

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.36.3., используя 5-бром-4-фтор-2-гидроксибензальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

А.1.38. 6-Хлор-N-(2-(5-метоксибензофуран-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5-метоксибензофуран-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 304.06$.

А.1.38.1. Гидрохлорид 2-(5-метоксибензофуран-6-ил)этан-1-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5-метоксибензофуран-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.53$ мин; $[M+H]^+ = 192.22$.

А.1.38.2. Трет-бутил (2-(5-метоксибензофуран-6-ил)этил)карбамат

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 6-бром-5-метоксибензофуран. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.38.3. 6-Бром-5-метоксибензофуран и 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоновая кислота

15 К раствору 4-бром-2-гидрокси-5-метоксибензальдегида (3.00 г, 12.60 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ последовательно добавляют этил 2-бромацетат (1.50 мл, 13.20 ммоль), карбонат калия (1.828 г, 13.20 ммоль) и йодид калия (105 мг, 0.63 ммоль). РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 30 мин. РМ затем дают охладиться до КТ. Добавляют воду и полученный в результате осадок отфильтровывают и промывают водой.

20 Полученное твердое вещество затем растворяют в EtOAc и этот раствор сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил 2-(5-бром-2-формил-4-метоксифеноксид)ацетата в виде бесцветного твердого вещества (4.027 г, 100%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 316.95$.

25 К раствору этил 2-(5-бром-2-формил-4-метоксифеноксид)ацетата (4.027 г, 12.60 ммоль) в EtOH (16 мл) при КТ добавляют 1 М водн. NaOH (16.5 мл, 16.5 ммоль), и РМ нагревают до 50°C в атмосфере азота в течение 30 мин. РМ затем дают охладиться до КТ и обрабатывают 1 М водн. HCl (16.5 мл). EtOH удаляют при пониженном давлении и оставшуюся водную смесь два раза экстрагируют с

30 помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(5-бром-2-формил-4-метоксифеноксид)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (3.447 г, 94%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 288.98$.

Смесь 2-(5-бром-2-формил-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (3.447 г, 11.90 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (14.1 мл, 149.0 ммоль) при КТ обрабатывают ацетатом натрия (2.935 г, 35.80 ммоль) и затем нагревают в сосуде с обратным холодильником (150°C) в атмосфере азота в течение 15 ч. РМ дают охладиться до КТ, разбавляют толуолом (50 мл) и обрабатывают 1 М водн. NaOH (100 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, РМ дополнительно разбавляют с помощью воды и EtOAc. Последующее фильтрование дает 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоновую кислоту в виде серого твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (2.09 г). ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; без ионизации. Слои фильтрата затем разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 9/1) дает 6-бром-5-метоксибензофуран в виде бесцветного твердого вещества (838 мг, 31%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.39. 6-Хлор-N-(2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 322.04$.

А.1.39.1. Гидрохлорид 2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 210.13$.

А.1.39.2. Трет-бутил (2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-2-фтор-5-метоксибензофуран. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 310.09$.

А.1.39.3. 6-Бром-2-фтор-5-метоксибензофуран

Тщательно перемешиваемую смесь 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоновой кислоты (1.60 г, 5.90 ммоль, получение описано в А.1.38.3.), бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана (3.30 г, 8.85 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1.438 г, 17.10 ммоль) в EtOAc (18 мл) и воде (18 мл) нагревают до 50°C в течение 3 ч. Затем выполняют еще одно добавление селектора (3.30 г, 8.85 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при 50°C в течение 2.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, разбавляют с помощью EtOAc и обрабатывают 1 М водн. NaOH. После фильтрования через целит и разделение слоев, органический слой промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 9/1) дает 6-бром-2-фтор-5-метоксибензофуран в виде желтого масла (240 мг, 17%). ЖХ-МС А: t_R = 0.91 мин; без ионизации.

А.1.40. 6-Хлор-N-(2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; [M+H]⁺ = 318.06.

А.1.40.1. Гидрохлорид 2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: t_R = 0.59 мин; [M+H]⁺ = 206.13.

А.1.40.2. Трет-бутил (2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-метокси-4-метилбензофуран. ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺ = 305.98.

А.1.40.3. 5-Бром-6-метокси-4-метилбензофуран

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.36.3., используя 3-бром-6-гидрокси-4-метокси-2-метилбензальдегид. ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.1.40.4. 3-Бром-6-гидрокси-4-метокси-2-метилбензальдегид

Раствор 2-гидрокси-4-метокси-6-метилбензальдегида (3.90 г, 23.50 ммоль) в безв. MeCN (75 мл) обрабатывают моногидратом *n*-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1.18 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Затем порциями добавляют N-бромсукцинимид (4.18 г, 23.50 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 15 ч. К РМ добавляют Et₂O и 10% водн. тиосульфат натрия и слои разделяют. Органический слой последовательно промывают 10% водн. тиосульфатом натрия и водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 9/1) дает 3-бром-6-гидрокси-4-метокси-2-метилбензальдегид в виде бесцветного твердого вещества (4.10 г, 71%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 245.07$.

А.1.40.5. 2-Гидрокси-4-метокси-6-метилбензальдегид

Раствор 2,4-дигидрокси-6-метилбензальдегида (4.01 г, 25.80 ммоль) в безв. ацетоне (180 мл) обрабатывают карбонатом калия (3.57 г, 25.80 ммоль) и йодметаном (24.2 мл, 387.0 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 15 ч. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водный слой дополнительно экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/EtOAc = 9/1) дает 2-гидрокси-4-метокси-6-метилбензальдегид в виде бесцветного твердого вещества (3.90 г, 91%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 167.03$.

А.1.41. N-(2-(1H-Индол-6-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1H-индол-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 273.09$.

А.1.41.1. 2-(1H-Индол-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1H-индол-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.46$ мин; $[M+H]^+ = 161.19$.

A.1.42. N-(2-(1H-Индол-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1H-индол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 273.05$.

5 **A.1.42.1. 2-(1H-Индол-5-ил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1H-индол-5-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.40$ мин; $[M+H]^+ = 161.46$.

A.1.43. 6-Хлор-N-(2-(1-метил-1H-индол-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1-метил-1H-индол-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 287.08$.

A.1.43.1. 2-(1-Метил-1H-индол-6-ил)этан-1-амин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1-метил-1H-индол-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.51$ мин; $[M+H]^+ = 175.35$.

A.1.44. 6-Хлор-N-(2-(1-метил-1H-индол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1-метил-1H-индол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 287.14$.

A.1.44.1. 2-(1-Метил-1H-индол-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1-метил-1H-индол-5-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.51$ мин; $[M+H]^+ = 175.36$.

25 **A.1.45. 6-Хлор-N-(2-(1-этил-1H-индол-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1-этил-1H-индол-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 301.10$.

A.1.45.1. 2-(1-Этил-1H-индол-6-ил)этан-1-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1-этил-1H-индол-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 189.27$.

А.1.46. 6-Хлор-N-(2-(1,3-диметил-1Н-индол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(1,3-диметил-1Н-индол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 301.08$.

А.1.46.1. 2-(1,3-Диметил-1Н-индол-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 1,3-диметил-1Н-индол-5-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 189.20$.

А.1.46.2. 1,3-Диметил-1Н-индол-5-карбальдегид

К охлажденному (-78°C) раствору 5-бром-1,3-диметил-1Н-индола (1.31 г, 5.85 ммоль) в безв. ТГФ (60 мл) добавляют раствор BuLi (2.5 М в гексанах, 2.45 мл, 6.12 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 4 мин. К ранее полученной смеси затем добавляют безв. ДМФА (641 мг, 8.77 ммоль) и перемешивание при -50°C продолжают в течение 20 мин. РМ обрабатывают насыщ. водн. NH_4Cl и дают нагреться до КТ. Затем добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. 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/ $\text{EtOAc} = 4/1$) дает 1,3-диметил-1Н-индол-5-карбальдегид в виде желтого масла (0.56 г, 55%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 174.27$.

А.1.46.3. 5-Бром-1,3-диметил-1Н-индол

К раствору 5-бром-3-метил-1Н-индола (2.00 г, 9.52 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) порциями добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 419 мг, 10.47 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 30 мин. К ранее полученной смеси затем по каплям добавляют йодметан (1.2 мл, 19.27 ммоль) и перемешивание при КТ продолжают в течение 1.5 ч. Охлажденную (0°C) РМ обрабатывают водой и дают нагреться до КТ. РМ затем три раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают водой, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) дает 5-бром-1,3-диметил-1Н-индол в виде бледно-желтого масла (1.86 г, 87%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 224.07$.

А.1.47. 6-хлор-N-(2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 305.01$.

А.1.47.1. Гидрохлорид 2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 193.21$.

А.1.47.2. Трет-бутил (2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-фтор-1-метил-1H-индол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 293.15$.

А.1.47.3. 5-Бром-6-фтор-1-метил-1H-индол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.46.3., используя 5-бром-6-фтор-1H-индол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 227.93$.

А.1.48. N-(2-(Бензо[d]тиазол-6-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 291.01$.

А.1.48.1. Гидрохлорид 2-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензо[d]тиазол-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.43$ мин; $[M+H]^+ = 179.24$.

А.1.48.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]тиазол-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 6-бромбензо[d]тиазол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 279.16$.

А.1.49. N-(2-(Бензо[d]тиазол-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 290.97$.

А.1.49.1. Гидрохлорид 2-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.44$ мин; $[M+H]^+ = 179.22$.

5 **А.1.49.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 5-бромбензо[d]тиазол. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 279.08$.

А.1.50. N-(2-(Бензо[d]оксазол-6-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 275.06$.

А.1.50.1. Гидрохлорид 2-(бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-амина

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензо[d]оксазол-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.39$ мин; $[M+H]^+ = 163.51$.

А.1.50.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]оксазол-6-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 6-бромбензо[d]оксазол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 263.19$.

А.1.51. N-(2-(Бензо[d]изотиазол-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(бензо[d]изотиазол-5-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 290.96$.

25 **А.1.51.1. Гидрохлорид 2-(бензо[d]изотиазол-5-ил)этан-1-амина**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(бензо[d]изотиазол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.46$ мин; $[M+H]^+ = 179.21$.

А.1.51.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]изотиазол-5-ил)этил)карбамат

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 5-бромбензо[d]изотиазол. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 279.08$.

А.1.52. 6-Хлор-N-(2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 318.03$.

А.1.52.1. Гидрохлорид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 206.16$.

А.1.52.2. Трет-бутил (2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-5-метокси-1-метил-1Н-индазол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 306.02$.

А.1.52.3. 6-Бром-5-метокси-1-метил-1Н-индазол

К раствору 6-бром-1-метил-1Н-индазол-5-ола (1.00 г, 4.27 ммоль) в безв. ДМФА (21 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (1.67 г, 5.13 ммоль) и йодметан (0.537 мл, 8.54 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 45 мин. Добавляют воду и ДХМ 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 с получением 6-бром-5-метокси-1-метил-1Н-индазола в виде розового твердого вещества (1.00 г, 98%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 241.04$.

А.1.53. 6-Хлор-N-(2-(5-фторхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5-фторхинолин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 303.02$.

А.1.53.1. Гидрохлорид 2-(5-фторхинолин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.35$ мин; $[M+H]^+ = 191.23$.

А.1.53.2. Трет-бутил (2-(5-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-5-фторхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 291.10$.

5 **А.1.54. 6-Хлор-N-(2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-фторхинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 303.02$.

А.1.54.1. Гидрохлорид 2-(7-фторхинолин-6-ил)этан-1-амина

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.28$ мин; $[M+H]^+ = 191.22$.

А.1.54.2. Трет-бутил (2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-фторхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 291.10$.

А.1.55. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 321.01$.

А.1.55.1. Гидрохлорид 2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этан-1-амина

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.43$ мин; $[M+H]^+ = 209.11$.

А.1.55.2. Трет-бутил (2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-5,7-дифторхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 309.08$.

30 **А.1.56. 6-Хлор-N-(2-(5,8-дифторхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5,8-дифторхинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 321.02$.

А.1.56.1. Гидрохлорид 2-(5,8-дифторхинолин-6-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5,8-дифторхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.45$ мин; $[M+H]^+ = 209.13$.

5 **А.1.56.2. Трет-бутил (2-(5,8-дифторхинолин-6-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-5,8-дифторхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 309.11$.

А.1.57. 6-Хлор-N-(2-(7-метилхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-метилхинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 299.04$.

А.1.57.1. Гидрохлорид 2-(7-метилхинолин-6-ил)этан-1-амина

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.26$ мин; $[M+H]^+ = 187.19$.

А.1.57.2. Трет-бутил (2-(7-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-метилхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 287.16$.

А.1.58. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-7-метилхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(4-хлор-7-метилхинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 332.99$.

А.1.58.1. Гидрохлорид 2-(4-хлор-7-метилхинолин-6-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(4-хлор-7-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.43$ мин; $[M+H]^+ = 221.04$.

30 **А.1.58.2. Трет-бутил (2-(4-хлор-7-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-4-хлор-7-метилхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 321.05$.

А.1.59. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-8-метилхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-хлор-8-метилхинолин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 333.01$.

А.1.59.1. Гидрохлорид 2-(7-хлор-8-метилхинолин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-хлор-8-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.44$ мин; $[M+H]^+ = 221.06$.

А.1.59.2. Трет-бутил (2-(7-хлор-8-метилхинолин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-хлор-8-метилхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 321.05$.

А.1.60. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-8-фторхинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-хлор-8-фторхинолин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 336.96$.

А.1.60.1. Гидрохлорид 2-(7-хлор-8-фторхинолин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-хлор-8-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 225.13$.

А.1.60.2. Трет-бутил (2-(7-хлор-8-фторхинолин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-хлор-8-фторхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 325.08$.

А.1.61. 6-Хлор-N-(2-(7-фторизохинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-фторизохинолин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 303.03$.

А.1.61.1. Гидрохлорид 2-(7-фторизохинолин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-фторизохинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.23$ мин; $[M+H]^+ = 191.22$.

А.1.61.2. Трет-бутил (2-(7-фторизохинолин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-фторизохинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 291.15$.

5 **А.1.62. 6-Хлор-N-(2-(6-фторизохинолин-7-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-фторизохинолин-7-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 303.04$.

А.1.62.1. Гидрохлорид 2-(6-фторизохинолин-7-ил)этан-1-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-фторизохинолин-7-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.21$ мин; $[M+H]^+ = 191.18$.

А.1.62.2. Трет-бутил (2-(6-фторизохинолин-7-ил)этил)карбамат

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бром-6-фторизохинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 291.12$.

А.1.63. 6-Хлор-N-(2-(8-метилхинолин-7-ил)этил)пиримидин-4-амин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(8-метилхинолин-7-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 299.08$.

А.1.63.1. Гидрохлорид 2-(8-метилхинолин-7-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(8-метилхинолин-7-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.28$ мин; $[M+H]^+ = 187.27$.

25 **А.1.63.2. Трет-бутил (2-(8-метилхинолин-7-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бром-8-метилхинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 287.17$.

30 **А.1.64. 6-Хлор-N-(2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 353.95$.

А.1.64.1. 2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 242.02$.

5 А.1.64.2. 4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегид

К охлажденному (0°C) раствору 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофурана (1.482 г, 7.48 ммоль) в безв. ДХМ (15 мл) по каплям добавляют хлорид олова(IV) (1.75 мл, 15.00 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 15 мин. Затем добавляют дихлорметилметилловый эфир (0.828 мл, 8.97 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 3 ч. Это формилирование приводит к образованию целевого 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегида и изомерного 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-3-карбальдегида. Полученную в результате РМ затем выливают на смесь лед-вода (50 мл) и добавляют 1 М водн. HCl (20 мл).
 15 Слои разделяют и водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от смеси гептан/ДХМ = 7/3 до смеси гептан/ДХМ = 3/7) дает 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегид в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-
 20 МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 227.06$.

А.1.64.3. 4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран

К раствору 2,3-дифтор-6-гидрокси-5-метоксибензальдегида (5.35 г, 28.40 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ последовательно добавляют этил 2-бромпропаноат (3.69 мл, 28.40 ммоль), карбонат калия (4.127 г, 29.90 ммоль) и йодид калия (236 мг, 1.42 ммоль). РМ нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем дают охладиться до КТ. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил 2-(3,4-дифтор-2-формил-6-метоксифенокси)пропаноата в виде желтого твердого вещества (5.66 г, 69%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 289.13$.

К раствору этил 2-(3,4-дифтор-2-формил-6-метоксифенокси)пропаноата (5.66 г, 17.30 ммоль) в MeOH (90 мл) и воде (23 мл) при КТ добавляют 1 М водн. NaOH (19.0 мл, 19.0 ммоль), и РМ нагревают до 50°C в атмосфере азота в

течение 3 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и обрабатывают 1 М водн. HCl (19.0 мл). MeOH удаляют при пониженном давлении и оставшуюся водную смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3,4-дифтор-2-формил-6-метоксифеноксипропановой кислоты в виде желтого твердого вещества (6.05 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 261.12$.

Смесь 2-(3,4-дифтор-2-формил-6-метоксифеноксипропановой кислоты (6.05 г, 17.30 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (19.80 мл, 209.00 ммоль) при КТ обрабатывают ацетатом натрия (4.12 г, 50.20 ммоль) и затем нагревают в сосуде с обратным холодильником (150°C) в атмосфере азота в течение 16 ч. РМ дают охладиться до КТ, разбавляют толуолом (35 мл) и обрабатывают 1 М водн. NaOH (60 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, РМ разбавляют водой и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывают водой и соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 8/2) дает 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран в виде бесцветного масла (1.482 г, 43%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.64.4. 2,3-Дифтор-6-гидрокси-5-метоксибензальдегид

К охлажденному (-78°C) раствору 2,3-дифтор-5,6-диметоксибензальдегида (4.72 г, 21.70 ммоль) в безв. ДХМ (50 мл) по каплям добавляют раствор трихлорида бора (1 М в ДХМ, 23.90 мл, 23.90 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 ч. РМ затем охлаждают до 0°C, обрабатывают по каплям водой (40 мл), и дополнительно перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. Добавляют воду и ДХМ и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2,3-дифтор-6-гидрокси-5-метоксибензальдегида в виде желтого твердого вещества (4.38 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; без ионизации.

А.1.64.5. 2,3-Дифтор-5,6-диметоксибензальдегид

К охлажденному (-78°C) раствору 1,2-дифтор-4,5-диметоксибензола (4.00 г, 23.00 ммоль) в безв. ТГФ (80 мл) добавляют раствор BuLi (2.5 М в гексанах,

10.10 мл, 25.25 ммоль), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К ранее полученной смеси затем добавляют безв. ДМФА (2.67 мл, 34.50 ммоль) и перемешивание при -78°C продолжают в течение 1 ч. РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и дают нагреться до КТ. Затем добавляют воду (50 мл) и EtOAc (100 мл) и слои разделяют. Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью EtOAc (100 мл) и объединенные органические слои промывают водой, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2,3-дифтор-5,6-диметоксибензальдегида в виде желтого твердого вещества (4.72 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203.08$.

А.1.65. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.07$.

А.1.65.1. 2-(4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240.12$.

А.1.65.2. 4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-карбальдегид

К охлажденному (0°C) раствору 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофена (3.75 г, 19.10 ммоль) в безв. ДХМ (45 мл) по каплям добавляют хлорид олова(IV) (4.47 мл, 38.20 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 15 мин. Затем добавляют дихлорметилметиловый эфир (2.12 мл, 22.90 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Это формилирование приводит к образованию целевого 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-карбальдегида и изомерного 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-3-карбальдегида (соотношение 1:1). Полученную в результате РМ затем выливают на смесь лед-вода (200 мл) и добавляют 1 М водн. HCl (50 мл). Слои разделяют и водн. слой 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 смеси гептан/ДХМ = 4/1 до смеси гептан/ДХМ = 3/7) дает 4-

фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-карбальдегид в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 225.11$.

А.1.65.3. 4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен

К раствору 5-фтор-2-метоксибензолтиола (4.77 г, 30.20 ммоль) в безв. ацетоне (50 мл) последовательно добавляют карбонат калия (5.472 г, 39.20 ммоль) и 2,3-дихлорпроп-1-ен (2.84 мл, 30.20 ммоль). РМ нагревают в сосуде с обратным холодильником (60°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Добавляют EtOAc (100 мл) и воду (100 мл) и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (2-хлораллил)(5-фтор-2-метоксифенил)сульфана в виде бледно-желтого масла (8.00 г, количественный). ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

Раствор полученного выше сырого (2-хлораллил)(5-фтор-2-метоксифенил)сульфана (8.00 г, 30.20 ммоль) в N,N-диэтиланилине (90 мл) нагревают до 185°C в атмосфере азота в течение 48 ч. Полученной в результате РМ затем дают охладиться до КТ, разбавляют с помощью EtOAc (300 мл) и промывают 1 М водн. HCl (4 x 150 мл). Органический слой затем сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от смеси гептан/EtOAc = 19/1 до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен в виде желтого масла (3.75 г, 63%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

А.1.66. 6-Хлор-N-(2-(хроман-7-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(хроман-7-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 290.01$.

А.1.66.1. Гидрохлорид 2-(хроман-7-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(хроман-7-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 178.31$.

А.1.66.2. Трет-бутил (2-(хроман-7-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бромхроман. ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

5 **А.1.67. 6-Хлор-N-(2-(8-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(8-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ =$
10 336.13.

А.1.67.1. 2-(8-Метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 8-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ =$
15 223.97.

А.1.68. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС С: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 292.11$.
20

А.1.68.1. 2-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС С: $t_R = 0.35$ мин; $[M+H]^+ = 180.29$.
25

А.1.69. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ =$
30 321.97.

А.1.69.1. 2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 210.32$.

А.1.70. 6-Хлор-N-(2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 336.10$.

А.1.70.1. 2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 7-этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 223.94$.

А.1.70.2. 7-Этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид

Раствор 7-гидрокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (730 мг, 4.05 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ обрабатывают карбонатом цезия (1.584 г, 4.86 ммоль) и йодэтаном (0.358 мл, 4.46 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 ч. Добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои затем два раза промывают водой, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ $EtOAc = 4/1$) дает 7-этокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид в виде желтого твердого вещества (800 мг, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 209.19$.

А.1.70.3. 7-Гидрокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид

Суспензию хлорида алюминия (2.372 г, 17.60 ммоль) в безв. ДХМ (25 мл) при КТ обрабатывают раствором 7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (1.000 г, 4.89 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляют 1 М водн. HCl и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои затем сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и

концентрируют при пониженном давлении с получением 7-гидрокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида в виде бежевого твердого вещества (730 мг, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 181.25$.

А.1.71. 6-Хлор-N-(2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 305.95$.

А.1.71.1. 2-(7-Метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 194.22$.

А.1.72. 6-Хлор-N-(2-(7-(метилтио)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(7-(метилтио)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 337.97$.

А.1.72.1. 2-(7-(Метилтио)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 7-(метилтио)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 226.01$.

А.1.73. 6-Хлор-N-(2-(8-хлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(8-хлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 326.04$.

A.1.73.1. 2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 8-хлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.51$ мин; $[M+H]^+ = 214.13$.

A.1.74. 6-Хлор-N-(2-(8-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(8-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 306.00$.

A.1.74.1. 2-(8-Метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 8-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 194.27$.

A.1.74.2. 8-Метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид

Смесь 8-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (2.00 г, 7.82 ммоль) и CS_2CO_3 (7.718 г, 23.50 ммоль) в ДМФА (18 мл) дегазируют азотом. Затем добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (903 мг, 0.78 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1.021 г, 8.13 ммоль), и смесь снова дегазируют азотом. РМ затем нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, и разбавляют с помощью Et_2O и воды. Слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 8-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид в виде бесцветного масла (1.120 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 179.25$.

A.1.75. 6-Хлор-N-(2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(8-фтор-2,3-

дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 310.10$.

А.1.75.1. Гидрохлорид 2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 198.13$.

10 **А.1.75.2. Трет-бутил (2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бром-5-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.75.3. 7-Бром-5-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин

15 К раствору 5-бром-3-фторбензол-1,2-диола (500 мг, 2.29 ммоль) в безв. ДМФА (7 мл) при КТ добавляют карбонат калия (634 мг, 4.59 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0.242 мл, 2.75 ммоль), и РМ нагревают до 100°C в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ, добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои
20 промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 7-бром-5-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина в виде бесцветного твердого вещества (323 мг, 61%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; без ионизации.

25 **А.1.76. 7-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонитрил**

Трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(7-циано-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат (900 мг, 2.16 ммоль) обрабатывают 4 М HCl в диоксане (10 мл, 40.00 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 5 ч. РМ затем концентрируют при пониженном давлении и
30 остаток распределяют между ДХМ и насыщ. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 7-(2-((6-хлорпиримидин-4-

ил)амино)этил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (630 мг, 92%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 317.08$.

А.1.76.1. Трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(7-циано-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

5 Охлажденный (15°C) раствор *трет*-бутил (2-(7-циано-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (690 мг, 2.27 ммоль) в безв. диоксане (22 мл) обрабатывают порциями гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 363 мг, 9.07 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. К полученной в результате охлажденной
10 (15°C) смеси затем добавляют 4,6-дихлорпиримидин (844 мг, 5.67 ммоль) и нагревание при 90°C продолжают в течение 6 ч. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Органический слой 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 *трет*-бутил (6-
15 хлорпиримидин-4-ил)(2-(7-циано-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества (900 мг, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.15$ мин; $[M+H]^+ = 417.04$.

А.1.76.2. Трет-бутил (2-(7-циано-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонитрил. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 305.11$.

А.1.76.3. 7-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонитрил

25 Тщательно перемешиваемую суспензию 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (1.00 г, 4.11 ммоль) и азида натрия (401 мг, 6.17 ммоль) в безв. MeCN (10 мл) при КТ обрабатывают раствором трифторметансульфоновой кислоты (1.11 мл, 12.30 ммоль) в безв. MeCN (5 мл). РМ дополнительно перемешивают при КТ в атмосфере азота в
30 течение 0.5 ч. Затем добавляют воду и смесь фильтруют. Собранное твердое вещество промывают водой и затем растворяют в EtOAc. Органический слой сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонитрила в виде

бледно-желтого твердого вещества (920 мг, 93%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.77. 6-Хлор-N-(2-(хроман-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(хроман-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 289.90$.

А.1.77.1. Гидрохлорид 2-(хроман-6-ил)этан-1-амина

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(хроман-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 178.26$.

А.1.77.2. Трет-бутил (2-(хроман-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бромхроман. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 278.16$.

15 **А.1.78. 6-Хлор-N-(2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 318.06$.

20 **А.1.78.1. 2-(3-Метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этан-1-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 206.18$.

25 **А.1.79. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 319.09$.

30 **А.1.79.1. Гидрохлорид 2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этан-1-амина**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-метокси-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.32$ мин; $[M+H]^+ = 207.42$.

А.1.79.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 307.15$.

А.1.80. N-(2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-6-хлорпиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 278.19$.

А.1.80.1. 2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя бензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.43$ мин; $[M+H]^+ = 166.13$.

А.1.81. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(6-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 308.15$.

А.1.81.1. 2-(6-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 6-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 196.29$.

А.1.82. 6-Хлор-N-(2-(6-(дифторметокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя 2-(6-(дифторметокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 343.95$.

А.1.82.1. 2-(6-(Дифторметокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.4.1., используя 6-(дифторметокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегид. ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 232.04$.

5 **А.1.83. 6-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.76., используя *трет*-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(6-цианобензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 303.02$.

10

А.1.83.1. Трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(6-цианобензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.76.1., используя *трет*-бутил (2-(6-цианобензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 403.02$.

15

А.1.83.2. Трет-бутил (2-(6-цианобензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.2.2., используя 6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонитрил. ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 291.08$.

20

А.1.84. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 291.98$.

25

А.1.84.1. Гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 180.12$.

30

А.1.84.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофен.

5 ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 280.14$.

А.1.85. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 274.03$.

А.1.85.1. Гидрохлорид 2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя трет-бутил (2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.45$ мин; без ионизации.

А.1.85.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 262.13$.

А.1.86. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 276.28$.

А.1.86.1. Гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя трет-бутил (2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.45$ мин; $[M+H]^+ = 164.07$.

А.1.86.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-2,3-дигидробензофуран. ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 264.10$.

А.1.87. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 276.06$.

А.1.87.1. Гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.46$ мин; $[M+H]^+ = 164.08$.

А.1.87.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-2,3-дигидробензофуран. ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

А.1.88. 6-Хлор-N-(2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 276.01$.

А.1.88.1. Гидрохлорид 2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.41$ мин; $[M+H]^+ = 164.08$.

А.1.88.2. Трет-бутил (2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-1,3-дигидроизобензофуран. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.89. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 347.99$.

А.1.89.1. Гидрохлорид 2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 236.00$.

А.1.89.2. Трет-бутил (2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

А.1.90. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 324.97$.

А.1.90.1. Гидрохлорид 2-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.45$ мин; $[M+H]^+ = 213.12$.

А.1.90.2. Трет-бутил (2-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 7-бром-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 313.05$.

А.1.91. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 323.04$.

А.1.91.1. Гидрохлорид 2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин; $[M+H]^+ = 211.15$.

А.1.91.2. *трет*-Бутил (2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 311.16$.

А.1.91.3. 6-Бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин

К охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 194 мг, 4.84 ммоль) в безв. ДМФА (15 мл) добавляют раствор 6-бром-7-фтор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина (1.00 г, 3.72 ммоль) в безв. ДМФА (10 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин, и затем добавляют йодметан (0.937 мл, 14.90 ммоль). РМ перемешивают при 0°C в течение 15 мин, и затем при КТ в течение ночи. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O и объединенные органические слои промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) дает 6-бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин в виде желтого масла (311 мг, 34%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.92. 6-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 6-(2-аминоэтил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она. ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 346.94$.

А.1.92.1. Гидрохлорид 6-(2-аминоэтил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-метокси-1-метил-2-

оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.47$ мин; $[M+H]^+ = 235.11$.

А.1.92.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат

5 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-метокси-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он. ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 335.10$.

А.1.93. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этан-1-амина.

А.1.93.1. Гидрохлорид 2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этан-1-амина

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 209.26$.

А.1.93.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)этил)карбамат

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 309.19$.

А.1.93.3. 6-Бром-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.91.3., используя 6-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

А.1.94. 6-Хлор-N-(2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 304.11$.

А.1.94.1. Гидрохлорид 2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 192.18$.

5 **А.1.94.2. Трет-бутил (2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 5-бром-6-метилбензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.94.3. 5-Бром-6-метилбензо[b]тиофен

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.3., используя 5-бром-6-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.1.94.4. 5-Бром-6-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.4., используя метил 5-бром-6-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.1.94.5. Метил 5-бром-6-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.5., используя 5-бром-2-фтор-4-метилбензальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.95. 6-Хлор-N-(2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина. ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 304.11$.

А.1.95.1. Гидрохлорид 2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 192.29$.

30 **А.1.95.2. Трет-бутил (2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 4-метилбензо[b]тиофен-5-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.95.3. 4-Метилбензо[b]тиофен-5-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.20.3., используя 4-метилбензо[b]тиофен-5-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

5 **А.1.95.4. 4-Метилбензо[b]тиофен-5-ол**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 5-(метоксиметокси)-4-метилбензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 0.82$ мин; без ионизации.

А.1.95.5. 5-(Метоксиметокси)-4-метилбензо[b]тиофен

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.5., используя 4-бром-5-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 209.19$.

А.1.95.6. 4-Бром-5-(метоксиметокси)бензо[b]тиофен

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 4-бромбензо[b]тиофен-5-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; без ионизации.

А.1.95.7. 4-Бромбензо[b]тиофен-5-ол

Охлажденный (0°C) раствор бензо[b]тиофен-5-ола (3.00 г, 19.40 ммоль) и диизопропиламина (0.272 мл, 1.94 ммоль) в безв. ДХМ (60 мл) обрабатывают по каплям раствором N-бромсукцинимид (3.621 г, 20.30 ммоль) в безв. ДХМ (135 мл). РМ дополнительно перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Добавляют воду и слои разделяют. Органический слой затем последовательно промывают насыщ. водн. $NaHCO_3$ и соевым 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 4-бромбензо[b]тиофен-5-ол в виде оранжевого твердого вещества (3.13 г, 71%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.1.96. 6-Хлор-N-(2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 320.13$.

А.1.96.1. Гидрохлорид 2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(5-

метоксибензо[b]тиофен-6-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 208.15$.

А.1.96.2. Трет-бутил (2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 6-бром-5-метоксибензо[b]тиофен. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 308.20$.

А.1.96.3. 6-Бром-5-метоксибензо[b]тиофен

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.3., используя 6-бром-5-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту. ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

А.1.96.4. 6-Бром-5-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.4., используя метил 6-бром-5-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.96.5. Метил 6-бром-5-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.31.5., используя 4-бром-2-фтор-5-метоксибензальдегид. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; без ионизации.

А.1.97. 6-Хлор-N-(2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.12$ мин; $[M+H]^+ = 346.19$.

А.1.97.1. Гидрохлорид 2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)этан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя трет-бутил (2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 234.26$.

А.1.97.2. Трет-бутил (2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-этокси-1-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; $[M+H]^+ = 334.23$.

А.1.97.3. 3-Этокси-1-фторнафталин-2-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.3.3., используя 3-этокси-1-фторнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; без ионизации.

5 **А.1.97.4. 3-Этокси-1-фторнафталин-2-ол**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 3-этокси-1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.97.5. 3-Этокси-1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталин

10 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.20.5., используя 1-бром-3-этокси-2-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 251.23$.

А.1.97.6. 1-Бром-3-этокси-2-(метоксиметокси)нафталин

15 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.21.5., используя 2-этокси-3-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; без ионизации. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8.02-8.05 (m, 1 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 7.49-7.51 (m, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 4.21 (q, J = 6.9 Гц, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 1.44 (t, J = 6.9 Гц, 3 H).

А.1.97.7. 2-Этокси-3-(метоксиметокси)нафталин

20 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.6., используя 2-гидрокси-3-этоксинафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 233.37$

А.1.98. 6-Хлор-N-(2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амин

25 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1., используя гидрохлорид 2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 342.31$.

А.1.98.1. Гидрохлорид 2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.1., используя *трет*-бутил (2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат. ЖХ-МС В: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 230.42$.

А.1.98.2. Трет-бутил (2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)этил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.1.2., используя 3-этокси-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат. ЖХ-МС В: $t_R = 1.14$ мин; $[M+H]^+ = 330.31$.

А.1.98.3. 3-Этокси-1-метилнафталин-2-ил трифторметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.3.3., используя 3-этокси-1-метилнафталин-2-ол. ЖХ-МС В: $t_R = 1.16$ мин; $[M+H]^+ = 335.07$.

А.1.98.4. 3-Этокси-1-метилнафталин-2-ол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.19.4., используя 3-этокси-1-метил-2-(метоксиметокси)нафталин. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 202.3$.

А.1.98.5. 3-Этокси-1-метил-2-(метоксиметокси)нафталин

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной выше для А.1.20.5., используя 1-бром-3-этокси-2-(метоксиметокси)нафталин (А.1.97.6.). ЖХ-МС В: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 247.34$.

А.1.99. 6-Хлор-N-(2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина (3.970 г, 17.10 ммоль) в 2-пропанол (170 мл) при КТ добавляют ТЕА (8.35 мл, 60.00 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (3.063 г, 20.60 ммоль). Смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1.5 ч и затем выполняют еще одно добавление 4,6-дихлорпиримидина (2.547 г, 17.10 ммоль). РМ дополнительно нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 4 ч и дают охладиться до КТ. Растворитель частично удаляют при пониженном давлении, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои затем промывают солевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от смеси гептан/ $EtOAc = 7/3$ до $EtOAc$) дает 6-хлор-N-(2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (4.96 г, 94%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 308.12$.

А.1.99.1. Гидрохлорид 2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина

К раствору *трет*-бутил (2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (12.090 г, 40.00 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (100.0 мл, 400.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ затем концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина в виде бесцветного твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (5.030 г, 54%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 196.19$.

А.1.99.2. Трет-бутил (2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-7-фторбензо[b]тиофена (10.222 г, 44.20 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (12.861 г, 48.70 ммоль) и карбоната цезия (43.237 г, 133.00 ммоль) в толуоле (120 мл) и воде (40 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (497 мг, 2.21 ммоль) и RuPhos (2.173 г, 4.42 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь 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 *трет*-бутил (2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде светло-желтого твердого вещества (12.09 г, 93%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.1.99.3. 5-Бром-7-фторбензо[b]тиофен

Смесь сырой 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (19.350 г, 64.50 ммоль) и оксида меди(I) (5.033 г, 35.20 ммоль) в ДМФА (200 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et_2O . К фильтрату 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 = 4/1) дает 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен в виде бесцветного твердого вещества (11.985 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; без ионизации.

А.1.99.4. 5-Бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь сырого метил 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (24.140 г, 64.50 ммоль) в ТГФ (180 мл), MeOH (23 мл) и воде (58 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (5.998 г, 250.00 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырой 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (19.350 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.99.5. Метил 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) смеси 5-бром-2,3-дифторбензальдегида (15.000 г, 64.50 ммоль) и карбоната калия (13.640 г, 96.70 ммоль) в ДМФА (150 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (7.28 мл, 77.40 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ затем обрабатывают водой и перемешивают при КТ в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырого метил 5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (24.140 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.100. 6-Хлор-N-(2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (468 мг, 1.81 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.88 мл, 6.34 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (324 мг, 2.17 ммоль). Смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. 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 = 1/1) дает 6-хлор-N-(2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 324.05$.

А.1.100.1. Гидрохлорид 2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина

К раствору *трет*-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (568 мг, 1.77 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (4.5 мл, 18.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ затем концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина в виде бесцветного твердого вещества (468 мг, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 212.10$.

А.1.100.2. Трет-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофена (672 мг, 2.52 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (734 мг, 2.78 ммоль) и карбоната цезия (2.468 г, 7.57 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (7 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (28.4 мг, 0.12 ммоль) и RuPhos (124 мг, 0.25 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь 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 = 4/1) дает *трет*-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества (568 мг, 72%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

А.1.100.3. 5-Бром-7-хлорбензо[b]тиофен

Смесь 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (1.004 г, 3.41 ммоль) и оксида меди(I) (1.903 г, 13.30 ммоль) в ДМФА (17 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et₂O. К фильтрату 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 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен в виде бесцветного твердого вещества (672 мг, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.100.4. 5-Бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (1.137 г, 3.61 ммоль) в ТГФ (30 мл), MeOH (4 мл) и воде (10 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (259 мг, 10.80 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества (1.003 г, 95%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

А.1.100.5. Метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) смеси 5-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (1.000 г, 4.13 ммоль) и карбоната калия (873 мг, 6.19 ммоль) в ДМФА (10 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (0.466 мл, 4.95 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч и затем при 60°C в течение 1 ч. РМ обрабатывают водой и перемешивают при КТ в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (1.137 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.11$ мин; без ионизации.

А.1.101. 6-Хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина (1.985 г, 8.72 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) при КТ добавляют ТЕА (4.25 мл, 30.50 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (1.558 г, 10.50 ммоль). Смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. 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 = 1/1) дает 6-хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (2.379 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 304.15$.

А.1.101.1. Гидрохлорид 2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (2.882 г, 9.89 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (25.0 мл, 100.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ затем охлаждают на ледяной бане в течение 15 мин и полученное твердое вещество отфильтровывают и дополнительно сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества (1.985 г, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 192.30$.

А.1.101.2. Трет-бутил (2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-7-метилбензо[b]тиофена (2.360 г, 9.91 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (2.882 г, 10.90 ммоль) и карбоната цезия (9.689 г, 29.70 ммоль) в толуоле (24 мл) и воде (12 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (111 мг, 0.49 ммоль) и RuPhos (487 мг, 0.99 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь 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 *трет*-бутил (2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества (2.882 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.101.3. 5-Бром-7-метилбензо[b]тиофен

Смесь 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (3.440 г, 12.70 ммоль) и оксида меди(I) (1.812 г, 12.70 ммоль) в ДМФА (40 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et_2O . К фильтрату 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 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен в виде прозрачного масла (2.361 г, 82%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.1.101.4. 5-Бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (4.000 г, 13.50 ммоль) в ТГФ (60 мл), MeOH (8 мл) и воде (20 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (1.002 г, 41.80 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырой 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (3.442 г, 94%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.1.101.5. Метил 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) суспензии 5-бром-2-фтор-3-метилбензальдегида (3.000 г, 13.50 ммоль) и карбоната калия (2.865 г, 20.30 ммоль) в ДМФА (25 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (1.53 мл, 16.30 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и затем при 60°C в течение 3 ч. РМ обрабатывают водой и перемешивают при КТ в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырого метил 5-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (4.000 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.102. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (0.986 г, 3.77 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.84 мл, 13.20 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.673 г, 4.52 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. 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 = 1/1) дает 6-хлор-N-(2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде не совсем

белого твердого вещества (1.141 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 337.98$.

А.1.102.1. Гидрохлорид 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

5 К раствору *трет*-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (1.398 г, 4.28 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (11.0 мл, 44.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РМ затем концентрируют досуха при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин в виде
10 светло-желтого твердого вещества (0.986 г, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 226.21$.

А.1.102.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофена (1.413 г, 5.41 ммоль), (2-
15 ((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.573 г, 5.95 ммоль) и карбоната цезия (5.289 г, 16.20 ммоль) в толуоле (24 мл) и воде (12 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (60.8 мг, 0.27 ммоль) и RuPhos (266 мг, 0.54 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют
20 воду и смесь 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 = 7/3) дает *трет*-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде светло-желтого
25 твердого вещества (1.398 г, 79%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 326.19$.

А.1.102.3. 5-Бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен

Смесь сырой 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (4.082 г, 12.70 ммоль) и оксида меди(I) (1.915 г, 13.40 ммоль) в ДМФА (40 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают
30 охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et₂O. К фильтрату 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 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен в виде желтого твердого вещества (1.413 г, 42%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.1.102.4. 5-Бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилата (4.066 г, 12.70 ммоль) в ТГФ (60 мл), MeOH (8 мл) и воде (20 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (0.915 г, 38.20 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную суспензию фильтруют и отделенное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырой 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (4.082 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; без ионизации.

А.1.102.5. Метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) суспензии 5-бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегида (3.635 г, 13.70 ммоль) и карбоната калия (2.904 г, 20.60 ммоль) в ДМФА (30 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (1.55 мл, 16.50 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, и затем нагревают до 60°C в течение 1.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду, и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение 15 мин. После фильтрования, полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (4.066 г, 93%). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; без ионизации.

А.1.102.6. 5-Бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегид

К раствору 5-бром-2,3-дифтор-4-гидроксибензальдегида (4.700 г, 19.10 ммоль) в безв. ДМФА (50 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (7.475 г, 22.90 ммоль) и йодметан (2.40 мл, 38.20 ммоль), и полученную в результате смесь 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 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 5-бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегид в виде не совсем белого твердого вещества (3.635 г, 76%). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; без ионизации.

5 **А.1.102.7. 5-Бром-2,3-дифтор-4-гидроксибензальдегид**

Охлажденный (0°C) раствор 2,3-дифтор-4-гидроксибензальдегида (4.600 г, 27.90 ммоль) и диизопропиламина (0.391 мл, 2.79 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают по каплям раствором N-бромсукцинимид (5.220 г, 29.30 ммоль) в безв. ДХМ (130 мл). Полученную в результате смесь дополнительно
10 перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и слои разделяют. Водный слой два раза 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 (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 5-бром-2,3-дифтор-
15 4-гидроксибензальдегид в виде бежевого твердого вещества (4.575 г, 69%). ЖХ-МС В: t_R = 0.77 мин; без ионизации.

А.1.103. 6-Хлор-N-(2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин
20 (0.537 г, 1.94 ммоль) в 2-пропаноле (15 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.947 мл, 6.80 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.347 г, 2.33 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой
25 два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои затем промывают соевым 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 6-хлор-N-(2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде светло-желтого твердого вещества (0.574 г, 91%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.03$.

30 **А.1.103.1. Гидрохлорид 2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин**

К раствору *трет*-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (943 мг, 2.57 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (6.5 мл, 26.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ затем охлаждают на
ледяной бане в течение 15 мин и полученное твердое вещество

отфильтровывают и дополнительно сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амина в виде светло-оранжевого твердого вещества (537 мг, 84%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 212.16$.

5 **А.1.103.2. Трет-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат**

Смесь 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофена (1.275 г, 3.78 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (0.957 г, 3.81 ммоль) и карбоната цезия (3.690 г, 11.30 ммоль) в толуоле (24 мл) и воде (12 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (42.4 мг, 0.18 ммоль) и RuPhos (185 мг, 0.37 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь 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 *трет*-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде светло-желтого твердого вещества (0.943 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

15 **А.1.103.3. 5-Бром-3-хлорбензо[b]тиофен**

Смесь 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (1.529 г, 3.89 ммоль) и оксида меди(I) (0.278 г, 1.95 ммоль) в ДМФА (35 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et_2O . К фильтрату 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 = 4/1) дает 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен в виде бесцветного твердого вещества (1.275 г, 96%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; без ионизации.

30 **А.1.103.4. 5-Бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота**

Раствор метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (1.604 г, 4.56 ммоль) в ТГФ (44 мл), MeOH (5 мл) и воде (15 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (0.334 г, 13.70 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М

водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением сырой 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (1.529 г, 82%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.1.103.5. Метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К раствору метил 3-амино-5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (4.000 г, 13.30 ммоль) в безв. MeCN (70 мл) добавляют хлорид меди(II) (1.841 г, 13.30 ммоль), и смесь нагревают до 45°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляют раствор *трет*-бутилнитрита (1.74 мл, 14.60 ммоль) в безв. MeCN (2 мл), и полученную в результате смесь нагревают при 45°C в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют ДХМ, твердые вещества удаляют путем фильтрования и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/1) дает метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (1.604 г, 40%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.104. 6-Хлор-N-(2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (1.109 г, 4.79 ммоль) в 2-пропаноле (24 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.67 мл, 12.00 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.856 г, 5.74 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1 ч. РМ затем дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 6-хлор-N-(2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (1.269 г, 86%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 308.13$.

А.1.104.1. Гидрохлорид 2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (1.620 г, 5.48 ммоль) в ДХМ (27 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (8.2 мл, 32.8 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ затем фильтруют с

получением гидрохлорида 2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (1.109 г, 87%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 196.07$.

А.1.104.2. Трет-бутил (2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

5 Смесь 4-фторбензо[b]тиофен-5-ил трифторметансульфоната (2.160 г, 7.19 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.987 г, 7.91 ммоль) и карбоната цезия (7.032 г, 21.60 ммоль) в толуоле (34 мл) и воде (8.5 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (80.8 мг, 0.36 ммоль) и RuPhos (353 мг, 0.71 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические
10 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 *трет*-бутил (2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде желтого масла (1.620 г, 76%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; без ионизации.

А.1.104.3. 4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил трифторметансульфонат

Раствор 4-фторбензо[b]тиофен-5-ола (1.230 г, 7.31 ммоль) и ТЕА (2.65 мл, 19.00 ммоль) в безв. ДХМ (38 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (3.167 г, 8.78 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ затем концентрируют досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 4-фторбензо[b]тиофен-5-ил трифторметансульфонат в виде желтого твердого вещества (2.160 г, 98%). ЖХ-
20 МС В: $t_R = 1.10$ мин; без ионизации.

А.1.104.4. 4-Фторбензо[b]тиофен-5-ол

Смесь 4-фтор-5-(метоксиметокси)бензо[b]тиофена (2.050 г, 9.84 ммоль) в MeOH (22 мл) и ДХМ (22 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (1.64 мл; 19.68 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение
30 ночи. Добавляют воду и ДХМ 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 гептан/EtOAc =

3/2) дает 4-фторбензо[*b*]тиофен-5-ол в виде оранжевого масла (1.230 г, 74%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.77$ мин; без ионизации.

А.1.104.5. 4-Фтор-5-(метоксиметокси)бензо[*b*]тиофен

К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-5-(метоксиметокси)бензо[*b*]тиофена (2.730 г, 9.99 ммоль; получение описано в А.1.95.6.) в безв. Et_2O (100 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 6.20 мл, 9.92 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 10 мин. К ранее полученной смеси по каплям добавляют раствор *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (3.249 г, 9.99 ммоль) в безв. ТГФ (100 мл) и перемешивание продолжают при -78°C в атмосфере азота в течение 25 мин. Охлажденную (0°C) РМ затем обрабатывают по каплям водой и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два 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 4-фтор-5-(метоксиметокси)бензо[*b*]тиофен в виде желтого масла (1.906 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.1.105. 6-Хлор-*N*-(2-(7-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)этан-1-амина (0.448 г, 1.97 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.685 мл, 4.92 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.352 г, 2.36 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 4 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. 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 EtOAc) дает 6-хлор-*N*-(2-(7-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.302 г, 51%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.02$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.21$.

А.1.105.1. Гидрохлорид 2-(7-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)этан-1-амина

К раствору *трет*-бутил (2-(7-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)этил)карбамата (0.362 г, 1.24 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (1.86 мл,

7.44 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ затем концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (0.254 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R =$
 5 0.59 мин; $[M+H]^+ = 192.19$.

А.1.105.2. Трет-бутил (2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этил)карбамат

Смесь 6-бром-7-метилбензо[b]тиофена (0.338 г, 1.49 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (0.411 г, 1.64 ммоль) и карбоната цезия (1.456 г, 4.47 ммоль) в толуоле (8 мл) и воде (2 мл) дегазируют
 10 три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (16.7 мг, 0.074 ммоль) и RuPhos (73.2 мг, 0.14 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем промывают соевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и
 15 концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает *трет*-бутил (2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)этил)карбамат в виде желтого масла (0.362 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; без ионизации.

А.1.105.3. 6-Бром-7-метилбензо[b]тиофен

Смесь 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (0.492 г, 1.81 ммоль) и оксида меди(I) (64.9 мг, 0.45 ммоль) в ДМФА (9 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с
 20 помощью Et_2O . К фильтрату добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 9/1) дает 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен в виде желтого
 25 масла (0.338 г, 82%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.1.105.4. 6-Бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (0.538 г, 1.83 ммоль) в ТГФ (15 мл), MeOH (1.5 мл) и воде (5 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (0.131 г, 5.49 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 45 мин. Охлажденную (0°C) РМ затем

подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (0.492 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; без ионизации.

А.1.105.5. Метил 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К охлажденной (0°C) смеси 4-бром-2-фтор-3-метилбензальдегида (1.638 г, 7.40 ммоль) и карбоната калия (1.565 г, 11.10 ммоль) в ДМФА (20 мл) по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (0.835 мл, 8.88 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водный слой два 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 = 4/1) дает метил 6-бром-7-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (0.538 г, 26%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.08$ мин; без ионизации.

А.1.105.6. 4-Бром-2-фтор-3-метилбензальдегид

К охлажденной (0°C) суспензии хлорхромата пиридиния (2.509 г, 11.60 ммоль) в безв. ДХМ (30 мл) добавляют раствор (4-бром-2-фтор-3-метилфенил)метанола (1.700 г, 7.76 ммоль) в безв. ДХМ (25 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 15 мин, и затем при КТ в течение 4 ч. РМ фильтруют через целит, промывая с помощью ДХМ, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (ДХМ) дает 4-бром-2-фтор-3-метилбензальдегид в виде бесцветного твердого вещества (1.638 г, 97%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; без ионизации.

А.1.105.7. (4-Бром-2-фтор-3-метилфенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-фтор-3-метилбензоата (2.000 г, 7.85 ммоль) в безв. толуоле (55 мл) по каплям добавляют раствор гидроксида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 23.6 мл, 23.6 ммоль). Полученную в результате смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 45 мин, и затем при 0°C в течение 30 мин. Охлажденную РМ

последовательно обрабатывают водой (22 мл) и 2.8 н. водн. NaOH (0.5 мл) и перемешивание продолжают при КТ в течение 1 ч. Добавляют EtOAc и воду, слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (4-бром-2-фтор-3-метилфенил)метанола в виде бесцветного твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (1.700 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

A.1.106.**6-Хлор-N-(2-(7-(дифторметокси)-2,3-****дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

К раствору гидрохлорида 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (1.000 г, 3.55 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) при КТ добавляют TEA (1.24 мл, 8.88 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.635 г, 4.26 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (95°C) в атмосфере азота в течение 2.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 6-хлор-N-(2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (1.290 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 358.07$.

A.1.106.1.**Гидрохлорид****2-(7-(дифторметокси)-2,3-****дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин**

К раствору *трет*-бутил 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (1.970 г, 5.70 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (8.55 мл, 34.20 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме (1.480 г, 92%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 246.10$.

А.1.106.2. Трет-бутил (2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

Смесь 6-бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (1.900 г, 6.76 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.867 г, 7.44 ммоль) и карбоната цезия (6.608 г, 20.30 ммоль) в толуоле (45 мл) и воде (15 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (76 мг, 0.33 ммоль) и RuPhos (332 мг, 0.67 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь два 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 = 1/1) дает *трет*-бутил (2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде бледно-желтого твердого вещества (1.970 г, 84%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.1.106.3. 6-Бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин

К охлажденному (0°C) раствору 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (1.850 г, 8.01 ммоль) в MeCN (45 мл) и воде (45 мл) добавляют гидроксид калия (8.986 г, 160.00 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. Полученную в результате смесь охлаждают до -30°C, обрабатывают диэтил (бромдифторметил)фосфонатом (2.9 мл, 16.00 ммоль) в виде одной порции и перемешивают при КТ в течение 75 мин. РМ разбавляют с помощью Et₂O, слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои последовательно промывают 1 М водн. NaOH, водой и солевым раствором и затем сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/7) дает 6-бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде бесцветного твердого вещества (1.900 г, 84%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; без ионизации.

А.1.106.4. 7-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол

К раствору 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (5.000 г, 31.20 ммоль) в безв. ДМФА (50 мл) при КТ порциями добавляют N-бромсукцинимид (5.557 г, 31.22 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2 ч. Выполняют еще одно добавление N-бромсукцинимида (1.111 г, 6.24 ммоль), и полученную в результате смесь дополнительно перемешивают при КТ в

атмосфере азота в течение 30 мин. РМ обрабатывают водой и три раза экстрагируют с помощью Et₂O/EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и 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 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол в виде красного масла (4.120 г, 57%). ЖХ-МС В: t_R = 0.75 мин; без ионизации.

А.1.107. 6-Хлор-N-(2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору 2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (0.770 г, 2.14 ммоль) в 2-пропаноле (21 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.745 мл, 5.35 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.383 г, 2.57 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 6-хлор-N-(2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бледно-желтого масла (0.723 г, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 1.29 мин; [M+H]⁺ = 472.21.

А.1.107.1. 2-(7-((Триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (0.870 г, 1.89 ммоль) в MeOH (9.5 мл) добавляют хлортриметилсилан (1.21 мл, 9.46 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 4.5 ч. РМ осторожно обрабатывают водн. насыщ. NaHCO₃ и полученную в результате смесь три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин в виде оранжевого масла (0.679 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; [M+H]⁺ = 360.20.

А.1.107.2. Трет-бутил (2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

К раствору *трет*-бутил (2-(7-йод-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (1.340 г, 3.31 ммоль) в ТЕА (22 мл) последовательно добавляют йодид меди(I) (88 мг, 0.46 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (117 мг, 0.16 ммоль), и полученную в результате смесь дегазируют азотом. Затем добавляют (триизопропилсилил)ацетилен (1.48 мл, 6.61 ммоль), и смесь нагревают до 50°C в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ фильтруют через целит и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 4/1) дает *трет*-бутил (2-(7-((триизопропилсилил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде желтого масла (1.060 г, 70%). ЖХ-МС В: t_R = 1.30 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.28$.

А.1.107.3. Трет-бутил (2-(7-йод-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

Раствор *трет*-бутил (2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (0.950 г, 3.40 ммоль) в MeCN (9 мл) и воде (9 мл) обрабатывают N-йодсукцинимидом (3.222 г, 13.60 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ обрабатывают водн. насыщ. тиосульфатом натрия и три 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 = 3/7) дает *трет*-бутил (2-(7-йод-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде не совсем белого твердого вещества (1.340 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406.05$.

А.1.107.4. Трет-бутил (2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

Смесь 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (1.081 г, 4.87 ммоль), 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этилтрифторбората калия (1.417 г, 5.36 ммоль) и карбоната цезия (4.764 г, 14.60 ммоль) в толуоле (33 мл) и воде (11 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (54.8 мг, 0.244 ммоль) и RuPhos (239 мг, 0.48 ммоль), и смесь нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три

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 = 1/1) дает *трет*-бутил (2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде бледно-желтого твердого вещества (1.230 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.108. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (0.300 г, 1.16 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.40 мл, 2.89 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.206 г, 1.39 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (95°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ затем дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. 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 EtOAc) дает 6-хлор-N-(2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.343 г, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 336.14$.

А.1.108.1. Гидрохлорид 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (1.520 г, 4.70 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (7.0 мл, 28.0 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирают в ДХМ. Твердое вещество отфильтровывают, промывают с помощью ДХМ и сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.625 г, 51%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 224.26$.

А.1.108.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

Смесь 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната (1.600 г, 4.87 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.417 г, 5.36 ммоль) и карбоната цезия (4.764 г, 14.60 ммоль) в толуоле (33 мл) и воде (11 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (54.8 мг, 0.24 ммоль) и RuPhos (239 мг, 0.48 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc. 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 *трет*-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде бесцветного твердого вещества (1.520 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 324.22.

А.1.108.3. 7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфонат

Раствор 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (1.140 г, 5.81 ммоль) и ТЕА (2.11 мл, 15.10 ммоль) в безв. ДХМ (54 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (2.516 г, 6.97 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ концентрируют досуха при пониженном давлении и затем очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) с получением 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната в виде бесцветного масла (1.600 г, 84%). ЖХ-МС В: t_R = 1.07 мин; без ионизации.

А.1.108.4. 7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол

Смесь 7-метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (1.423 г, 5.92 ммоль) в MeOH (13 мл) и ДХМ (13 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (1.0 мл; 12.0 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют воду и ДХМ и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с

помощью ФХ (от гептана до EtOAc) дает 7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол в виде бесцветного твердого вещества (1.140 г, 98%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.74$ мин; без ионизации.

А.1.108.5. 7-Метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-

5 дигидробензо[b][1,4]диоксин

Смесь 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0.909 г, 2.98 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.941 г, 8.94 ммоль) в ДМФА (13 мл) дегазируют азотом. Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (344 мг, 0.29 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (393 мг, 3.10 ммоль), и смесь снова дегазируют азотом. Полученную в результате смесь затем нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и разбавляют с помощью Et_2O и воды. Слои разделяют и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при 15 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 7-метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде бесцветного масла (0.599 г, 84%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.16$.

А.1.108.6. 5-Бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-

20 дигидробензо[b][1,4]диоксин

Охлажденный (0°C) раствор 5-бром-7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (2.516 г, 9.64 ммоль) в безв. ДМФА (24 мл) обрабатывают порциями гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 501 мг, 12.50 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 25 15 мин. Охлажденную (0°C) смесь обрабатывают хлорметилметиловым эфиром (1.46 мл, 19.30 ммоль) и затем перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Органический слой два раза промывают водой, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при 30 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде бесцветного масла (2.360 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.108.7. 5-Бром-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол

Охлажденный (0°C) раствор 7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ола (2.790 г, 15.30 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) обрабатывают раствором *N*-бромсукцинимид (2.998 г, 16.80 ммоль) в безв. ДХМ (80 мл), и смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 5 мин. Добавляют воду и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ 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 5-бром-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол в виде бледно-оранжевого твердого вещества (2.353 г, 59%). ЖХ-МС В: *t_R* = 0.75 мин; без ионизации.

А.1.108.8. 7-Метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол

К охлажденному (0°C) раствору 7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегида (5.000 г, 25.70 ммоль) в безв. ДХМ (100 мл) добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (11.541 г, 51.50 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ фильтруют через целит, промывая с помощью ДХМ, и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют MeOH и 4 н. водн. NaOH (56 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. MeOH удаляют при пониженном давлении и остаток разбавляют водн. насыщ. NH₄Cl и 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 EtOAc) дает 7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол в виде желтого масла (3.030 г, 65%). ЖХ-МС В: *t_R* = 0.61 мин; без ионизации.

А.1.109.**6-Хлор-N-(2-(5-фтор-7-метокси-2,3-****дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

К раствору гидрохлорида 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (0.120 г, 0.44 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.158 мл, 1.14 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (81.4 мг, 0.54 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 3 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза 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 (от гептана до EtOAc) дает 6-

- 5 ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.124 г, 81%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 340.13$.

A.1.109.1. Гидрохлорид 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амина

- 10 К раствору *трет*-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (0.145 г, 0.44 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (0.665 мл, 2.66 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ концентрируют досуха при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-
- 15 дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амина в виде бесцветного твердого вещества (0.120 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 228.23$.

A.1.109.2. Трет-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

- 20 Смесь 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната (0.173 г, 0.52 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (0.152 г, 0.57 ммоль) и карбоната цезия (0.510 г, 1.56 ммоль) в толуоле (3.5 мл) и воде (1.2 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (6 мг, 0.026 ммоль) и RuPhos (25.6 мг, 0.052 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в
- 25 течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым 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 *трет*-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-
- 30 дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде бледно-желтого твердого вещества (0.145 г, 85%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.98$ мин; без ионизации.

А.1.109.3. 5-Фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфонат

Раствор 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ола (0.121 г, 0.60 ммоль) и ТЕА (0.219 мл, 1.57 ммоль) в безв. ДХМ (10 мл) при КТ обрабатывают порциями 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0.262 г, 0.72 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ концентрируют досуха при пониженном давлении и затем очищают с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/*EtOAc* = 1/1) с получением 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната в виде бесцветного масла (0.173 г, 86%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.1.109.4. 5-Фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол

Смесь 5-фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина (0.257 г, 1.05 ммоль) в *MeOH* (2.5 мл) и ДХМ (2.5 мл) обрабатывают 12 М водн. *HCl* (0.176 мл; 2.11 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют воду и ДХМ и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ 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* = 3/2) дает 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ол в виде бесцветного твердого вещества (0.121 г, 57%). ЖХ-МС В: t_R = 0.66 мин; без ионизации.

А.1.109.5. 5-Фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин

К охлажденному (-78°C) раствору 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина (0.498 г, 1.82 ммоль) в безв. *Et₂O* (18 мл) по каплям добавляют раствор *BuLi* (1.6 М в гексанах, 1.14 мл, 1.82 ммоль), и смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 10 мин. Затем по каплям добавляют раствор *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0.592 г, 1.82 ммоль) в безв. ТГФ (18 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при -78°C в течение 25 мин. РМ обрабатывают по каплям водой и дают нагреться до КТ. Добавляют *EtOAc* и слои разделяют. Водный слой два 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 ΦX (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 5-фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде бледно-желтого масла (0.257 г, 58%). ЖХ-МС В: t_R = 0.84 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.25$.

А.1.110. 6-Хлор-N-(2-(7-(трифторметил)бензо[б]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-5-ил)этан-1-амина (0.965 г, 3.43 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.67 мл, 12.00 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.612 г, 4.11 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза 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 (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 1/1) дает 6-хлор-N-(2-(7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (1.019 г, 83%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.07$.

А.1.110.1. Гидрохлорид 2-(7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-5-ил)этан-1-амина

К раствору *трет*-бутил (2-(7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-5-ил)этил)карбамата (1.686 г, 4.86 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (12.2 мл, 48.8 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РМ затем охлаждают на ледяной бане в течение 15 мин и полученное твердое вещество отфильтровывают и дополнительно сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-5-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.965 г, 71%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 246.20$.

А.1.110.2. Трет-бутил (2-(7-(трифторметил)бензо[б]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофена (1.690 г, 5.51 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (1.601 г, 6.06 ммоль) и карбоната цезия (5.383 г, 16.50 ммоль) в толуоле (24 мл) и воде (12 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (62 мг, 0.27 ммоль) и RuPhos (0.271 г, 0.55 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере

азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и смесь 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
 5 до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает *трет*-бутил (2-(7-
 (трифторметил)бензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде светло-желтого
 твердого вещества (1.686 г, 89%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.110.3. 5-Бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен

Смесь 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты
 10 (2.658 г, 8.12 ммоль) и оксида меди(I) (1.162 г, 8.12 ммоль) в ДМФА (30 мл)
 нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до
 КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с
 помощью Et_2O . К фильтрату добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный
 слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои
 15 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 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен в
 виде прозрачного масла (1.690 г, 74%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

А.1.110.4. 5-Бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата
 (2.930 г, 8.64 ммоль) в ТГФ (45 мл), MeOH (6 мл) и воде (15 мл) обрабатывают
 порциями гидроксида лития (0.621 г, 25.90 ммоль). Полученную в результате
 смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем
 25 подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители
 удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию
 фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком
 вакууме с получением 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоновой
 кислоты в виде бесцветного твердого вещества (2.658 г, 95%). ЖХ-МС В: $t_R =$
 30 0.98 мин; без ионизации.

А.1.110.5. Метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2- карбоксилат

К охлажденной (0°C) смеси 5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида
 (3.000 г, 10.80 ммоль) и карбоната калия (2.295 г, 16.30 ммоль) в ДМФА (25 мл)

по каплям добавляют метил 2-меркаптоацетат (1.23 мл, 13.00 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и затем при 60°C в течение 1.5 ч. РМ обрабатывают водой и перемешивают при КТ в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое
 5 вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (2.930 г, 80%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; без ионизации.

A.1.111. 6-Хлор-N-(2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (0.548 г, 2.05 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.00 мл, 7.18 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.367 г, 2.46 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой
 15 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/ $EtOAc = 1/1$) дает 6-хлор-N-(2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.649 г, 92%).
 20 ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 341.99$.

A.1.111.1. Гидрохлорид 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамата (0.690 г, 2.08 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (5.2 мл, 20.8 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого
 25 вещества (0.548 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 230.13$.

A.1.111.2. Трет-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат

Смесь 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофена (1.928 г, 7.26 ммоль), 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (2.111 г, 7.99 ммоль) и карбоната цезия (7.097 г, 21.80 ммоль) в толуоле (45 мл) и воде (15 мл) дегазируют три раза азотом. Затем добавляют ацетат палладия(II) (82 мг, 0.36

ммоль) и RuPhos (0.357 г, 0.72 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают 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 = 9/1) дает *трет*-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества (0.690 г, 29%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; без ионизации.

А.1.111.3. 5-Бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен

Смесь 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (3.632 г, 11.70 ммоль) и оксида меди(І) (0.839 г, 5.87 ммоль) в ДМФА (70 мл) нагревают до 140°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и фильтруют через целит для удаления солей меди, которые промывают с помощью Et₂O. К фильтрату 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 = 9/1) дает 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен в виде бесцветного твердого вещества (2.228 г, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; без ионизации.

А.1.111.4. 5-Бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота

Смесь метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (3.813 г, 11.80 ммоль) в ТГФ (44 мл), MeOH (5 мл) и воде (15 мл) обрабатывают порциями гидроксида лития (0.864 г, 35.40 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Охлажденную (0°C) РМ затем подкисляют путем добавления 2 М водн. HCl и органические растворители удаляют при пониженном давлении. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (3.632 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.93 мин; без ионизации.

А.1.111.5. Метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилат

К раствору метил 3-амино-5-бром-7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (5.291 г, 17.40 ммоль) в безв. MeCN (60 мл) добавляют хлорид меди(ІІ) (2.411 г,

17.40 ммоль), и смесь нагревают до 45°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляют раствор *трет*-бутилнитрита (2.27 мл, 19.10 ммоль) в безв. MeCN (15 мл), и полученную в результате смесь нагревают при 45°C в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ дают охладиться до КТ и концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют ДХМ, твердые вещества удаляют путем фильтрации и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (3.671 г, 65%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; без ионизации.

10 **А.1.111.6. Метил 3-амино-5-бром-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат**

К охлажденной (0°C) смеси 5-бром-2,3-дифторбензонитрила (4.010 г, 17.70 ммоль) и карбоната калия (4.930 г, 35.30 ммоль) в ДМФА (40 мл) по каплям добавляют раствор метил 2-меркаптоацетата (1.66 мл, 17.70 ммоль) в ДМФА (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. РМ обрабатывают водой и перемешивают при КТ в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию фильтруют и полученное твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме с получением метил 3-амино-5-бром-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (5.489 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 304.01$.

20 **А.1.112. 6-Хлор-N-(2-(5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин**

К раствору 2-(5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амина (1.774 г, 7.17 ммоль) в 2-пропаноле (25 мл) при КТ добавляют ТЕА (1.57 мл, 11.20 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.574 г, 3.86 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 1.5 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои разделяют. Водн. слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ 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 6-хлор-N-(2-(5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (1.080 г, 49%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 305.94$.

А.1.112.1. 2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

К раствору 5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегида (1.387 г, 7.72 ммоль) в нитрометане (15 мл) последовательно добавляют 4Å молекулярные сита (180 мг), бутиламин (0.091 мл, 0.91 ммоль) и уксусную кислоту (0.090 мл, 1.58 ммоль), и полученную в результате смесь нагревают до 90°C в атмосфере азота в течение 30 мин. РМ фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением сырого (Е)-5-метил-6-(2-нитровинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина в виде оранжевого твердого вещества (1.978 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

К охлажденному (0°C) раствору сырого (Е)-5-метил-6-(2-нитровинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина (1.978 г, 7.72 ммоль) в безв. ТГФ (15 мл) по каплям добавляют раствор алюмогидрида лития (2 М в ТГФ, 12.5 мл, 25.0 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (70°C) в атмосфере азота в течение 15 мин. Охлажденную (0°C) РМ последовательно обрабатывают водой, 15% водн. NaOH и водой и дополнительно перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате гетерогенную смесь фильтруют и отделенные твердые вещества промывают с помощью Et₂O. Слои фильтрата разделяют и водный слой экстрагируют с помощью Et₂O. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 2-(5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин в виде янтарного масла (1.774 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.51$ мин; $[M+H]^+ = 194.28$.

А.1.112.2. 5-Метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегид

К охлажденной (0°C) суспензии хлорхромата пиридиния (3.051 г, 14.20 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют раствор (5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)метанола (1.723 г, 9.44 ммоль) в ДХМ (25 мл). Полученную в результате суспензию дополнительно перемешивают в атмосфере азота при 0°C в течение 15 мин и затем при КТ в течение 1 ч. РМ фильтруют через целит и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегид в виде не совсем белого твердого вещества (1.387 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 179.32$.

A.1.112.3. (5-Метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилата (2.054 г, 9.78 ммоль) в безв. толуоле (55 мл) по каплям добавляют раствор гидрида диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 29.6 мл, 29.6 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин и затем дают нагреться до 0°C . Перемешивание при 0°C продолжают в течение 45 мин и охлажденную РМ последовательно обрабатывают водой (22 мл) и 2.8 н. водн. NaOH (0.5 мл). Смеси дают нагреться до КТ и дополнительно перемешивают в течение 1 ч. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, 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 с получением (5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метанола в виде бесцветного масла (1.723 г, 97%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.65$ мин; без ионизации.

A.1.112.4. Метил 5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилат

К раствору 5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоновой кислоты (2.000 г, 9.78 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (6.376 г, 19.60 ммоль) и йодметан (1.23 мл, 19.60 ммоль), и смесь 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 = 1/1) дает метил 5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (2.054 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.20$.

A.1.113. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин

К раствору гидрохлорида 2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (0.206 г, 0.88 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.43 мл, 3.09 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0.158 г, 1.06 ммоль), и смесь нагревают в сосуде с обратным холодильником (90°C) в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют ДХМ и воду, и слои

разделяют. Водн. 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 EtOAc) дает 6-хлор-N-(2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиримидин-4-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.224 г, 82%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.18$.

А.1.113.1. Гидрохлорид 2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин

К раствору *трет*-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамата (0.321 г, 1.08 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (1.62 мл, 6.48 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РМ концентрируют досуха при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин в виде бесцветного твердого вещества (0.206 г, 82%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.48$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.20$.

А.1.113.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат

Смесь 7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната (0.358 г, 1.18 ммоль), (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (0.327 г, 1.30 ммоль) и карбоната цезия (1.157 г, 3.55 ммоль) в толуоле (9 мл) и воде (3 мл) дегазируют три раза азотом. Добавляют ацетат палладия(II) (13 мг, 0.059 ммоль) и RuPhos (58 мг, 0.118 ммоль), и смесь нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три 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 = 3/7) дает *трет*-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)карбамат в виде бледно-желтого масла (0.321 г, 91%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

А.1.113.3. 7-Фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфонат

Раствор 7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (0.242 г, 1.42 ммоль) и TEA (0.516 мл, 3.70 ммоль) в безв. ДХМ (15 мл) при КТ обрабатывают

порциями 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-
 ((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0.617 г, 1.71 ммоль), и смесь
 перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. РМ концентрируют
 досуха при пониженном давлении и затем очищают с помощью ФХ (от гептана
 5 до смеси гептан/EtOAc = 7/3) с получением 7-фтор-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил трифторметансульфоната в виде бесцветного
 масла (0.357 г, 83%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.01$ мин; без ионизации.

А.1.113.4. 7-Фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол

Смесь 6-фтор-7-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0.524
 10 г, 2.45 ммоль) в MeOH (5 мл) и ДХМ (5 мл) обрабатывают 12 М водн. HCl (0.407
 мл; 4.88 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в
 течение ночи. Добавляют воду и ДХМ и слои разделяют. Водный слой два раза
 экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывают
 соевым раствором, сушат над безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при
 15 пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси
 гептан/EtOAc = 3/2) дает 7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол в виде
 бесцветного твердого вещества (0.325 г, 78%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.63$ мин; без
 ионизации.

А.1.113.5. 6-Фтор-7-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин

К охлажденному ($-78^\circ C$) раствору 6-бром-7-(метоксиметокси)-2,3-
 20 дигидробензо[b][1,4]диоксина (0.500 г, 1.82 ммоль) в безв. ТГФ (15 мл) по
 каплям добавляют раствор BuLi (1.6 М в гексанах, 1.14 мл, 1.82 ммоль), и смесь
 дополнительно перемешивают при $-78^\circ C$ в атмосфере азота в течение 1 мин.
 Затем по каплям добавляют раствор N-фтор-N-
 25 (фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0.650 г, 2.00 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл),
 и полученную в результате смесь перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 10 мин. РМ
 обрабатывают по каплям водой и дают нагреться до КТ. Добавляют EtOAc и
 слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и
 объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над
 30 безв. $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с
 помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 3/7) дает 6-фтор-7-
 (метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде желтого масла (0.229
 г, 59%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 215.12$.

А.1.113.6. 6-Бром-7-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин

Охлажденный (0°C) раствор 7-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ола (6.260 г, 27.10 ммоль, получение описано в А.1.106.4.) в безв. ДМФА (72 мл) обрабатывают порциями гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1.300 г, 32.50 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 15 мин. Охлажденную (0°C) смесь обрабатывают хлорметилметиловым эфиром (4.12 мл, 54.20 ммоль) и перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 1.5 ч. Добавляют воду и Et₂O и слои разделяют. Органический слой два раза промывают водой, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 1/1) дает 6-бром-7-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин в виде бесцветного масла (7.140 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; [M+H]⁺ = 275.01.

А.2. Синтез производных бороновой кислоты формулы (А4)**А.2.1. 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 Pd(dppf)Cl₂ (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 MgSO₄, 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; [M+H]⁺ = 323.16.

А.2.1.1. 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 Et₂O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et₂O 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.

5 **А.2.1.2. 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

10 солевым раствором, сушат над безв. MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260.70$.

15 **А.2.1.3. 2-(4-Бром-2-(метилтио)фенил)ацетонитрил**

Раствор (5-бром-2-(хлорметил)фенил)(метил)сульфана (2.45 г, 9.74 ммоль) 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

20 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 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-

25 бром-2-(метилтио)фенил)ацетонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества (1.76 г, 75%). ЖХ-МС В: t_R = 0.95 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.81$.

А.2.1.4. (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)

30 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 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.2.1.5. (4-Бром-2-(метилтио)фенил)метанол

К охлажденному (-78°C) раствору метил 4-бром-2-(метилтио)бензоата (2.87 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. MgSO_4 , 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: $t_{\text{R}} = 0.83$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 232.99$.

А.2.1.6. 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 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 с получением метил 4-бром-2-(метилтио)бензоата в виде бледно-оранжевого твердого вещества (2.87 г, 90%). ЖХ-МС В: $t_{\text{R}} = 0.96$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 261.06$.

А.2.2. Метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2-карбоксилат

К раствору метил 6-бромбензофуран-2-карбоксилата (528 мг, 1.97 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) (505 мг, 1.97 ммоль), ацетат калия (773 мг, 7.87 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (160 мг, 0.21 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 17 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью Et_2O . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (286 мг, 48%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.19$.

А.2.3. Метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2-карбоксилат

К раствору метил 5-бромбензофуран-2-карбоксилата (510 мг, 1.96 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) (503 мг, 1.96 ммоль), ацетат калия (769 мг, 7.84 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (159 мг, 0.21 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 17 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью Et_2O . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2-карбоксилат в виде бледно-желтого масла (298 мг, 50%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.16$.

А.2.4. Этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-карбоксилат

К раствору этил 6-бромбензофуран-3-карбоксилата (430 мг, 1.60 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) (410 мг, 1.60 ммоль), ацетат калия (627 мг, 6.39 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (130 мг, 0.17 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 17 ч. РМ затем дают охладиться до КТ и фильтруют через набивку целита, промывая с помощью Et_2O . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (238 мг, 47%). ЖХ-МС В: t_R = 1.12 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.23$.

А.2.5. Метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-3-карбоксилат

К раствору метил 6-бром-1Н-индол-3-карбоксилата (500 мг, 1.97 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) (505 мг, 1.97 ммоль), ацетат калия (773 мг, 7.87 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (160 мг, 0.21 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 17 ч. 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 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-3-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (186 мг, 31%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; [M+H]⁺ = 302.25.

А.2.6. Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат

К раствору этил 2-(4-бромфенил)акрилата (500 мг, 1.86 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) (478 мг, 1.86 ммоль), ацетат калия (731 мг, 7.45 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 0.20 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 16 ч. 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 (гептан/EtOAc = 7/3) дает этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат в виде бесцветного масла (128 мг, 23%). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; [M+H]⁺ = 303.21.

А.2.7. Этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат

К раствору этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)пропаноата (359 мг, 1.19 ммоль) в безв. ДМФА (5 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (306 мг, 1.19 ммоль), ацетат калия (468 мг, 4.77 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (97 мг, 0.13 ммоль). РМ нагревают до 95°C в атмосфере азота в течение 17 ч. 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 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат в виде бесцветного масла (249 мг, 60%). ЖХ-МС В: t_R = 1.13 мин; [M+H]⁺ = 349.30.

А.2.7.1. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)пропаноат

К охлажденному (-78°C) раствору диизопропиламида лития (1.0 М в смеси ТГФ/гексаны, 7.80 мл, 7.80 ммоль) в безв. ТГФ (15 мл) по каплям добавляют раствор этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетата (2.01 г, 7.76 ммоль) в безв. ТГФ (5 мл), и РМ дополнительно перемешивают при -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин. К ранее полученной смеси затем добавляют йодметан (0.745 мл, 10.10 ммоль) и перемешивание продолжают при -78°C в течение 10 мин, и затем при 0°C в течение 30 мин. РМ затем обрабатывают по каплям насыщ. водн. NH₄Cl и дают нагреться до КТ. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водн. слой дополнительно экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (гептан/EtOAc = 4/1) дает этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)пропаноат в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺ = 301.09.

А.2.7.2. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (2.00 г, 8.66 ммоль) в безв. ДМФА (35 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (5.641 г, 17.30 ммоль) и йодэтан (2.44 мл, 30.30 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 16 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 (гептан/EtOAc = 7/3) дает этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетат в виде бледно-желтого масла (2.01 г, 81%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; [M+H]⁺ = 287.14.

А.2.8. 2-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.7., используя 2-(4-бром-2-этоксифенил)уксусную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 307.27$.

А.2.8.1. 2-(4-Бром-2-этоксифенил)уксусная кислота

Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетат (4538 мг, 16.6 ммоль) растворяют в этаноле (30 мл), добавляют 10% NaOH (27.7 мл, 73.1 ммоль), и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь обрабатывают путем добавления по каплям 37 % HCl (6.37 мл, 76.3 ммоль), экстрагируют с помощью 60 мл ДХМ, затем два раза с помощью 30 мл EtOAc, сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (2.5 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации

А.2.8.2. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)ацетат

Следуя методике, описанной для А.2.7.2., используя 4-бром-2-гидроксифенилуксусную кислоту и йодэтан, указанное в заголовке соединение получают в виде прозрачного масла. ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 287.18$.

А.2.9. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору 3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты (330 мг, 1.68 ммоль) в ТГФ (7 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор диизопропиламида лития (2.0 М в смеси ТГФ/гексаны, 2.53 мл, 5.05 ммоль). РМ перемешивают в течение 30 мин при -78°C, затем при 0°C в течение 10 мин. Обратно при -78°C по каплям добавляют раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.771 мл, 3.7 ммоль) в ТГФ (15 мл), и РМ дают медленно нагреться до КТ в течение ночи. Добавляют HCl 0.5 н. (20 мл), и смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (ДХМ/MeOH, от 1:0 до 19:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества (443 мг, 82%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; без ионизации.

А.2.9.1. 3-(Трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору 3-(трифторметил)тиофена (0.4 мл, 3.68 ммоль) при -78°C в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляют раствор BuLi (1.38 М в гексане, 2.93

мл, 4.05 ммоль), и РМ перемешивают в течение 30 мин. РМ затем выливают на избыток свежедробленного сухого льда - углекислого газа. Как только температура РМ обратно станет равной КТ, добавляют 1 н. HCl до достижения значения $pH < 3$ и смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Органический слой сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме с получением 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.2.10. 3-Этокси-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 А.2.9., используя 3-этокситиофен-2-карбоновую кислоту. ЖХ-МС А: $t_R = 0.48$ мин; $[M+H]^+ = 217.07$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХ-МС колонке).

А.2.11. 5-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-тетразол

Смесь 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (500 мг, 1.83 ммоль), азидотрибутилолова(IV) (0.768 мл, 2.75 ммоль), и сухого толуола (4 мл) нагревают при $180^\circ C$ в течение 1 ч в укупоренной МВ пробирке 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 очищают с помощью ФХ, элюируя градиентом гептан:EtOAc, от 100:0 до 10:90. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (135 мг, 23%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 317.26$.

А.2.11.1. 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) и йодэтан (0.596 мл, 7.34 ммоль) нагревают при $120^\circ C$ в течение 30 мин. РМ 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 дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1.31 г, 78%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+CH_3CN+H]^+ = 315.26$.

А.2.12. 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)дифторбор (1.355 г, 5.34 ммоль), KOAc (1.047 г, 10.7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (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.2.12. выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты, исходя из соответствующих галогенидов (см. таблицу 3).

Таблица 3: Производные бороновой кислоты А.2.13. – А.2.16.

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
А.2.13.	2-Циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.91 (А)	319.11
А.2.14.	Метил 2-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат	0.96 (А)	309.18
А.2.15.	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.2.16.	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.2.17. 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.2.12., исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты. ЖХ-МС Е: $t_R = 0.48$ мин; $[M-H]^+ = 307.11$.

А.2.17.1. 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 в течение 30 мин добавляют бромид *n*-пропилмагния (2М в ТГФ, 21.6 мл, 43.2 ммоль). Температуре РМ дают достичь КТ, и перемешивают в течение 17 ч, затем при 0°C осторожно гасят с помощью МеОН (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.2.18. 2-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)уксусная кислота

Раствор этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)ацетата (1.285 г, 3.82 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывают 10% NaOH (7.64 мл, 19.1 ммоль), и РМ перемешивают при 50°C в течение 30 мин. РМ охлаждают до КТ и разбавляют с помощью EtOAc. Добавляют 2 н. HCl (15 мл) до достижения кислого значения рН (<1). Водный 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 оранжевой пасты (1.10 г, 90%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 323.12$.

А.2.18.1. Этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)ацетат

Раствор 2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (3.47 г, 12.5 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) последовательно обрабатывают карбонатом цезия (6.10 г, 18.7 ммоль) и этилбромацетатом (1.48 мл, 13.1 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью Et₂O (х 3). Объединенные органические слои затем последовательно промывают водой (х 2) и соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением чистого продукта в виде бесцветного масла (1.46 г, 77%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 351.18$.

А.2.19. (2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицин

К раствору метил (2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицината (207 мг, 0.61 ммоль) в смеси ТГФ/Н₂О (4:1) (5 мл) добавляют LiОН·Н₂О (51 мг, 1.21 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь обрабатывают 1 н. НСl (1 мл) и экстрагируют с помощью EtОAc, сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0.151 г, 78%). ЖХ-МС А: t_R = 0.82 мин; [М+Н]⁺ = 322.07.

А.2.19.1. Метил (2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицинат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из метил (4-бром-2-этоксифенил)глицината. ЖХ-МС А: t_R = 0.93 мин; [М+Н]⁺ = 336.28.

А.2.19.2. Метил (4-бром-2-этоксифенил)глицинат

К раствору 4-бром-2-этоксиданилина (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 °С в течение 1 ч в микроволновом приборе. ДМФА упаривают в высоком вакууме и остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями Непт/EtОAc, 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; [М+Н]⁺ = 288.08.

А.2.20. 3-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она. ЖХ-МС А: t_R = 0.89 мин; [М+Н]⁺ = 333.06.

А.2.20.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

Раствор 4-бром-2-этоксид-N'-гидроксибензимидамида (1.395 г, 5.38 ммоль), 1,1'-карбонилдиимидазола (1.31 г, 8.08 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1.23 мл, 8.08 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивают при 90 °С в течение 4 ч 30 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 (1.375 г, 90%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин, $[M+MeCN]^+ = 325.89$.

А.2.20.2. 4-Бром-2-этокси-N'-гидроксибензимидамид

Суспензию 4-бром-2-этоксibenзонитрила (1.50 г, 6.5 ммоль), гидрохлорида
5 гидроксилamina (913 мг, 13 ммоль) и $NaHCO_3$ (1.365 г, 16.3 ммоль) в воде (1.32 мл) и EtOH (26.6 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90 °С в течение 3 ч. После того, как смесь охладится до КТ, продукт выпадает в осадок из реакционной смеси после добавления воды. Твердое вещество отфильтровывают в высоком вакууме, промывая водой и некоторым количеством Et_2O . Таким
10 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, 5:5) с получением еще одной порции чистого указанного в
15 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 А: $t_R = 0.53$ мин, $[M+H]^+ = 259.03$.

А.2.21. 3-(2-Этокси-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.2.12., исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенокси)пропановой кислоты. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 337.32$.

А.2.21.1. 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), NaOH 32% (1.332 мл, 14.38 ммоль) и 3-хлорпропионовую кислоту (674 мг, 6.08 ммоль). Ее укупоривают и облучают при 120°С в течение 40 мин на уровне высокой энергии. РМ разбавляют в воде и рН снижают до рН9 с помощью 2 н. HCl, затем два раза экстрагируют с помощью
30 EtOAc. Основной водный слой затем подкисляют до рН2 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 В: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 289.10$.

А.2.22. Метил (E)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилат
диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)акрилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.9., исходя из метил (E)-3-(3-этокситиофен-2-ил)акрилата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 339.14$.

А.2.22.1. 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 насыщенном водн. 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 (Hept/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; $[M+\text{MeCN}]^+ = 198.26$.

А.2.23. 3-(3-Этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)пропановая кислота

К раствору метил (E)-3-(3-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)акрилата [А.2.22.] (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; $[M+H]^+ = 327.09$.

А.2.24. Метил 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетат
2-ил)тиофен-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 (908 мг, 68%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 327.14$.

А.2.24.1. 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 ТЕА (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 соевым 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.2.24.2. 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 ТЕА (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 $AcOH$, 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 соевым 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.2.25. 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.2.12., исходя из этил 2-((4-бром-2-этоксифенил)амино)-2-оксоацетата. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 364.21$.

А.2.25.1. 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.2.26. 2-Бутоксиг-6-фтор-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.2.12., исходя из 4-бром-2-бутоксиг-6-фторбензойной кислоты. ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 339.21$.

А.2.26.1. 4-Бром-2-бутоксиг-6-фторбензойная кислота

Метил 4-бром-2-бутоксиг-6-фторбензоат (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. Затем 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 MgSO_4 и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС Е: $t_R = 0.52$ мин; $[M-H]^+ = 290.89$.

А.2.26.2. Метил 4-бром-2-бутоксиг-6-фторбензоат

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензоата (1.00 г, 4.02 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют Cs_2CO_3 (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 при МВ облучении. РМ концентрируют при пониженном давлении, остаток

распределяют между ДХМ и водой. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат (MgSO_4) и концентрируют при 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.84$.

А.2.27. Метил 2-(2-гидроксиэтокси)-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.2.12., исходя из метил 4-бром-2-(2-гидроксиэтокси)бензоата. ЖХ-МС В: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.26$.

А.2.27.1. Метил 4-бром-2-(2-гидроксиэтокси)бензоат

К раствору метил 4-бром-2-гидроксibenzoата (500 мг, 2.1 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C порциями добавляют NaH (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 охлаждают до КТ. К РМ добавляют воду и ее два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.14$.

А.2.28. 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.2.24., исходя из 2,3-дигидро-5Н-тиено[3,2-е][1,4]диоксепин-5-она. ЖХ-МС В: $t_R = 0.51$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215.41$ (значение массы от бороновой кислоты, образовавшейся в результате расщепления сложного пинаколового эфира во время анализа ЖХ-МС).

А.2.28.1. 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°C в течение 2 ч при МВ облучении. Добавляют 2-бромэтанол (0.0319 мл, 0.45

ммоль), и РМ перемешивают при 90°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 MgSO₄, 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.2.29. Метил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропаноат

К раствору 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (390 мг, 1.48 ммоль) в ДМФА (15 мл) при КТ добавляют K₂CO₃ (427 мг, 3.03 ммоль). РМ перемешивают в течение 15 мин при 60°C, затем добавляют метил 2-бромпропионат (0.2 мл, 1.77 ммоль), и РМ перемешивают в течение ночи при 60°C. РМ охлаждают до КТ, концентрируют в вакууме и остаток распределяют между EtOAc и водой. Органический слой промывают еще раз водой, затем соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизуется при стоянии (447 мг, 86%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 351.08$.

А.2.30. 3-(3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)оксетан-3-ол

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.9., исходя из 3-(3-метокситиофен-2-ил)оксетан-3-ола. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M-H_2O]^+ = 295.12$.

А.2.30.1. 3-(3-Метокситиофен-2-ил)оксетан-3-ол

К перемешиваемому раствору 3-метокситиофена (1.00 г, 8.58 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (1.55 мл, 10.3 ммоль) в Et₂O (30 мл) при 0°C по каплям добавляют BuLi (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 MgSO₄, 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; $[M-H_2O]^+ = 169.04$.

А.2.31. 3-Этоксид-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклобут-3-ен-1,2-дион

5 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
10 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; $[M+MeCN]^+ = 370.07$.

А.2.32. 2,6-Диметоксид-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.2.12., исходя из 4-бром-2,6-диметоксибензойной кислоты. ЖХ-МС В: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 309.10$.

А.2.33. Метил 2-этоксид-6-метоксид-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.2.12., исходя из метил 4-бром-2-этоксид-6-метоксибензоата. ЖХ-МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 337.18$.

А.2.33.1. Метил 4-бром-2-этоксид-6-метоксибензоат

25 К 4-бром-2-этоксид-6-метоксибензойной кислоте (3080 мг, 11.2 ммоль) в ДМФА (30 мл) порциями добавляют CS_2CO_3 (4742 мг, 14.6 ммоль), после чего по каплям добавляют метилиодид (0.836 мл, 13.4 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч, затем добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью Et_2O . Органический слой последовательно промывают водой и соевым раствором,
30 сушат над $MgSO_4$ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 1:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (2.87 г, 89%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 288.99$.

А.2.33.2. 4-Бром-2-этокси-6-метоксибензойная кислота

4-Бром-2-этокси-6-метоксибензальдегид (2950 мг, 11.4 ммоль) суспендируют в *t*-BuOH (48 мл) и по каплям добавляют раствор хлорита натрия (2574 мг, 22.8 ммоль) и моногидрата однозамещенного фосфата натрия (7935 мг, 56.9 ммоль) в воде (24 мл). После завершения этой операции добавления, добавляют 2-метил-2-бутен (10.2 мл, 91.1 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в воде, подкисленной 1 н. водн. HCl, и 3 раза экстрагируют Et₂O. Объединенные экстракты промывают 1 н. водн NaOH (3 раза). Объединенные водные слои подкисляют 6 н. водн. HCl и 3 раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, с обеспечением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3.08 г, 98%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 274.91$.

А.2.33.3. 4-Бром-2-этокси-6-метоксибензальдегид

К раствору 4-бром-2-гидрокси-6-метоксибензальдегида (2880 мг, 12.5 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляют карбонат цезия (4874 мг, 15 ммоль), после чего йодэтан (1.1 мл, 13.7 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют воду и водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3 х). Объединенные органические слои промывают водой, сушат над MgSO₄, концентрируют. Очистка с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 1:1) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2.95 г, 91%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 258.95$.

А.2.34. Этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-2-метилпропаноат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из этил 2-(4-бром-2-этоксифенокси)-2-метилпропаноата. ЖХ-МС В: $t_R = 1.13$ мин; $[M+H]^+ = 379.22$.

А.2.34.1. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенокси)-2-метилпропаноат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.18.1., используя 4-бром-2-этоксифенол и этил 2-бромизобутират. ЖХ-МС В: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 331.09$.

А.2.35. 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.2.35.1. 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.2.35.2. 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.2.35.3. 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.2.35.4. 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.2.35.5. (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.2.35.6. Метил 4-бром-2-этокси-6-фторбензоат

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензоата (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.2.36. Изопропил 2-(2-изопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору изопропил 2-(4-бром-2-изопропоксифенил)ацетата (2046 мг, 6.31 ммоль) в ДМФА (25 мл) при КТ добавляют бис(пинаколато)дибор (1618 мг, 6.31 ммоль), после чего ацетат калия (2477 мг, 25.2 ммоль). РМ продувают с помощью N₂ и добавляют дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (II) (513 мг, 0.694 ммоль). РМ нагревают при 95°C в течение ночи, затем охлаждают до КТ, фильтруют через набивку целита и промывают с помощью Et₂O. Добавляют воду и Et₂O, и два слоя разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3х). Объединенные органические слои промывают водой (2х), солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого масла (1.604 г, 70%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.14$ мин; $[M+H]^+ = 363.25$.

А.2.36.1. Изопропил 2-(4-бром-2-изопропоксифенил)ацетат

К 4-бром-2-гидроксифенилуксусной кислоте (2000 мг, 8.22 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляют карбонат цезия (5359 мг, 16.4 ммоль) и 2-бромпропан (2.73 мл, 28.8 ммоль) при 0°C. РМ нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч, затем нагревают до 45°C и перемешивают в течение 24 ч. Добавляют воду и

полученную в результате смесь экстрагируют с помощью Et₂O (3х). Органические слои смешивают и промывают дополнительным количеством воды (2х), солевого раствора, затем сушат на фазоразделителе и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 75:25) с
 5 получением указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого масла (2.046 г, 79%). ЖХ-МС В: t_R = 1.10 мин; [M+H]⁺ = 315.11.

А.2.37. Метил 2-(2-изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-изобутилфенил)ацетата (2.271 г, 7.13 ммоль)
 10 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)Cl₂ (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 набивку целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и
 15 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-изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде желтого
 20 масла (1.822 г, 77%). ЖХ-МС В: t_R = 1.13 мин; [M+H]⁺ = 333.24.

А.2.37.1. 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 ммоль) и йодметан (1.09 мл, 17.30 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в
 25 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-изобутилфенил)ацетат в
 30 виде прозрачного масла (2.271 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; без ионизации.

А.2.37.2. 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 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.2.37.3. 2-(4-Бром-2-изобутилфенил)ацетонитрил

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 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.2.37.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-изобутилбензол

Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-изобутилфенил)метанола (2.192 г, 8.83 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 ионизации.

А.2.37.5. (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 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 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.2.37.6. 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 Et_2O и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают соевым 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-изобутилбензоат в виде светло-желтого масла (3.462 г, 89%). ЖХ-МС В: t_R = 1.11 мин; без ионизации.

А.2.37.7. 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 бромида изобутилмагния (2.0 М в Et_2O , 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. $MgSO_4$, 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.2.38. 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.2.38.1. 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.2.39. 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 MgSO_4 , 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.2.39.1. 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 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-(дифторметокси)фенил)ацетат в виде бесцветного масла (2.390 г, 64%). ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; без ионизации.

А.2.39.2. 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. MgSO_4 , 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.

А.2.39.3. 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 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 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 ионизации.

А.2.39.4. 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.2.39.5. (4-Бром-2-(дифторметокси)фенил)

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.2.39.6. 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.

5 **А.2.40. 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
10 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 солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и
15 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.2.40.1. Метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)ацетат

20 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
25 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.2.40.2. 2-(4-Бром-2-пропилфенил)уксусная кислота

30 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. MgSO_4 , 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.

5 **А.2.40.3. 2-(4-Бром-2-пропилфенил)ацетонитрил**

10 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. MgSO_4 , 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.

15 **А.2.40.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-пропилбензол**

20 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.

А.2.40.5. (4-Бром-2-пропилфенил)метанол

25 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 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 досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси

30

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.2.40.6. Метил 4-бром-2-пропилбензоат

К раствору 4-бром-2-пропилбензойной кислоты (3.590 г, 14.80 ммоль) в 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 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.2.40.7. 4-Бром-2-пропилбензойная 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 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.2.41. 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 MgSO_4 , 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.22$.

А.2.41.1. 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 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-этилфенил)ацетат в виде светло-желтого масла (2.043 г, 99%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; без ионизации.

А.2.41.2. 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 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 В: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.2.41.3. 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 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 твердого вещества (1.859 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.95 мин; без ионизации.

А.2.41.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-этилбензол

5 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 перемешивают при 0°C в течение 2 ч. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-(хлорметил)-2-этилбензола в виде
10 светло-фиолетового масла (2.050 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.2.41.5. (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
15 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 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
20 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
25 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.2.41.6. Метил 4-бром-2-этилбензоат

К раствору 4-бром-2-этилбензойной кислоты (3.003 г, 12.80 ммоль) в безв.
30 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 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 4-бром-2-этилбензоат в виде прозрачного масла (2.735 г, 88%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.2.41.7. 4-Бром-2-этилбензойная кислота

5 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 этилмагния (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
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 = 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.2.42. 2-(2-Пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота

20 К раствору пропил 2-(2-пропокси-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
25 основного водного слоя доводят до 3-4, используя 1 н. HCl, и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO₄, 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; $[M+H]^+$ = 321.08.

А.2.42.1. Пропил 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

30 Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из пропил 2-(4-бром-2-пропоксифенил)ацетата. ЖХ-МС А: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 363.12.

А.2.42.2. 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 Cs₂CO₃ (6.23 г, 19.1 ммоль). РМ перемешивают при 100°C в течение ночи, затем
 5 охлаждаают 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
 10 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.2.43. Метил 3-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

К раствору диизопропиламида лития (2.0 М в смеси
 15 ТГФ/гептан/этилбензол, 10 мл, 9.6 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор метил 3-этилтиофен-2-карбоксилата (1123 мг, 6.4 ммоль) в ТГФ (15 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 (2
 20 мл, 9.6 ммоль) в ТГФ (25 мл), РМ перемешивают в течение 20 мин при -78°C, затем ей дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 1.5 ч. К РМ при 0°C добавляют 2 н. HCl (25 мл, 51.2 ммоль) и ее перемешивают в течение 5 мин. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические
 25 слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла, которое кристаллизуется при стоянии (2.00 г, колич.). ЖХ-МС В: t_R = 1.10 мин; [M+H]⁺ = 297.27.

А.2.44. Рац-метил 2-(2-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,
 30 описанной для А.2.12., исходя из рац-метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)пропаноата. ЖХ-МС В: t_R = 1.14 мин; [M+H]⁺ = 333.25.

А.2.44.1. Рац-метил 2-(4-бром-2-пропилфенил)пропаноат

К раствору 2-(4-бром-2-пропилфенил)уксусной кислоты (А.2.40.2., 2150 мг, 8.36 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (5449 мг, 16.7

ммоль), после чего йодметан (1.05 мл, 16.7 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью Et₂O (3 х). Органические слои смешивают и промывают водой (2 х), затем сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Очистка с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 1:1) приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (1.60 г, 76%). ЖХ-МС В: t_R = 1.04 мин; без ионизации.

А.2.45. 3-(2-Метокси-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.2.12., исходя из 3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропановой кислоты. ЖХ-МС В: t_R = 0.85 мин; [M+H]⁺ = 323.16.

А.2.45.1. 3-(4-Бром-2-метоксифенокси)пропановая кислота

К суспензии NaN (60% в масле, 1431 мг, 35.8 ммоль) в ДМФА (10 мл) по каплям добавляют 4-бром-2-метоксифенол (2850 мг, 13.8 ммоль) в ДМФА (10 мл). Спустя 30 мин, по каплям добавляют 3-бромпропионовую кислоту (2525 мг, 16.5 ммоль) в ДМФА (8 мл), и РМ перемешивают при КТ в течение ночи. Осторожно добавляют 2М водн. HCl и полученную в результате смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3 х). Органические слои смешивают и промывают водой (2 х), затем сушат на фазоразделителе и концентрируют досуха. Очистка с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 1:1) приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1.29 г, 34%). ЖХ-МС В: t_R = 0.78 мин; без ионизации.

А.2.46. 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.2.12., исходя из 1-(4-бром-2-пропилфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; [M+MeCN]⁺ = 372.47.

А.2.46.1. 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
 5 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-ДМСО) 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),
 10 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.2.46.2. 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
 15 (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
 20 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, соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 95:5) с получением
 25 указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (468 мг, 37%). ЖХ-МС В: t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺ = 263.92.

А.2.47. Метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

К раствору метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (815 мг, 5.15 ммоль) в
 30 ТГФ (36 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавляют диизопропиламид лития (2.0 М в смеси ТГФ/гексаны, 7.75 мл, 15.5 ммоль). РМ перемешивают 10 мин при -78°C, затем по каплям добавляют раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2.36 мл, 11.3 ммоль) в ТГФ (12 мл), и РМ выдерживают при перемешивании в течение 15 мин при -78°C, затем дают

нагреться до КТ в течение 2 ч. К РМ добавляют 1М HCl (42 мл, 41.2 ммоль) и ее экстрагируют с помощью EtOAc (3*40 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла, которое кристаллизуется при стоянии (1.7 г, колич.). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.2.48. 2-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)уксусная кислота

Раствор этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)ацетата (1.285 г, 3.82 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывают 10% NaOH (7.64 мл, 19.1 ммоль), и РМ перемешивают при 50°C в течение 30 мин. РМ охлаждают до КТ и разбавляют с помощью EtOAc. Добавляют 2 н. HCl (15 мл) до достижения кислого значения pH (<1). Водный 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 оранжевой пасты (1.11 г, 90%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; [M+H]=323.12.

А.2.48.1. Этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)ацетат

Раствор 2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (3.47 г, 12.5 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) последовательно обрабатывают Cs₂CO₃ (6.10 г, 18.7 ммоль) и этилбромацетатом (1.48 мл, 13.1 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью Et₂O (x 3). Объединенные органические слои затем последовательно промывают водой (x 2) и солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением чистого продукта в виде бесцветного масла (1.46 г, 77%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; [M+H]=351.18.

А.2.49. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ол

(Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из 5-(4-бромфенил)-2,3-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-она. ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; [M+MeCN]⁺ = 330.07.

А.2.50. Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из метил 4-бром-1Н-индол-7-карбоксилата. ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 302.23$.

А.2.51. 3-(3-Этоксидиофен-2-ил)пропановая кислота

К раствору метил (Е)-3-(3-этоксидиофен-2-ил)акрилата (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 $pH < 1$ 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; $[M+H]^+ = 327.09$.

А.2.51.1. Метил (Е)-3-(3-этоксидиофен-2-ил)акрилат

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.47., исходя из метил (Е)-3-(3-этоксидиофен-2-ил)акрилата. ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 339.14$.

А.2.51.2. Метил (Е)-3-(3-этоксидиофен-2-ил)акрилат

Суспензию 3-этоксидиофен-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 (Hept/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; $[M+MeCN]^+ = 198.26$.

А.2.52. 2-Этокси-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.2.12., исходя из 4-бром-2-этоксипропилбензойной кислоты.

5 ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 335.11$.

А.2.52.1. 4-Бром-2-этоксипропилбензойная кислота

К 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоте (3430 мг, 13.9 ммоль) в ДМФА (20 мл) порциями добавляют гидрид натрия (60% в масле, 1222 мг, 30.5 ммоль). Когда интенсивное выделение газа ослабится, добавляют сухой этанол
10 (0.891 мл, 15.3 ммоль) в 5 мл ДМФА, и РМ нагревают при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь выливают в воду, pH доводят до 3, и затем 3 раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывают водой, соевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан/этилацетат, от 100:0 до 80:20) с получением
15 указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (2.19 г, 95%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 286.98$.

А.2.53. 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
20 (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 °C в течение 45 мин, затем при КТ в
25 течение 40 мин. РМ гасят насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой два раза промывают соевым 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; $[M+H]^+ = 318.14$.

А.2.53.1. 5-(4-Бром-2-метоксифенил)изоксазол-3-ол

К перемешиваемой суспензии 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-
((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропанамида (284 мг, 0.763 ммоль) в MeOH (1.7 мл) при КТ по каплям добавляют конц. HCl (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, $[M+H]^+ = 271.99$.

А.2.53.2. 3-(4-Бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамид

5 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 0.5М HCl (рН 2) и 40 мл EtOAc.
10 Органический слой три раза промывают 40 мл насыщ. раствора NaCl. Водный слой повторно экстрагируют с помощью 40 мл EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, 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, $[M+H]^+ =$
15 373.98.

А.2.53.3. 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
20 КТ. Осторожно добавляют воду и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO₄, 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, $[M+H]^+ = 303.01$.

25 **А.2.54. Этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-оксоацетат**

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.12., исходя из этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-оксоацетата. ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 349.19$.

30 **А.2.54.1. 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.2.55. 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.2.12., 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.2.56. Этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-карбоксилат

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 $Pd(dppf)Cl_2$ (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 Et_2O . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 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.2.57. 3-Этокси-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклобут-3-ен-1,2-дион

3-Этокси-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; $[M+MeCN]^+ = 370.07$.

А.2.58. 5-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилизоксазол-3-ол

5 К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-этоксифенил)изоксазол-3-ола (286 мг, 1.01 ммоль) и 2-изопропокси-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
10 смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 40 мин. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl и водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой два раза промывают солевым раствором, затем его сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в
15 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.2.58.1. 5-(4-Бром-2-этоксифенил)изоксазол-3-ол

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
20 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 pH 2-3 с помощью 2 н. водного раствора HCl. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывают с получением указанного в заголовке соединения в
25 виде белого твердого вещества (380 мг, 39%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 284.17/286.25$.

А.2.58.2. Этил 3-(4-бром-2-этоксифенил)пропионат

В реакционный аппарат устанавливают впускной патрубок для CO_2 (газ) и CO_2 непрерывно барботируют в перемешиваемый раствор ((4-бром-2-этоксифенил)этинил)триметилсилана (1950 мг, 6.56 ммоль) в ДМСО (20 мл).
30 Добавляют фторид цезия (1220 мг, 7.87 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прекращают барботирование CO_2 и по каплям добавляют йодэтан (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 MgSO_4 и концентрируют досуха. Очистка с помощью ФХ (Hept:EtOAc, от 100:0 до 85:15) дает указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (1.017 г, 52%). ЖХ-МС В: $t_R =$
 5 1.08 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.20/299.23$.

A.2.58.3. ((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 ммоль) и йодид меди (61.7 мг, 0.324 ммоль). РМ дегазируют и помещают в
 10 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 соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 ,
 15 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, d_6 -ДМСО) 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
 20 (q, $J = 7.0$ Гц, 2 H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Гц, 3 H), 0.22 (s, 9 H).

A.2.59. 3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.12., исходя из 3-(4-бромфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она.
 25 ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 330.12$.

A.2.60. Метил 2-(2-хлор-6-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

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'-
 30 би(1,3,2-диоксаборолан) (223 мг, 0.87 ммоль), ацетат калия (342 мг, 3.48 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70 мг, 0.095 ммоль). РМ нагревают до 90°C в атмосфере азота в 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 MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.35$.

А.2.60.1. 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 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-хлор-6-этилфенил)ацетат в виде бледно-желтого твердого вещества (254 мг, 93%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.2.60.2. 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. MgSO_4 , 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.2.60.3. 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. 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-хлор-6-этилфенил)ацетонитрил в виде бесцветного масла (511 мг, 72%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.2.60.4. 5-Бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-этилбензол

5 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-
10 2-(хлорметил)-3-этилбензола в виде серого масла (740 мг, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.09 мин; без ионизации.

А.2.60.5. (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
15 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
20 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
25 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.2.60.6. Метил 4-бром-2-хлор-6-этилбензоат

30 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.2.60.7. 4-Бром-2-хлор-6-этилбензойная кислота

5 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
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 = 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.2.61. Метил 2-(2-этил-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

20 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
25 слои затем промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью
30 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; $[M+H]^+$ = 319.28.

А.2.61.1. 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 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-этил-6-метилфенил)ацетат в виде желтого масла (1.176 г, 37%). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.2.61.2. 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. MgSO₄, 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.2.61.3. 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. MgSO₄, 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.2.61.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-этил-3-метилбензол

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 виде светло-коричневого масла (2.849 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.08 мин; без ионизации.

5 **А.2.61.5. (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 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
10 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 перемешивают в течение 30 мин. Полученную в результате смесь фильтруют через целит, промывая с помощью ТГФ, и фильтрат концентрируют досуха при
15 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
20 (4-бром-2-этил-6-метилфенил)метанол (2.525 г, 84%). ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; без ионизации.

А.2.61.6. Метил 4-бром-2-этил-6-метилбензоат

К раствору 4-бром-2-этил-6-метилбензойной кислоты (3.465 г, 14.30 ммоль) 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.
25 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
30 прозрачного масла (3.355 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; без ионизации.

А.2.61.7. 4-Бром-2-этил-6-метилбензойная кислота

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 бромиды 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 дополнительно перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Полученную в результате смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и
 5 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 = 3/1) дает 4-бром-2-этил-6-метилбензойную кислоту в
 10 виде бесцветного твердого вещества (3.465 г, 87%). ЖХ-МС В: t_R = 0.86 мин; без ионизации.

А.2.62. 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),
 15 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
 20 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; [M+H]⁺ = 311.22.

А.2.62.1. Метил 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетат

К раствору 2-(3-этилтиофен-2-ил)уксусной кислоты (1.248 г, 7.33 ммоль) в
 25 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 солевым раствором, сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при
 30 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 масла (1.340 г, 99%). ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 185.19.

А.2.62.2. 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 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
 5 раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над безв. MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырой 2-(3-этилтиофен-2-ил)уксусной кислоты в виде желтого
 10 масла (1.247 г, 96%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 170.94$.

А.2.62.3. 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 нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 40 мин. РМ затем дают
 15 охладиться до КТ и разбавляют водой. Полученную в результате смесь три раза экстрагируют с помощью EtOAc 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 2-(3-этилтиофен-2-ил)ацетонитрил в виде желтого
 20 масла (360 мг, 76%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

А.2.62.4. 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
 25 добавляют метансульфонилхлорид (0.32 мл, 4.22 ммоль), и полученную в 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-
 30 (хлорметил)-3-этилтиофена в виде желтого масла (505 мг, 90%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.2.62.5. (3-Этилтиофен-2-ил)метанол

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),
 5 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 слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc и 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 (3-этилтиофен-2-ил)метанол в виде бесцветного масла (2.030 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.66$ мин; без ионизации.

А.2.62.6. Метил 3-этилтиофен-2-карбоксилат

15 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 экстрагируют с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывают
 20 соевым 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.2.63. Метил 2-(2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

25 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 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (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 соевым 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-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.2.63.1. Метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетат

5 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
10 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.2.63.2. 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
20 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.2.63.3. 2-(4-Бром-2-хлор-6-метилфенил)ацетонитрил

25 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
30 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.2.63.4. 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.2.63.5. (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.2.63.6. 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 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-2-хлор-6-метилбензоат в виде темно-оранжевого масла (3.450 г, 98%). ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; без ионизации.

А.2.64. Метил 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 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)Cl₂ (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
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 MgSO₄, 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-
15 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; $[M+H]^+$ = 280.24.

А.2.64.1. 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
20 йодэтан (1.43 мл, 8.65 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение 2.5 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
25 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.2.65. Метил 1-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 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)Cl₂ (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 MgSO₄, 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; $[M+H]^+ = 294.33$.

А.2.65.1. Метил 4-бром-1-пропил-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 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-карбоксилат в виде прозрачного масла (1.721 г, 97%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.99$ мин; без ионизации.

А.2.66. 2-Этоксис-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота

Этил 2-этоксис-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.2.66.1. Этил 2-этоксис-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.2.12., исходя из этил 4-бром-2-этоксис-3-фторбензоата. ЖХ-МС В: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 339.26$.

А.2.66.2. Этил 4-бром-2-этоксип-3-фторбензоат

К раствору 4-бром-3-фтор-2-гидроксипбензойной кислоты (750 мг, 3.1 ммоль) и K_2CO_3 (1070 мг, 7.74 ммоль) в ДМФА (6 мл), добавляют этилийодид (0.508 мл, 6.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 д при КТ, затем ее распределяют между ДХМ и соевым раствором. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику промывают соевым 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.2.67. Метил 3-(2-метоксип-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат

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 целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым 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-метоксип-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-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.2.67.1. 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 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 соевым 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 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.2.68. Метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат

К раствору метил 5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (1.513 г, 5.86 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) (1.504 г, 5.86 ммоль), ацетат калия (2.301 г, 23.40 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (477 мг, 0.64 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 Et_2O . Фильтрат промывают водой и водный слой два раза экстрагируют с помощью Et_2O . 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 = 7/3) дает метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1.168 г, 66%). ЖХ-МС В: t_R = 0.98 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.22$.

А.2.68.1. Метил 5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат

К раствору 5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (1.500 г, 5.86 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (2.388 г, 7.33 ммоль) и йодметан (0.547 мл, 8.79 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере азота в течение ночи. 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 с получением метил 5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата в виде желтого масла (1.513 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; без ионизации.

А.2.69. Метил 2-(3-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

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'-дипроп-3-ил-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 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.2.69.1. Метил 2-(3-пропилтиофен-2-ил)ацетат

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 охладиться до КТ, добавляют воду, и смесь три 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-(3-пропилтиофен-2-ил)ацетат в виде желтого масла (1.336 г, 96%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 199.26$.

А.2.69.2. 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 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-(3-бромтиофен-2-ил)ацетат в виде желтого масла (2.183 г, количественный). ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.2.70. Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)ацетат

К раствору метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)ацетата (2.556 г, 8.60 ммоль) в безв. ДМФА (30 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.207 г, 8.60 ммоль), ацетат калия (3.378 г, 34.40 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0.700 г, 0.94 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 MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/ EtOAc = 3/1) дает метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)ацетат в виде желтого масла (2.256 г, 76%). ЖХ-МС В: t_R = 1.07 мин; без ионизации.

А.2.70.1. Метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)ацетат

К раствору 2-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (2.694 г, 9.52 ммоль) в безв. ДМФА (25 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (6.202 г, 19.00 ммоль) и йодметан (1.20 мл, 19.00 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 до смеси гептан/ EtOAc = 7/3) дает метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)ацетат в виде светло-желтого масла (2.556 г, 90%). ЖХ-МС В: t_R = 0.98 мин; без ионизации.

А.2.70.2. 2-(4-Бром-2-(трифторметил)фенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)ацетонитрила (2.385 г, 9.03 ммоль), воды (8.5 мл), 95% серной кислоты (9.5 мл) и уксусной кислоты (6.5 мл) нагревают до 110°C в атмосфере азота в течение ночи. РМ дают охладиться до КТ и выливают на смесь лед/вода. Реакционную смесь три 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-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (2.694 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 0.85 мин; без ионизации.

А.2.70.3. 2-(4-Бром-2-(трифторметил)фенил)ацетонитрил

Раствор 4-бром-1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензола (2.707 г, 9.81 ммоль) в MeCN (32 мл) и воде (4 мл) обрабатывают цианидом натрия (0.651 г, 12.80 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 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-(трифторметил)фенил)ацетонитрил в виде светло-желтого твердого вещества (2.385 г, 92%). ЖХ-МС В: t_R = 0.95 мин; без ионизации.

А.2.70.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензол

5 Охлажденную (0°C) смесь (4-бром-2-(трифторметил)фенил)метанола (2.500 г, 9.62 ммоль) и хлорида цинка (32.8 мг, 0.24 ммоль) в безв. ДХМ (25 мл) обрабатывают по каплям тионилхлоридом (1.40 мл, 19.20 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в течение 4 ч и затем при КТ в течение ночи. РМ концентрируют при пониженном давлении с получением сырого 4-бром-1-
10 (хлорметил)-2-(трифторметил)бензола в виде светло-желтого масла (2.707 г, количественный). ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; без ионизации.

А.2.71. 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
15 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)Cl₂ (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
20 водный слой два 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-(2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат в виде темно-
25 зеленого масла (1.254 г, 56%). ЖХ-МС В: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 339.23.

А.2.71.1. 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
30 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 = 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; $[M+H]^+ = 291.10$.

А.2.71.2. 2-(4-Бром-2-этокси-3-фторфенил)уксусная кислота

Смесь 2-(4-бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетонитрила (1.879 г, 7.28 ммоль),
5 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
10 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.2.71.3. 2-(4-Бром-2-этокси-3-фторфенил)ацетонитрил

Раствор 1-бром-4-(хлорметил)-3-этокси-2-фторбензола (2.124 г, 7.94 ммоль)
15 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. $MgSO_4$,
20 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.

А.2.71.4. 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)
25 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
30 ионизации.

А.2.71.5. (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. MgSO_4 , 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.

А.2.71.6. Этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоат

К раствору 4-бром-3-фтор-2-гидроксibenзойной 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 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 = 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.09$.

А.2.72. Метил 2-(3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)ацетат

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 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; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.15$.

А.2.72.1. 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. 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%). ЖХ-МС В: t_R = 0.83 мин; без ионизации.

А.2.72.2. 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 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.2.72.3. 2-(3-(Дифторметокси)тиофен-2-ил)ацетонитрил

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 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.2.72.4. 2-(Хлорметил)-3-(дифторметокси)тиофен

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 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.2.72.5. (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 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 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.2.72.6. 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.

А.2.73. Метил 2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

К раствору метил 4-бром-2-циклопропоксибензоата (0.991 г, 3.65 ммоль) в безв. 1,4-диоксане (20 мл) при КТ добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0.936 г, 3.65 ммоль), ацетат калия (1.432 г, 14.60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (297 мг, 0.40 ммоль). Смесь нагревают до 95°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 сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (от гептана до смеси гептан/EtOAc = 7/3) дает метил 2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат в виде янтарного масла (1.004 г, 87%). ЖХ-МС В: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 319.25$.

А.2.73.1. Метил 4-бром-2-циклопропоксибензоат

Охлажденный (0°C) раствор диэтилцинк (1 М в гексанах, 14.5 мл, 14.5 ммоль) в безв. ДХМ (10 мл) обрабатывают по каплям трифторуксусной кислотой (0.767 мл, 9.92 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 10 мин. К охлажденной смеси по каплям добавляют дийодметан (2.38 мл, 29.00 ммоль) и перемешивание при 0°C продолжают в течение 10 мин. По каплям добавляют раствор метил 4-бром-2-(винилокси)бензоата (0.981 г, 3.82 ммоль) в безв. ДХМ (15 мл), и полученную в результате смесь дополнительно перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем при КТ в течение ночи. РМ обрабатывают водн. насыщ. NH₄Cl и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью ДХМ 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 = 4/1) дает метил 4-бром-2-циклопропоксибензоат в виде прозрачного масла (0.991 г, 96%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 271.11$.

А.2.73.2. Метил 4-бром-2-(винилокси)бензоат

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-2-(винилокси)бензойной кислоты (1.161 г, 4.78 ммоль) в безв. ДМФА (20 мл) добавляют карбонат цезия (2.023 г, 6.21 ммоль) и йодметан (0.452 мл, 7.17 ммоль), и смесь перемешивают в атмосфере азота при 0°C в течение 15 мин и затем при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водный слой два 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 = 7/3) дает метил 4-бром-2-(винилокси)бензоат в виде желтого масла (1.181 г, 96%). ЖХ-МС В: t_R = 0.93 мин; $[M+H]^+ = 256.99$.

А.2.73.3. 4-Бром-2-(винилокси)бензойная кислота

Охлажденный (0°C) раствор метил 4-бром-2-(2-хлорэтокси)бензоата (5.440 г, 18.50 ммоль) в безв. ТГФ (50 мл) обрабатывают порциями *трет*-бутилата калия (2.485 г, 22.10 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 45 мин и затем при КТ в течение 30 мин. Затем к охлажденной (0°C) смеси порциями добавляют дополнительное количество *трет*-бутилата калия (1.037 г, 9.241 ммоль) и перемешивание при КТ продолжают в течение 4 ч. Добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водный слой подкисляют 1М водн. HCl и три 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 = 3/1) дает 4-бром-2-(винилокси)бензойную кислоту в виде светло-оранжевого твердого вещества (1.161 г, 26%). ЖХ-МС В: t_R = 0.79 мин; без ионизации.

А.2.73.4. Метил 4-бром-2-(2-хлорэтокси)бензоат

К раствору метил 4-бром-2-гидроксибензоата (5.000 г, 21.00 ммоль) в безв. ДМФА (30 мл) при КТ добавляют карбонат цезия (10.363 г, 31.50 ммоль) и 2-хлорэтил *n*-толуолсульфонат (4.71 мл, 25.20 ммоль), и смесь нагревают до 65°C в атмосфере азота в течение 2 ч. РМ дают охладиться до КТ, добавляют воду и Et_2O и слои разделяют. Водный слой три 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 = 4/1) дает метил 4-бром-2-(2-хлорэтокси)бензоат в виде бесцветного твердого вещества (5.840 г, 95%). ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+ = 293.10$.

В - Получение примеров

Общая методика А: сочетание Сузуки с использованием $Pd(PPh_3)_4$

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (А3) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (А4) (0.18 ммоль),

и 2М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) в этаноле (3 мл) продувают с помощью аргона, добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0.0075 ммоль), и РМ нагревают при 90°C в течение ночи. Альтернативно, реакцию можно выполнить в МВ приборе при 120°C в течение 15 - 30 мин. РМ фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный
 5 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 концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью
 10 препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

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

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (А3) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (А4) (0.18 ммоль),
 15 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 РМ 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 РМ перемешивают при КТ в течение 2 – 20 ч или при 90°C в течение 0.5 – 20 ч. РМ затем фильтруют
 20 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 экстракты сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью
 25 ФХ.

Общая методика С: сочетание Сузуки с использованием $PdCl_2(dppf)$ с последующим сложноэфирным гидролизом

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (А3) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (А4) (0.18 – 0.3
 30 ммоль), и Cs_2CO_3 (0.75 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (0.5 мл) продувают с помощью аргона, добавляют $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (0.015 ммоль), и РМ нагревают при 80°C в течение ночи. Добавляют NaOH (32% раствор, 0.5 мл), и РМ перемешивают при 80°C в течение 2 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 экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

5 **Общая методика D: опосредованное фосфонием SNAr**

К раствору производного 6-гидроксипиримидина (0.1 ммоль) в ДМФА (1 мл) и TEA (0.4 ммоль) добавляют PyBOP (0.16 ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 15 мин – 1 ч, затем добавляют соответствующий арилэтиламин (0.125 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 MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ. Альтернативно, раствор производного 6-гидроксипиримидина (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 (0.125 ммоль), и РМ перемешивают при 80°C в течение 2 – 20 ч. РМ охлаждают до КТ и обрабатывают несколькими 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 MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток в случае необходимости очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Соединения Примеров 1 - 337, которые перечислены в Таблице 4 ниже, получают путем применения одной из вышеупомянутых методик, А, В или С, к пиримидингалогенидным производным А.1.1. – А.1.96. в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.2.1. – А.2.34.

Таблица 4: Примеры 1 - 337

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
1	3-Этоксигидрокси-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	464.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
2	5-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	459.2
3	3-Этокси-5-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	468
4	3-Этокси-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	456.2
5	5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	426.1
6	5-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	453.4
7	3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	434
8	3-Этокси-5-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	454.4
9	3-Этокси-5-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	450.1
10	5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	426.4
11	3-Этокси-5-{6-[2-(1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	438.4
12	3-Этокси-5-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	440.4
13	3-Этокси-5-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	428.2
14	3-Этокси-5-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	456.1
15	5-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	428.2
16	3-Этокси-5-{6-[2-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	441.3
17	3-Этокси-5-{6-[2-(1-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	444.3
18	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	452.2
19	5-{6-[2-(4-Хлор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	484.4
20	3-Этокси-5-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	440.1
21	3-Этокси-5-{6-[2-(8-метоксн-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	472.1
22	3-Этокси-5-{6-[2-(8-метилхинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.7 (D)	435
23	3-Этокси-5-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	464.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
24	3-Этокси-5-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	409.2
25	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	488.3
26	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	458.1
27	5-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	451.2
28	4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.0 (D)	426
29	4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.0 (D)	464.1
30	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	442.3
31	3-Этокси-5-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	478.3
32	3-Этокси-5-{6-[2-(1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	409
33	5-{6-[2-(1-Цианонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	445.1
34	3-Этокси-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	439.9
35	3-Этокси-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	446.2
36	3-Этокси-5-[6-(2-нафталин-2-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	420.1
37	(2-Этокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	476
38	5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-2-карбоновая кислота	0.8 (D)	416.2
39	3-Этокси-5-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	472
40	3-Этокси-5-{6-[2-(3-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	434.3
41	5-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	428.4
42	3-Этокси-5-{6-[2-(1-метил-1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	423
43	5-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	457.2
44	3-Этокси-5-[6-(2-индан-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	410.1
45	5-{6-[2-(3-Диформетоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	486.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
46	5-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	410
47	3-Этокси-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	440.1
48	3-(2-Гидроксиэтоксиг)-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	450.1
49	3-Этоксиг-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	444.2
50	5-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	410.1
51	5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	462.1
52	4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	455.1
53	(2-Этоксиг-4-{6-[2-(6-этоксигбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксиг)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	494
54	4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксигбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	453
55	5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метоксиг-2-метилбензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.1 (D)	490.4
56	5-[6-(2-Хроман-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	426.3
57	3-(3-Этоксиг-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота	1.0 (D)	462
58	5-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	426.2
59	4-{6-[2-(3-Метоксиг-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.0 (D)	460.3
60	3-Этоксиг-5-{6-[2-(3-метоксиг-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.2 (D)	454.1
61	(2-Этоксиг-4-{6-[2-(3-метоксиг-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	472.4
62	5-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.2 (D)	454.2
63	2-Циклобутоксиг-4-{6-[2-(6-метоксигбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	476.4
64	5-{6-[2-(6-Цианобензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	439.2
65	3-Этоксиг-5-{6-[2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	423.3
66	3-Этоксиг-5-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	438.3
67	5-{6-[2-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	412.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
68	2-Этокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	457.2002
69	3-Этокси-5-{6-[2-(5-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.8 (D)	439.1
70	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	494.3
71	5-{6-[2-(1-Аминонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	435.1
72	5-{6-[2-(7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	1.3 (D)	481.4
73	4-{6-[2-(3-Циано-1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (D)	457.3
74	2-Фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота	1.1 (D)	444.2
75	3-Этокси-5-{6-[2-(1-винилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	446.2
76	2-Изобутил-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.1 (D)	440.4
77	4-{6-[2-(6-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.8 (D)	447.2
78	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	474
79	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	484.2
80	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	480
81	6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-2-карбоновая кислота	0.7 (D)	448.2
82	(4-{6-[2-(6-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	459.3
83	2-Дифторметокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	450
84	(4-{6-[2-(3-Цианонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	469.3
85	6-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-2-карбоновая кислота	0.76 (B)	416.16
86	5-{6-[2-(5,8-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	457.2
87	5-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	469.4
88	5-[6-(2-Бензотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.8 (D)	427.4
89	(2-Этокси-4-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	502.4
90	5-{6-[2-(1-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.2 (D)	454.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
91	5-[6-(2-Бензотиазол-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.8 (D)	426.08
92	4-{6-[2-(3-Цианофталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.9 (D)	439.1
93	5-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-2-карбоновая кислота	0.7 (D)	448
94	3-Этокси-5-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.85 (A)	487.98
95	3-Этокси-5-{6-[2-(8-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.0 (D)	442.3
96	5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	440.3
97	4-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.7 (D)	449
98	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.8 (D)	439.1
99	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	496
100	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	460.3
101	2-Этокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	461.1751
102	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.9 (D)	478.3
103	(2-Этокси-4-{6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.8 (D)	468.3
104	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	459.1
105	2-Этокси-4-{6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	438
106	3-Этокси-5-{6-[2-(6-фторизохинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.6 (D)	439.2
107	(4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	464.3
108	5-{6-[2-(7-Фторизохинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	463.1
109	2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	450.1
110	2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	468.1
111	5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.9 (D)	414.2
112	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	464.1
113	4-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	0.8 (D)	473.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
114	5-{6-[2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	412.1
115	(4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	478.3
116	4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	453.9
117	5-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	473.1
118	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	464.3
119	5-{6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	480.2
120	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-уксусная кислота (*1)	1.1 (D)	482.3
121	{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифеноксид}-уксусная кислота	0.8 (D)	450.3
122	(2-Этокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-уксусная кислота	0.8 (D)	474.1
123	[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этил]-(6-хинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин	0.7 (D)	414.1
124	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	460.1
125	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота	1.0 (D)	446
126	2-Этокси-4-{6-[2-(6-этоксibenzo[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	464.3
127	2-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-4-карбоновая кислота	1.0 (D)	423.3
128	4-{6-[2-(6-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenzo[йная кислота (*1)	0.8 (D)	445.2
129	(4-{6-[2-(3-Диформетоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	510.3
130	(E)-3-(3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-акриловая кислота	1.2 (D)	460.3
131	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	464.4
132	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	422.1
133	5-{6-[2-(1,3-Диметил-1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	437.3
134	3-(2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-пропионовая кислота (*1)	0.8 (D)	472.4
135	5-[6-(2-Бензо[d]изотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	427.2
136	(2-Этокси-4-{6-[2-(1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-уксусная кислота	0.8 (D)	462.4

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
137	4-{6-[2-(7-Этоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	468.3
138	4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	424.2
139	(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	448
140	(2-Этоксид-4-{6-[2-(1-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	467.1
141	2-Этоксид-4-{6-[2-(1-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	438.1
142	(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	452.3
143	(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.9 (D)	478.4
144	{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}-уксусная кислота	0.8 (D)	450.3
145	(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	498.3
146	5-[6-(2-Бензооксазол-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.8 (D)	411.2
147	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота	1.0 (D)	446.3
148	(3-Этоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	1.0 (D)	448
149	5-{6-[2-(6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	460.1
150	2-Бутокси-6-фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.2 (D)	474.1
151	2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	434.3
152	4-{6-[2-(5-Метоксибензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	452.2
153	4-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	467
154	{4-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}-уксусная кислота	0.7 (D)	450.1
155	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксидбензойная кислота	0.9 (D)	420.1
156	{6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этил]-амин	1.0 (D)	452.3
157	(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	462.4
158	2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	450.3
159	(2-Этоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	464.1
160	(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	488.4
161	2-{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенил}-пропионовая кислота	0.8 (D)	448.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
162	2-Этокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	444.1
163	(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	474.3
164	5-{6-[2-(1,3-Дигидроизобензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	412.3
165	5-{6-[2-(6-Хлор-2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	484
166	(2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.8 (D)	458.4
167	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксibenзойная кислота	0.9 (D)	420.3
168	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.1 (D)	454.4
169	2-Бутокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.1 (D)	456.4
170	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	448.3
171	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	484.4
172	2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	428
173	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.7 (D)	454.1
174	2-Этокси-4-{6-[2-(4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	462.3
175	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.7 (D)	466.3
176	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	422.2
177	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.6 (D)	435.3
178	5-{6-[2-(4-Хлор-7-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.9 (D)	469.1
179	(4-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	493.1
180	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-дифторметоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	506.3
181	(4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	436.3
182	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.1 (D)	458.3
183	4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота	1.0 (D)	442.2
184	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	466.3
185	4-[6-(2-Индан-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	406.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
186	4-{{6-[2-(4-Хлор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.0 (D)	480.1
187	2-Циклобутокси-4-{{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	478.2
188	2-Этокси-4-{{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	458.4
189	{{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенил}}-уксусная кислота	0.8 (D)	434.1
190	4-{{6-[2-(6-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	436.3
191	(4-{{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	481.3
192	(2-Этокси-4-{{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	480.4
193	4-{{6-[2-(6-Метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	436.3
194	(2-Этокси-4-{{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	433.2
195	(2-Этокси-4-{{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	436.3
196	2-Циклобутокси-4-{{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота	0.9 (D)	492.4
197	(4-{{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	468.3
198	{{4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}}-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	434.1
199	6-{{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензофуран-3-карбоновая кислота	0.74 (B)	448.16
200	2-Циклобутокси-4-{{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота	1.0 (D)	448
201	2-(2-Этокси-4-{{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенокси)-пропионовая кислота	0.7 (D)	496.4
202	2-{{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}}-пропионовая кислота	0.8 (D)	464
203	4-{{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.7 (D)	447
204	4-{{6-[2-(4-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	436.2
205	(2-Этокси-4-{{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фениламино)-уксусная кислота	0.8 (D)	457.1
206	2-Циклобутокси-4-[6-(2-индан-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензойная кислота	1.0 (D)	430.3
207	(2-Этокси-4-{{6-[2-(1-метил-1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	447
208	2-Циклобутокси-4-{{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота	1.0 (D)	474.4

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
209	(4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	459.1
210	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.8 (D)	483
211	4-{6-[2-(3-Диформетоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.0 (D)	480
212	4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.8 (D)	447.4
213	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	464.3
214	2-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-пропионовая кислота	0.8 (D)	480.3
215	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.0 (D)	484.3
216	4-{6-[2-(8-Фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	441.9
217	(4-{6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота	0.7 (D)	504.3
218	2-Этокси-4-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	450.3
219	2-Метилсульфанил-4-[6-(2-нафталин-2-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензойная кислота	0.9 (D)	416.3
220	3-(2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(2-этокси-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	1.0 (D)	468
221	2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	448.4
222	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	436.4
223	2-(2-Этокси-4-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота	0.7 (D)	447
224	(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	466
225	(2-Этокси-4-{6-[2-(1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.6 (D)	433.3
226	[2-(1H-Индол-6-ил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.6 (D)	354.3
227	2-Этокси-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	422.3
228	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	477.3
229	{4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	434.4
230	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	458.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
231	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	458.1
232	N-(2-Этоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксаламовая кислота	0.9 (D)	471
233	2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота	0.8 (D)	478.1
234	2-(2-Гидроксиэтоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.8 (D)	444.3
235	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(8-метилхинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.7 (D)	455.3
236	2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота	0.8 (D)	466
237	4-[6-(2-Бензотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.7 (D)	423.1
238	4-{6-[2-(6-Фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.9 (D)	424.2
239	(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.68 (A)	468.05
240	2-Этоксид-4-{6-[2-(3-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	428.3
241	4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	0.9 (D)	430.3
242	3-Этоксид-5-{6-[2-(1-этил-1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.0 (D)	437.2
243	4-{6-[2-(8-Фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	434.1
244	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	448.3
245	2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-2-метилпропионовая кислота	1.0 (D)	516
246	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойная кислота	0.9 (D)	482.3
247	(4-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	478.1
248	4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	406.2
249	6-{6-[2-(1Н-Индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-1,2-дигидро-индазол-3-он	0.6 (D)	385.3
250	4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	406.2
251	3-Этоксид-5-{6-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.2 (D)	454.2
252	4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	0.9 (D)	430.3
253	4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота (*1)	0.8 (D)	445.3
254	2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	434.1
255	4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота (*1)	0.9 (D)	422.3
256	(2-Этоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	448

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
257	4-[6-(2-Хроман-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	422.1
258	(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	1.0 (D)	486
259	2-Этоксид-4-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.7 (D)	403.3
260	4-{6-[2-(1-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота	1.0 (D)	448.2
261	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	466.4
262	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторбензойная кислота (*1)	1.2 (D)	528
263	4-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	1.0 (D)	489.3
264	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.2 (D)	498.4
265	4-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота	0.9 (D)	446
266	4-[6-(2-Хроман-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота	0.9 (D)	446.3
267	[2-(1Н-Индол-6-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.7 (D)	354.3
268	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.0 (D)	460.4
269	2-Этоксид-4-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	432.2
270	(4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	466.3
271	(2-Этоксид-4-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.7 (D)	417.3
272	6-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-1Н-индол-3-карбоновая кислота	0.7 (D)	415.2
273	4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	0.9 (D)	471.3
274	(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-метиламинонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксид)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	472
275	2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	438.3
276	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	406.2
277	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	440
278	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	429.3
279	4-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота (*1)	1.0 (D)	448.4
280	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	478.3
281	3-Гидрокси-4-(4-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-циклобут-3-ен-1,2-дион	0.7 (D)	411.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
282	2-Этокси-6-метокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	474.3
283	3-(5-{6-[2-(7-Фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-ил)-оксетан-3-ол	0.6 (D)	453.3
284	2-Этокси-4-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	472.4
285	4-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	422.1
286	2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.8 (D)	452.3
287	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	443.3
288	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	462.1
289	(2-Этокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	448
290	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	448
291	4-[6-(2-Бензотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойная кислота (*1)	0.8 (D)	447.3
292	4-{6-[2-(8-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.8 (D)	438
293	4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксибензойная кислота (*1)	0.8 (D)	404.3
294	Амид 5-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты	0.7 (D)	364.2
295	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.9 (D)	432.3
296	2-Этокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	434.3
297	(2-Этокси-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.8 (D)	448.4
298	(2-Этокси-4-{6-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота (*1)	1.1 (D)	478.3
299	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.7 (D)	452.3
300	2,6-Диметокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.8 (D)	460.2
301	(4-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота (*1)	0.7 (D)	497.3
302	5-(4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3(2Н)-он [таутомерная форма: 5-(4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ол]	0.9 (D)	424.3
303	{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилфенил}-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	436.2
304	4-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензойная кислота (*1)	0.8 (D)	451.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
305	(4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.9 (D)	450.1
306	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.0 (D)	460.1
307	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенол	0.7 (D)	367.4
308	{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]-2-этоксифенил}-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	448.3
309	4-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксibenзойная кислота	0.8 (D)	420.3
310	4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.7 (D)	424.3
311	{4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенил}-уксусная кислота	0.7 (D)	418
312	2-Этокси-4-{6-[2-(3-метиламинонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.9 (D)	443
313	2-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-2-метилпропионовая кислота	0.8 (D)	510
314	(2-Этокси-4-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	446
315	2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	438.3
316	Сложный метиловый эфир (3-этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусной кислоты	1.2 (D)	462.3
317	4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.8 (D)	404.3
318	[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этил]-(6-изохинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин	0.6 (D)	414.1
319	4-{6-[2-(1H-Индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.7 (D)	405
320	4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2,6-диметоксибензойная кислота	0.8 (D)	436.1
321	2-{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенокси}-2-метилпропионовая кислота	0.9 (D)	478.3
322	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	429.4
323	6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-3-карбоновая кислота	0.6 (D)	447
324	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.8 (D)	456.4
325	4-{6-[2-(6-Дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.8 (D)	474.3
326	(4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.8 (D)	450.4
327	2-Этокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.8 (D)	436
328	4-{6-[2-(1H-Индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	0.7 (D)	405.3

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	МС данные, m/z [$M+H$] ⁺
329	4-{6-[2-(7-Метокси-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.6 (D)	450.2
330	[2-(5,7-Дифторхиолин-6-ил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.6 (D)	402.1
331	2-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-6-карбоновая кислота	1.0 (D)	423.3
332	{4-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этоксифенил}-уксусная кислота	0.8 (D)	434.3
333	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1,3-дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.1 (D)	476.1
334	4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.0 (D)	450.1
335	5-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.1 (D)	455.9
336	4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.0 (D)	452.3
337	2-(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-акриловая кислота	0.7 (D)	434

Пример 338: 3-{3-Этокси-5-[6-(2-хиолин-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-(6-((2-(хиолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике D с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола и дигидрохлорида 2-(хиолин-6-ил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+ = 461.07$.

а) 3-(3-Этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Суспензию 3-(3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (5180 мг, 12.1 ммоль) в HCl (4M 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; $[M+H]^+ = 307.01$.

b) 3-(3-Этоксипиридин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол

К смеси 3-этоксипиридин-4-илтиофен-2-карбоксамид (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. Упаривание растворителя и растирание в 2 н. HCl дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (7.15 г, 99%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 321.14$.

c) 3-Этоксипиридин-4-илтиофен-2-карбоксамид

Суспензию 3-этоксипиридин-4-илтиофен-2-карбонитрила (6860 мг, 24.7 ммоль), TEA (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. 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-Этоксипиридин-4-илтиофен-2-карбонитрил

К суспензии 3-этоксипиридин-4-илтиофен-2-карбоксамид (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, 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 В: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 262.26$.

е) 3-Этоксид-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

К раствору 3-этоксид-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 NH₄OH (25% раствор, 61.1 мл, 397 ммоль), и РМ перемешивают при КТ в течение 30 мин, 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 В: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 280.22$.

ф) 3-Этоксид-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Суспензию метил 3-этоксид-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (7870 мг, 26.2 ммоль) в MeOH (210 мл) и NaOH 2М (38.8 мл, 419 ммоль) перемешивают в течение ночи при КТ. Затем ее подкисляют с помощью HCl 24.5% (8 н.) (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 В: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 281.19$.

г) Метил 3-этоксид-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат

Смесь метил 3-этоксид-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) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (7.87 г, 89%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 295.18$.

h) 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.2.9., используя метил 3-этокситиофен-2-карбоксилат, в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС В: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 313.13$.

Пример 339: 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(1Н-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(1Н-индол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол] (*2)

Следуя общей методике Д с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и 2-(1Н-индол-5-ил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде очень бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 449.04$.

Пример 340: 3-{5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике Д с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и гидрохлорида 2-(бензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (А.1.26.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 465.72$.

Пример 341: 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-(6-((2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике Д с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амин (А.1.71.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 481.73$.

Пример 342: 3-(3-Этоксигидрокси-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он
[таутомерная форма: 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя общей методике D с использованием 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и гидрохлорида 2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этан-1-амин (А.1.31.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 495.97$.

10 **Пример 343:** 3-(3-Этоксигидрокси-5-{6-[2-(1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(1H-индол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

15 Следуя общей методике D с использованием 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и 2-(1H-индол-6-ил)этан-1-амин (А.1.41.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 449.08$.

20 **Пример 344:** 3-{5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

25 Следуя общей методике D с использованием 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин (А.1.80.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 454.02$.

30 **Пример 345:** 3-{3-Этоксигидрокси-5-[6-(2-нафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-((2-(нафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя общей методике D с использованием 3-(3-этоксигидрокси-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и 2-(нафталин-2-ил)этан-1-амин (А.1.5.1.), указанное в заголовке соединение

получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 460.05$.

Пример 346: 3-(5-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

5 **[таутомерная форма: 3-(5-(6-((2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]**

10 Следуя общей методике Д с использованием 3-(3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола (Пример 338-а) и гидрохлорида 2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)этан-1-амина (А.1.55.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 496.70$.

Пример 347: 3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидин

15 Смесь 3-этокси-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (50 мг, 0.119 ммоль), гидрохлорида гидроксиамина (16.7 мг, 0.238 ммоль) и $NaHCO_3$ (25 мг, 0.298 ммоль) в воде (0.026 мл) и EtOH (1.00 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90°C в течение 1.5 ч. После того, как смесь охладится до КТ, ее разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой затем два раза промывают соевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (17.3 мг, 32%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 479.02$.

25 **а) 3-Этокси-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил**

30 Следуя общей методике Д с использованием 3-этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила и гидрохлорида 2-(7-фторхинолин-6-ил)этан-1-амина (А.1.54.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 420.16$.

б) 3-Этокси-5-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил

Следуя методике, описанной для Примера 338-а, с использованием 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (Пример 338-d),

указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 289.01$.

Пример 348: 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(3-этокси-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

Следуя методике, описанной для Примера 338-b, с использованием 3-этокси-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидина (Пример 347), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 479.02$.

Пример 349: {6-[4-Этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этил]-амин

К суспензии 3-этокси-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (Пример 347-а, 35 мг, 0.0834 ммоль) в толуоле (0.63 мл) добавляют триметилсилилазид (0.0173 мл, 0.125 ммоль) и оксид дибутилолова (2.08 мг, 0.00834 ммоль). РМ перемешивают при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке, охлаждают до КТ и распределяют между солевым раствором и EtOAc. Органические экстракты сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6 мг, 15%). ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 463.06$.

Пример 350: 4-Этокси-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-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 (0.14 мл, 1.0 ммоль) и PyBop (156 мг, 0.3 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение нескольких минут до полного растворения и добавляют гидрохлорид 2-(1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин (А.1.2.1., 56 мг, 0.25 ммоль). РМ нагревают при 100 °C в течение 30 мин в микроволновом приборе. Добавляют 10% NaOH (0.721 мл, 2 ммоль), и РМ перемешивают при 70°C в течение ночи. Очистка с помощью преп. ЖХ-МС дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 435.21$.

а) Этил 4-этокси-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 338-а, с использованием
 5 этил 4-этокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата, указанное в
 заголовке соединения 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
 10 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
 15 заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (1.75 г, 76%). ЖХ-
 МС В: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 310.24$.

с) Этил 4-гидрокси-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

К раствору 6-метоксипиримидин-4-карботиоамида (1000 мг, 5.85 ммоль) в
 20 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
 25 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 351: 4-Этил-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 350, используя
 гидрохлорид 2-(1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин (А.1.2.1.) и этил 4-этил-2-
 (6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат, указанное в заголовке

соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 419.05$.

а) Этил 4-этил-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-карбоксилат

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 350-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 352: 3-(4-Этоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная
 20 **форма: 3-(4-этоксид-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-**
4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол] (*1)

Следуя общей методике D с использованием гидрохлорида 2-(1-
 метилнафталин-2-ил)этан-1-амин (А.1.2.1.) и 3-(4-этоксид-2-(6-
 гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола, указанное в
 25 заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R
 $= 1.11$ мин; $[M+H]^+ = 475.16$.

а) 3-(4-Этоксид-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-
[1,2,4]оксадиазол-5-ол

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 338-а, с использованием
 30 3-(4-этоксид-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 338-b, 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 338-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 РМ 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 350-b, 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 353: 3-(4-Этил-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он [таутомерная форма: 3-(4-этил-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]

5 Следуя общей методике D, используя 3-(4-этил-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол и гидрохлорида 2-(1-метилнафталин-2-ил)этан-1-амин (А.1.2.1.), указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 459.16$.

а) 3-(4-Этил-2-(6-гидроксипиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-
10 **[1,2,4]оксадиазол-5-ол**

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 338-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 338-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 338-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 338-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 338-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 351-b, 1000 мг, 3.09 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН 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 354: 3-Этокси-5-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-N-сульфамойлтиофен-2-карбоксамид

3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновую кислоту (Пример 7, 50 мг, 0.15 ммоль) растворяют в смеси ДМСО/ТГФ (2:1) (3.3 мл) и добавляют CDI (28.1 мг, 0.173 ммоль). РМ нагревают при 60°C в течение 1 ч, охлаждают до КТ и обрабатывают сульфамидом (24.4 мг, 0.254 ммоль) и DBU (0.0431 мл, 0.288 ммоль). РМ перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют 2М HCl (5 мл), осадок отфильтровывают и затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (52 мг, 88%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 512.13$.

Пример 355: N-(3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонил)-метансульфонамид

Следуя методике, описанной для синтеза Примера 354, с использованием 3-этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты (Пример 7) и метансульфонамида, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 511.16$.

Соединения Примеров 356 - 456, которые перечислены в Таблице 5 ниже, получают путем применения одной из вышеупомянутых методик, А, В или С, к пиримидингалогенидным производным А.1.1. – А.1.xx. в сочетании с

коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.2.1. – А.2.45.

Таблица 5: Примеры 356 - 456

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
356	Амид 5-{6-[2-(5,7-дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты	0.738	412.2
357	(4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.862	465.2
358	4-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (1*)	0.999	454.2
359	5-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	1.147	460.2
360	4-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота	1.013	456.2
361	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.944	436.1
362	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (1*)	1.091	442.1
363	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.855	450.1
364	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	0.954	438.1
365	2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.937	436.1
366	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.039	462.1
367	3-Этокси-5-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (1*)	1.085	442
368	(2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.845	450.1
369	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	0.945	438.1
370	{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-этокси-6-фторфенил}-уксусная кислота (1*)	0.941	450.2
371	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.957	480.1
372	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.977	464.3
373	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.826	482.2
374	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	1.03	488.4
375	(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.976	468.2

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
376	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (1*)	1.114	438
377	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (1*)	0.977	446.4
378	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (1*)	0.997	434.1
379	4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (1*)	0.842	448
380	4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (1*)	1.049	454.1
381	(2-Метокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.797	448.1
382	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.797	436.2
383	(2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	1.059	450.1
384	(2-Метокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.861	456.3
385	(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.885	460.1
386	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.89	448.1
387	(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.777	462.2
388	(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.95	468.2
389	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	0.996	434.1
390	(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.897	448.2
391	3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (1*)	1.12	438.2
392	(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.894	476
393	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.905	464.1
394	(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.958	484.2
395	2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.84	466.2
396	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.934	490
397	(4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.823	476.1

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
398	(2-Этоксид-6-фтор-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.888	496.1
399	(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.776	478.1
400	4-{6-[2-(7-Метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	0.845	466.2
401	рац-2-(4-{6-[2-(7-Метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-пропионовая кислота (1*)	0.83	476.1
402	(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.831	476.2
403	(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторфенил)-уксусная кислота (1*)	0.889	496.2
404	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.968	466
405	4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	0.976	468.2
406	(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.876	480.3
407	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.064	492
408	(4-{6-[2-(5-Фтор-7-метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.8	480.1
409	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.939	462
410	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.968	492.1
411	(2-Изобутил-4-{6-[2-(7-метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.821	476.1
412	(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.88	490.2
413	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (1*)	1.052	448.2
414	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (1*)	1.056	448.1
415	4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (1*)	1.075	478
416	2-Изобутил-4-{6-[2-(7-метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.899	462
417	4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (1*)	0.961	476

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
418	2-Этоксид-4-{6-[2-(3-этоксид-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.07	472.3
419	4-{6-[2-(3-Этоксид-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	1.075	474.3
420	(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-этоксид-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.969	486
421	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота (1*)	0.812	480.1
422	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота (1*)	0.821	480.1
423	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-метоксид-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота (1*)	0.87	500.2
424	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.885	464
425	(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.822	492.1
426	(2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.807	492.1
427	(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.948	518.2
428	(4-{6-[2-(7-Метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.938	518
429	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (1*)	0.992	454.1
430	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксидбензойная кислота (1*)	1.086	478.1
431	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.886	466.4
432	2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.904	478.1
433	5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (1*)	0.987	492
434	(2-Метоксид-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.734	464.1
435	2-Этоксид-4-{6-[2-(5-фтор-7-метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.812	468.1
436	2-Этоксид-4-{6-[2-(3-этоксид-1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.075	476.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
437	3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифеноксипропионовая кислота (1*)	0.77	466.2
438	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифеноксипропионовая кислота (1*)	0.781	466.1
439	2-Этоксипропионовая кислота (1*)	0.739	447.4
440	(4-{6-[2-(7-Этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (1*)	0.8	459
441	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.835	500.1
442	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.816	504.1
443	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.987	492.4
444	(2-Этил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.772	462
445	(2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (1*)	0.893	454.2
446	2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.985	440.1
447	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-этоксипропионовую кислоту)-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.861	476
448	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.001	468
449	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	0.952	448.2
450	(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (1*)	0.879	504
451	3-(2-Этоксипропионовая кислота (1*))	1.024	478.2
452	{6-[3-Этоксипропионовую кислоту)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этил]-амин	0.961	462.3
453	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксифенил)-уксусная кислота (1*)	1.084	466.1
454	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (1*)	1.088	466.3
455	3-Этил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (1*)	1.174	428.2
456	(3-Этоксипропионовую кислоту)-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота (1*)	1.015	458.2

Пример 457: 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензамид

К раствору 4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты (Пример 389, 0.08 ммоль), хлорида аммония (5.7 мг, 0.096 ммоль), 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 получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 46%). ЖХ-МС С: $t_R = 0.834$ мин; $[M+H]^+ = 435.0$.

Следуя методике, описанной для Примера 457, с использованием 4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты (Пример 389) или 2-этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты (Пример 361) и соответствующих коммерчески доступных аминов, синтезируют следующие примеры:

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z $[M+H]^+$
458	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-метил-2-пропилбензамид	0.869	449.3
459	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-пропилбензамид	0.885	507.2
460	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-2-пропилбензамид	0.814	479.1
461	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид	0.869	437.1
462	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-метил-бензамид	0.91	451.3
463	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-бензамид	0.92	509.3
464	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-бензамид	0.844	481.3

Соединения Примеров 465 - 564, которые перечислены в Таблице 6 ниже, получают путем применения одной из вышеупомянутых методик, А, В или С, к пиримидингалогенидным производным А.1.1. – А.1.хх. в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.2.1. – А.2.хх.

Таблица 6:

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
465	2-Этоксид-4-{{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота	0.95	434.3
466	(2-Этоксид-4-{{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-феноксид)-уксусная кислота	0.829	464
467	6-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-3-карбоновая кислота	0.844	416.2
468	Сложный метиловый эфир 3-гидроксид-5-{{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-тиофен-2-карбоновой кислоты	1.303	420.3
469	(2-Этоксид-6-фтор-4-{{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.996	464.3
470	2-Этоксид-4-{{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота (*1)	0.945	432.2
471	2-Циклобутоксид-4-{{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота (*1)	1.051	457.9
472	(2-Этоксид-4-{{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.844	446.2
473	4-{{6-[2-(7-Метилбензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.95	434
474	рац-5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (*1)	0.733	416.1
475	(4-{{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.804	436.1
476	2-Этоксид-4-{{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-бензойная кислота (*1)	0.95	432.3
477	4-{{6-[2-(7-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.955	433.9
478	4-{{6-[2-(7-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.006	430.1
479	{{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-пропксифенил}}-уксусная кислота (*1)	0.859	446.3
480	(4-{{6-[2-(7-Метоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-пропксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.774	478.1
481	рац-2-{{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-пропилфенил}}-пропионовая кислота (*1)	0.905	444.3
482	рац-2-(4-{{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-пропилфенил)-пропионовая кислота (*1)	0.935	462.2
483	4-{{6-[2-(7-Фтор-6-метоксидбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.015	464.1
484	3-Этоксид-5-{{6-[2-(7-фтор-6-метоксидбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.116	472.1

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
485	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.824	466.1
486	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.91	478.2
487	рац-2-(4-{6-[2-(7-Этоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-пропионовая кислота (*1)	0.87	490
488	3-Этоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.162	492.1
489	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	1.036	446.1
490	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидигидробензойная кислота (*1)	0.975	452.1
491	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксибензойная кислота (*1)	1.01	450
492	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксибензойная кислота (*1)	1.001	450
493	2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.844	464.1
494	2-Циклобутоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.93	512.3
495	4-{6-[2-(7-Дифторметоксидигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	0.844	488.2
496	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.87	392.1
497	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксидигидробензойная кислота (*1)	0.869	422.1
498	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.92	464.1
499	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	1.081	506.3
500	(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	1.086	510.1
501	(4-{6-[2-(3-Хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.945	482.2
502	(4-{6-[2-(3-Хлор-7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.9	484.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
503	(4-{6-[2-(7-Этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.73 (ЖХ-МС В)	446.2
504	(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.789	446.1
505	(2-Метокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.698	434.1
506	(2-Этоксид-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.743	448.2
507	3-(2-Метокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота (*1)	0.678	464
508	2-Этоксид-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.809	434
509	(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусная кислота (*1)	0.91	488.2
510	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.844	500.1
511	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.809	470.1
512	(4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.769	462.1
513	(2-Этил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.734	432.2
514	(2-Этил-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.824	434.1
515	2-Этил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.804	418.1
516	4-{6-[2-(7-Этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота (*1)	0.839	448
517	2-Этил-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.955	410
518	2-Этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.93	420
519	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.819	446.1
520	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.784	461.9
521	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.98	438

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
522	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.779	486.2
523	(2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.759	478
524	(2-Этил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.718	448.2
525	(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.849	488.2
526	(4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.784	446.2
527	(4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.744	432.2
528	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.784	450.3
529	3-(4-(6-((2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он [таутомерная форма: 3-(4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол]	0.92	434.2
530	7-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиназолин-2-он	0.774	434.3
531	2-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-4-карбоновая кислота (*1)	0.93	433
532	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилфенол	0.794	394.3
533	2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.006	454.1
534	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.041	464.3
535	3-(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота (*1)	1.187	472.2
536	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-дион	0.908	446.1
537	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксоуксусная кислота	0.915	466.3
538	Сложный метиловый эфир 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты	1.086	464.3
539	[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этил]-[6-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.779	389.4
540	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.935	474.3

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
541	(2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.991	470.1
542	(2-Этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.854	450.3
543	5-(4-(6-((2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3(2H)-он [таутомерная форма: 5-(4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ол]	0.854	433.9
544	(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.789	422.3
545	(3-Этил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	0.981	442.4
546	(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилфенил)-уксусная кислота (*1)	0.945	456.2
547	1-Этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.749	411.3
548	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-пропил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (*1)	0.794	425.1
549	6-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-3-карбоновая кислота (*1)	0.89	434.1
550	5-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(2-этокси-4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он]	1.001	477.3
551	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.981	480.3
552	2-Этокси-3-фтор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.99	456.3
553	5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-изоксазол-3-ол [таутомерная форма: 5-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксифенил)изоксазол-3(2H)-он]	0.945	463.3
554	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.965	412.2
555	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензойная кислота (*1)	0.874	408.3
556	(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропилтиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	1.046	456.3
557	1-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-циклопропанкарбоновая кислота (*1)	0.95	476.1
558	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-7-карбоновая кислота (*1)	0.804	433.4

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС С)	МС данные, m/z [M+H] ⁺
559	(3-Дифторметокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота (*1)	1.096	480.2
560	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-пропионовая кислота (*1)	0.829	452.1
561	2-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-карбоновая кислота (*1)	1.096	432.9
562	6-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота (*1)	0.779	434.3
563	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-гидроксibenзойная кислота (*1)	0.91	410.2
564	(2-Этоксис-3-фтор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота (*1)	0.91	470

Пример 565: 3-(2-Этоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тион (таутомерная форма: 3-(2-этоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол)

К раствору (E/Z)-2-этоксис-N'-гидроксис-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензимидамида (79 мг, 0.166 ммоль) в диоксане (0.8 мл) и ДМСО (0.8 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (46.8 мг, 0.25 ммоль) и DBU (0.0989 мл, 0.649 ммоль). РМ нагревают при 90°C и перемешивают в течение ночи. Диоксан удаляют в вакууме, затем раствор фильтруют через ПТФЭ фильтр, промывая MeCN и ДМФА, и очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка (45 мг, 56%). ЖХ-МС С: t_R = 1.141 мин; [M+H]⁺ = 484.1.

а) (E/Z)-2-Этоксис-N'-гидроксис-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензимидамид

Раствор 2-этоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрила (87 мг, 0.213 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.0224 мл, 0.532 ммоль), TEA (0.0745 мл, 0.532 ммоль) и EtOH (2 мл) нагревают при 90°C и перемешивают в течение ночи. РМ охлаждают до КТ, и осадок собирают путем фильтрования, промывают водой, EtOH и в заключение Et₂O, и сушат в высоком

вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (79 мг, 84%). ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 442.0$.

б) 2-Этоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил

Следуя общей методике А с использованием 6-хлор-N-(2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амина (А.1.2.) и 4-циано-3-этоксифенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 408.97$.

Пример 566: 3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он (таутомерная форма: 3-(2-этоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол)

В пробирку для МВ прибора загружают (Е/З)-2-(2-этоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-N'-гидроксиацетимидаид (35 мг, 0.077 ммоль), DBU (0.035 мл, 0.23 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (26 мг, 0.154 ммоль), диоксан (1 мл) и ДМСО (1 мл). Пробирку закрывают колпачком и нагревают при 110°C в течение 30 мин в микроволновом приборе. После того, как смесь охладится до КТ, диоксан удаляют и смесь очищают с помощью преп. ЖХ-МС с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, 62%). ЖХ-МС С: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 482.2$.

а) (Е/З)-2-(2-Этоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-N'-гидроксиацетимидаид

2-(2-Этоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)ацетонитрил (32 мг, 0.076 ммоль) растворяют в EtOH (1 мл) затем добавляют раствор гидроксиламина (50% в H₂O, 0.023 мл, 0.379 ммоль). Смесь нагревают при 120°C в течение 30 мин в микроволновом приборе, охлаждают до КТ и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (35 мг, колич.). ЖХ-МС В: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 456.5$.

б) 2-(2-Этоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)ацетонитрил

Следуя общей методике А с использованием 6-хлор-N-(2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)пиримидин-4-амина (А.1.2.) и 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 423.4$.

с) 2-(2-Этоксифенил)-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.2.12., 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

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для Примера 338-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

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для Примера 338-е, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)уксусной кислоты. ЖХ-МС В: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 257.85$.

Пример 567: 3-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-4-ил}-бензил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-тион (таутомерная форма: 3-(2-этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-4-ил}-бензил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиол)

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для Примера 566, используя (E/Z)-2-(2-этоксифенил)-4-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-N'-гидроксиацетимидамид (Пример 566-а) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол. ЖХ-МС С: $t_R = 0.995$ мин; $[M+H]^+ = 498.2$.

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.

ЕМТ-6 мышинная опухолевая модель

Линию клеток ЕМТ-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 АТСС (американская коллекция типовых культур, Манассас, Виргиния, США).

ЕМТ-6 опухолевые клетки выращивают в виде монослоя при 37°C во влажной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в RPMI 1640, содержащей 2 мМ 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 1x10⁶ ЕМТ-6 клеток в 200 мкл RPMI 1640 в правый бок, либо путем инъекции 2.5x10⁵ ЕМТ-6 клеток в 50 мкл RPMI1640 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 Crlnerse.

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 ЕР2 и/или ЕР4, и соединение дают ежедневно в течение по меньшей мере 3 недель.

Массу опухоли измеряют в конце исследования.

Биологические 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-аррестинового 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 PTGER4 (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-аррестинового клетки (DiscoverX 93-021-4C1) 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.

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 (Сауман 14010, базовый раствор: 10 мМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 5 мкМ, 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. 5 мкМ) переносят в аналитический планшет. Планшет инкубируют 120 минут при 37°C.

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 на аналитический планшет и инкубируют в течение 1 часа при КТ 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).

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:

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 (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 приготавливают 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.

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 на

аналитический планшет и инкубируют в течение 1 часа при КТ 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).

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 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 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 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.

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).

5 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).

10 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 КТ. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 микролитра PGE₂ (конечная конц. 75 нМ). Планшет инкубируют 30 минут при КТ. Добавляют пять
15 мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2), и планшет инкубируют еще час при КТ 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)
20 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).

25 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:

30 Клетки BT549 (NCI/№ 0507282) 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 готовят с концентрацией 10 мМ 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).

5 PGE₂ (Сауман 14010, базовый раствор: 6 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 6 нМ, соответствующей EC₈₀.

10 2.5 микролитра разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 45 минут при КТ. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 микролитра PGE₂ (конечная конц. 6 нМ). Планшет инкубируют 30 минут при КТ. Добавляют пять мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2), и планшет инкубируют еще час при КТ в темноте и затем считывают с использованием ридера BMG LABTECH PHERAstar (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 620 и 665 нм).

15 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).

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.

Значения антагонистической активности иллюстративных соединений (IC₅₀ в нМ) в анализах на основе бета-аррестина и cAMP представлены в Таблице 7:

25 **Таблица 7:**

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
1	6	2	8	1	285		341	7520	513
2	113	3	79	1	286	198		86	515
3		1	26	2	287			515	520
4	11	4	2	3	288	156		85	523
5	39	5	28	3	289	144	964	358	525

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
6	11	6	37	4	290	163	438	194	527
7	21	14	12	5	291		815	269	538
8	5	22	1	6	292		1510	688	538
9	59	6	67	6	293			255	540
10	237	21	145	6	294			786	561
11		13	277	7	295		603	520	568
12	7	20	3	7	296	34	1600	61	583
13	12	9	15	8	297		2120	782	592
14	23	22	55	8	298			716	613
15	177	12	28	8	299	307	367	250	444
16		5	269	8	300			312	624
17	108	8	171	9	301			425	626
18	6	70	4	10	302			384	630
19		16	249	11	303	313	384	746	633
20	27	74	11	12	304			408	652
21		58	912	12	305	57	1350	232	653
22		20	395	13	306		610	274	654
23	15	3	19	14	307			677	658
24	72	18	52	15	308		866	926	674
25	96	16	98	22	309			>27700	677
26	19	22	19	16	310		937	564	683
27	75	16	19	17	311		310	538	685
28	135	96	74	61	312		556	2490	689
29	53	33	52	17	313			273	691
30	29	51	14	17	314	3460	378	9230	701
31		6	7740	18	315	134		73	703
32	199	56	161	18	316			792	729
33		11	537	18	317	501		233	751
34	6	25	8	18	318	408		247	753
35	359	23	194	18	319		1180	354	559
36		20	557	18	320			440	766

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
37		16	281	22	321			562	772
38	226	123	210	28	322			809	814
39	4	14	2	19	323	438	1900	114	835
40	126	25	228	20	324			899	858
41	405	30	164	21	325	441		332	887
42	240	25	137	21	326	126	1070	160	910
43	54	44	43	21	327	296		159	920
44		24	283	21	328	287	919	108	938
45	127	5	185	21	329		798	755	956
46	47	19	45	22	330	158		249	1040
47	45	85	91	22	331	69		135	1180
48			66	22	332		415	12200	1510
49	10	223	8	23	333	359	128		
50	61	27	52	24	334	791	408	1630	230
51	230	22	207	25	335	100	12	268	3
52	318	63	158	25	336	225	113		
53	5	12	12	25	337	664	1320	1310	1430
54		68	331	27	338		15	459	64
55	844	25	335	16	339	66	10	90	22
56	538	27	190	28	340	12	3	104	11
57	195	34	191	28	341	12	14	41	36
58		13	9390	30	342	7	3	20	19
59	37	94	18	30	343	9	2	23	12
60		3	320	31	344	33	39	33	14
61	148	28	214	46	345		6	683	30
62		16	301	32	346		57	282	110
63	16	50	12	33	347		31	495	172
64	25	41	28	33	348	172	2	113	8
65		33	304	35	349	109	4	103	14
66		21	1220	35	350	83	21	51	10
67	123	40	110	36	351	475	79	236	167

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
68	65	70	46	49	352	42	5	142	24
69	438	59	222	38	353	237	9	115	109
70		209	441	38	354	41	32	27	56
71		24	301	39	355	55	29	46	95
72		37	892	39	356			2340	828
73	809	91	1770	39	357		22	967	17
74	450	257	151	40	358	538	138	219	90
75		86	483	41	359	40	9	61	2
76	360	120	221	42	360	137	69	183	44
77	47	154	25	43	361	187	116	270	68
78	141	21	219	44	362	20	6	21	1
79	43	56	83	44	363	479	59	534	35
80	17	32	37	45	364	151	52	37	18
81	122	1840	123	164	365	77	149	29	55
82		128	251	46	366	84	119	30	47
83	274	255	70	47	367	7	2	6	1
84		19	1280	47	368	221	66	119	37
85			87	49	369	66	91	9	31
86		79	445	49	370	438	105	312	81
87	173	85	134	51	371	86	88	48	68
88	107	59	64	53	372	75	195	111	200
89		17	19400	54	373	257	118	286	117
90		26	378	55	374	334	52	304	45
91		40	586	56	375	229	46	294	66
92		105	1680	57	376	50	13	188	11
93	275	1260	85	118	377	8	68	27	92
94	423	49	528	59	378	20	36	110	66
95		25	447	59	379	51	155	87	245
96	148	92	57	61	380	16	17	124	54
97	192	147	78	63	381	51	126	165	119
98		33	314	64	382	160	81	675	222

Прим.	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC₅₀	hEP4 b-app. IC₅₀	hEP2 cAMP IC₅₀	hEP4 cAMP IC₅₀
99	16	60	13	67	383	177	194	650	270
100	35	176	29	67	384	145	28	577	59
101		30	102	35	385	30	71	180	134
102	9	141	6	70	386	64	28	453	54
103	51	18	89	71	387	61	49	205	62
104	12	91	13	71	388	45	13	626	51
105	40	53	76	73	389	51	25	231	57
106		135	831	74	390	264	29	590	32
107			950	76	391	131	19	243	6
108		66	740	77	392	66	292	156	111
109	34	101	12	78	393	155	166	439	81
110	56	179	61	81	394	163	80	639	70
111	115	89	49	81	395	4	98	5	128
112	40	127	69	82	396	2	44	1	20
113		179	251	82	397	7	35	25	34
114	222	640	222	85	398	9	26	30	18
115	243	53	682	85	399	10	30	40	48
116	76	135	23	86	400	2	44	2	37
117	53	131	61	88	401	331	114	739	236
118	34	74	66	88	402	22	61	48	131
119	32	113	41	90	403	57	65	135	112
120	114	61	111	92	404	20	80	27	71
121		42	283	93	405	9	79	7	18
122		19	324	95	406	45	62	220	101
123		353	588	97	407	22	66	21	44
124	113	215	95	99	408	29	24	126	20
125	116	226	129	99	409	260	57	486	87
126	8	66	6	101	410	153	113	665	170
127	181	109	101	103	411	97	31	325	94
128	151	192	76	103	412	20	40	57	79
129		35	494	104	413	62	41	119	38

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
130		23	423	106	414	219	48	505	88
131		68	353	106	415	63	52	106	57
132	82	161	66	107	416	245	82	123	83
133		42	482	109	417	38	174	31	240
134		63	358	84	418	10	54	45	148
135	198	172	171	115	419	3	30	29	85
136		29	677	120	420	27	30	257	119
137	14	124	4	120	421	84	22	247	27
138	74	358	61	120	422	249	23	492	18
139	85	157	131	121	423	49	10	230	6
140		95	459	121	424	424	80	782	89
141		131	328	122	425	65	152	226	356
142	121	180	177	127	426	9	46	22	48
143		22	787	128	427	17	90	17	190
144		91	751	132	428	7	41	7	50
145		90	519	134	429	52	60	66	38
146	258	361	115	137	430	69	66	185	40
147		219	571	141	431	179	52	460	43
148	174	46	126	141	432	20	87	10	72
149		194	619	144	433	30	19	57	13
150	230	222	219	144	434	26	58	25	95
151	32	618	35	145	435	46	110	28	80
152	119	352	111	145	436	16	31	110	57
153		757	340	146	437	104	41	227	37
154		99	25000	147	438	519	49	708	29
155	232	301	161	151	439	17	197	33	139
156	107	36	221	154	440	11	51	25	65
157	7	89	22	156	441	10	53	21	31
158	23	185	16	157	442	82	27	224	81
159	180	140	179	157	443	107	29	549	43
160	35	24	93	158	444	15	43	22	80

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
161		199	524	130	445	88	38	525	104
162		134	371	158	446	32	108	160	98
163	85	98	246	158	447	2	130	16	136
164	269	93	149	163	448	15	46	55	26
165		188	333	164	449	83	46	131	21
166		49	297	165	450	66	97	165	80
167		361	714	166	451	71	21	660	16
168	151	128	214	168	452	103	21	371	18
169	141	269	125	168	453	102	70	281	118
170	241	124	94	168	454	88	212	608	225
171	83	62	120	181	455	271	18	250	38
172	157	287	137	181	456	129	21	311	14
173		128	769	183	457	200	176		
174	409	88	269	90	458	550	104		
175		179	301	185	459	683	236		
176		179	293	185	460	207	161		
177		156	280	186	461	231	121		
178	30	164	54	188	462	325	197		
179		309	568	188	463	934	223		
180		55	692	188	464	300	87		
181		376	384	192	465	313	827	245	1400
182		79	645	195	466	206	171	190	1210
183	115	223	67	178	467	417	187		155
184	171	378	164	200	468	564	571		
185		258	452	200	469	502	480		
186		194	811	202	470	343	420		
187	74	144	64	206	471	207	300		
188	45	105	142	206	472	680	246		
189	158	108	530	208	473	137	275		
190	38	609	18	149	474	272	914		
191		279	329	208	475	663	62		114

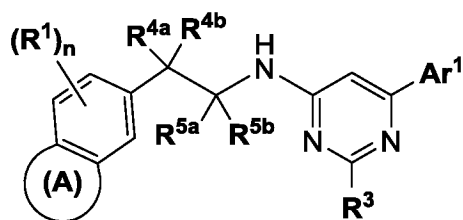
Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
192	76	153	69	210	476	428	264		
193	10	349	12	211	477	316	210		
194		325	295	212	478	788	242		
195		245	373	217	479	345	158		
196	21	199	37	217	480	170	207		
197	127	300	176	224	481	328	63		329
198		226	366	225	482	444	91		323
199	177	2160	62	138	483	26	115		
200	57	510	108	227	484	3	3		
201	83	111	133	229	485	125	122		
202		77	277	234	486	95	136		
203		352	687	237	487	59	136		
204	12	633	29	186	488	723	45		
205	118	47	190	244	489	231	128		
206		304	572	248	490	90	144		
207		234	673	248	491	372	148		
208	8	130	5	248	492	204	142		
209	832	143	248	249	493	642	497		
210			794	252	494	340	209		
211			571	253	495	77	193		
212	255	340	50	253	496	588	908		
213	59		46	256	497	449	443		
214		216	674	258	498	163	107		
215	1590	379	650	259	499	180	169		
216		307	490	267	500	88	99		
217	238		321	272	501	196	808		
218	160	651	405	278	502	103	903		
219		202	486	129	503	102	157		
220	113		141	283	504	108	167		
221	8		2	285	505	427	929		
222			279	287	506	172	332		

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
223	329		199	288	507	170	209		
224	84	260	61	173	508	85	748		
225			923	289	509	29	356		
226	151		250	291	510	45	194		
227	142		88	293	511	304	423		
228	392		194	300	512	67	220		
229			483	304	513	158	347		
230		831	508	311	514	262	112		
231		286	5650	315	515	67	893		
232			382	321	516	23	930		
233	29		76	322	517	108	288		
234			113	325	518	116	176		
235			772	325	519	19	262		
236	121		147	327	520	19	107		
237	388	908	160	335	521	31	78		
238	55		75	343	522	131	204		
239	134		222	346	523	227	195		
240		598	816	346	524	231	257		
241	168		193	351	525	160	349		
242		495	443	351	526	96	269		
243	493	147	2100	355	527	892	337		
244			552	356	528	513	198		
245			304	358	529	699	55		
246			534	364	530	514	44		
247			797	365	531	624	110		
248	132	270	50	366	532	293	69		
249	196		171	368	533	211	53		
250	112	609	77	287	534	332	70		
251	105		132	369	535	871	42		
252	212		186	373	536	203	28		
253	521	671	158	373	537	670	76		

Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прим.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
254	45	864	70	379	538	685	99		
255		788	272	380	539	452	225		
256			296	381	540	339	146		
257		417	282	389	541	604	88		
258			3610	390	542	609	91		
259			302	394	543	612	124		
260			880	404	544	851	452		
261	53	396	20	406	545	394	25		
262	1300	186	855	424	546	980	166		
263			524	425	547	825	322		
264			11800	425	548	933	295		
265			11400	428	549	560	190		
266		444	537	428	550	371	63		
267			306	431	551	900	867		
268	25	688	47	342	552	577	385		
269	1640	588	6510	434	553	302	80		
270	1520	404	5660	435	554	739	884		
271			638	439	555	887	835		
272		679	458	295	556	246	19		
273	289	221	140	455	557	994	117		
274			1180	462	558	684	539		
275	67		102	468	559	168	67	372	19
276	79	1820	47	474	560	476	134		
277	51	437	14	324	561	388	103		
278	281		187	477	562	803	689		
279		743	559	489	563	985	582		
280			514	491	564	817	212		
281			524	494	565	58	23		
282			296	498	566	297	159		
283			618	502	567	255	264		
284		125	>28100	509					

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



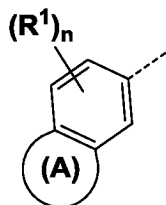
Формула (I),

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 соединении формулы (I):

кольцо (A) в фрагменте



представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо или неароматическое 5-7-членное кольцо, где указанное кольцо (A) конденсировано с фенильной группой, и где независимо указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

где указанный фрагмент необязательно замещен (R¹)_n; где (R¹)_n представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя, где указанные заместители R¹ независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила, (C₂₋₃)алкенила, (C₂₋₃)алкинила, (C₁₋₃)алкокси, галогена, -S-(C₁₋₃)алкила, (C₁₋₃)фторалкила, (C₁₋₃)фторалкокси, циано, оксо, -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

R³ 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

- (C_{1-6}) алкила;
- (C_{1-4}) алкокси;
- (C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси;

- (C_{1-3}) фторалкокси;
- галогена;
- циано;
- (C_{3-6}) циклоалкила, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил не замещен или монозамещен амино;

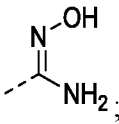
- (C_{4-6}) циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, не замещен или монозамещен гидрокси;

- (C_{3-6}) циклоалкилокси;
- гидрокси;

- $-X^1-CO-R^{01}$, где
 - X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, этен-1,1-диил, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ 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;

- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, 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 содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-\text{NH}_2$;
- 5 • $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}4}$, где $\text{R}^{\text{O}4}$ представляет собой гидрокси или (C_{1-4}) алкокси, или $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкил}]_2$;
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}5}$, где $\text{R}^{\text{O}5}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкил}]_2$; или
- 10 • (5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-ил)-метилокси-;
- $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$;
- ;
- 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;
- гидрокси- (C_{1-4}) алкила;
- 15 ▪ дигидрокси- (C_{2-4}) алкила;
- гидрокси- (C_{2-4}) алкокси;
- (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкокси;
- $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, где r представляет собой целое число 0 или 1; и где $\text{R}^{\text{N}3}$ и $\text{R}^{\text{N}4}$ независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидрокси- (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкил или гидрокси;
- 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
- $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ 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 $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил, и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо представляет собой $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкил, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-ОН или $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ алкил;
- или $\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены,
- 30 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;

▪ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, где $\text{R}^{\text{N}5}$ и $\text{R}^{\text{N}6}$ независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

5 ▪ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, где $\text{R}^{\text{S}1}$ представляет собой гидроксильный, (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;

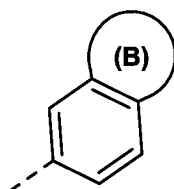
▪ $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, где $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;

10 ▪ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, 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;

15 ▪ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, 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, $-\text{COOH}$, гидроксильный, гидроксильный- (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
20 представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил или гидроксильный- (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
25 выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; гидроксильный 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):



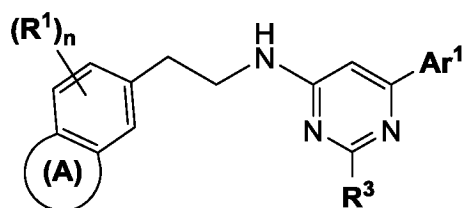
(Ar-III),

30 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, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил;

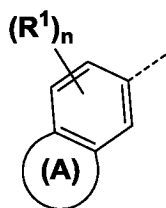
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (II)



Формула (II),

10 где в соединениях формулы (II)
кольцо (A) в фрагменте

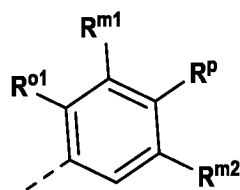


представляет собой ароматическое 5- или 6-членное кольцо или неароматическое 5-7-членное кольцо, где указанное кольцо (A) конденсировано с фенильной группой, и где указанное кольцо (A) необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанный фрагмент необязательно замещен (R¹)_n; где (R¹)_n представляет собой один, два, три или четыре необязательных заместителя, где указанные заместители R¹ независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила, (C₂₋₃)алкенила, (C₂₋₃)алкинила, (C₁₋₃)алкокси, галогена, -S-(C₁₋₃)алкила, (C₁₋₃)фторалкила, (C₁₋₃)фторалкокси, циано, оксо, -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

R³ представляет собой водород, или метил;

Ar¹ представляет собой

25 • фенильную группу структуры (Ar-I):



(Ar-I),

где

▪ R^p 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 гидрокси;

➤ гидрокси;

➤ $-X^1-CO-R^{01}$, где

10 ➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-S-CH_2-*$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, этен-1,1-диил, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-*$, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{01}$; и

➤ R^{01} представляет собой

15 ▪ $-OH$;

▪ $-O-(C_{1-4})$ 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

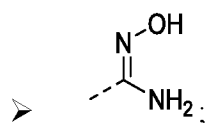
20 содержит кольцевой атом кислорода, (C_{1-3}) фторалкил или $-NH_2$;

▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$, где R^{04} представляет собой гидрокси 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;

25 ▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$; или

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



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

➤ гидрокси- (C_{1-4}) алкил;

- гидрокси-(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;
- 5 ➤ -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-OH;
- -NH-CO-NR^{N⁵}R^{N⁶}, где **R^{N⁵}** и **R^{N⁶}** независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;
- 10 ➤ -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;
- -(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;
- 15 ил;
- -(CH₂)_p-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 (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гидрокси, гидрокси-(C₁₋₃)алкила, (C₃₋₅)циклоалкила, необязательно содержащего один кольцевой атом кислорода, или -NR^{N⁹}R^{N¹⁰}, где **R^{N⁹}** и **R^{N¹⁰}** независимо представляют собой водород, (C₁₋₃)алкил или гидрокси-(C₂₋₄)алкил;
- 20 ▪ **R^{m1}** представляет собой
 - водород;
 - 25 ➤ (C₁₋₆)алкил;
 - (C₁₋₄)алкокси;
 - (C₁₋₃)фторалкил;
 - (C₁₋₃)фторалкокси;
 - галоген;
 - 30 ➤ (C₃₋₆)циклоалкил;
 - (C₃₋₆)циклоалкилокси;
 - гидрокси;
 - гидрокси-(C₂₋₄)алкокси;

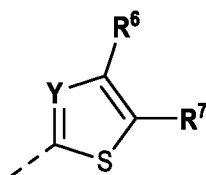
➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2 представляет собой $-O-CH_2-CH_2-^*$, где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $-NR^{N1}R^{N2}$; и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил;

5 ➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода;

▪ 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;

10 • 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 водород или галоген; 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
20 или монозамещен гидрокси;

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$, где

➤ X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-S-CH_2-^*$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-^*$, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен; где звездочки указывают на связь,
25 которая присоединена к группе $-CO-R^{o1}$; и

➤ R^{o1} представляет собой

▪ $-OH$;

▪ $-O-(C_{1-4})$ алкил;

▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил,

30 (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом

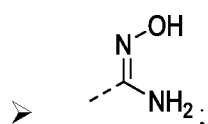
кислорода, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил обязательно содержит кольцевой атом кислорода, (C₁₋₃)фторалкил или -NH₂;

▪ -O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидроксид или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

5 ▪ -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} 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-;



10 ➤ 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;

15 ➤ -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;

20 ➤ -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;

25 ➤ -(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;

30 ➤ -(CH₂)_p-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 (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гидроксид, гидроксид-(C₁₋₃)алкила, (C₃₋₅)циклоалкила, обязательно содержащего

один кольцевой атом кислорода, или $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} 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;

➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, где X^2 представляет собой прямую связь; или X^2

представляет собой $-O-CH_2-CH_2-*$, где звездочка указывает на связь, которая

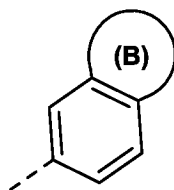
присоединена к группе $-NR^{N1}R^{N2}$; и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил;

➤ $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (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 $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

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

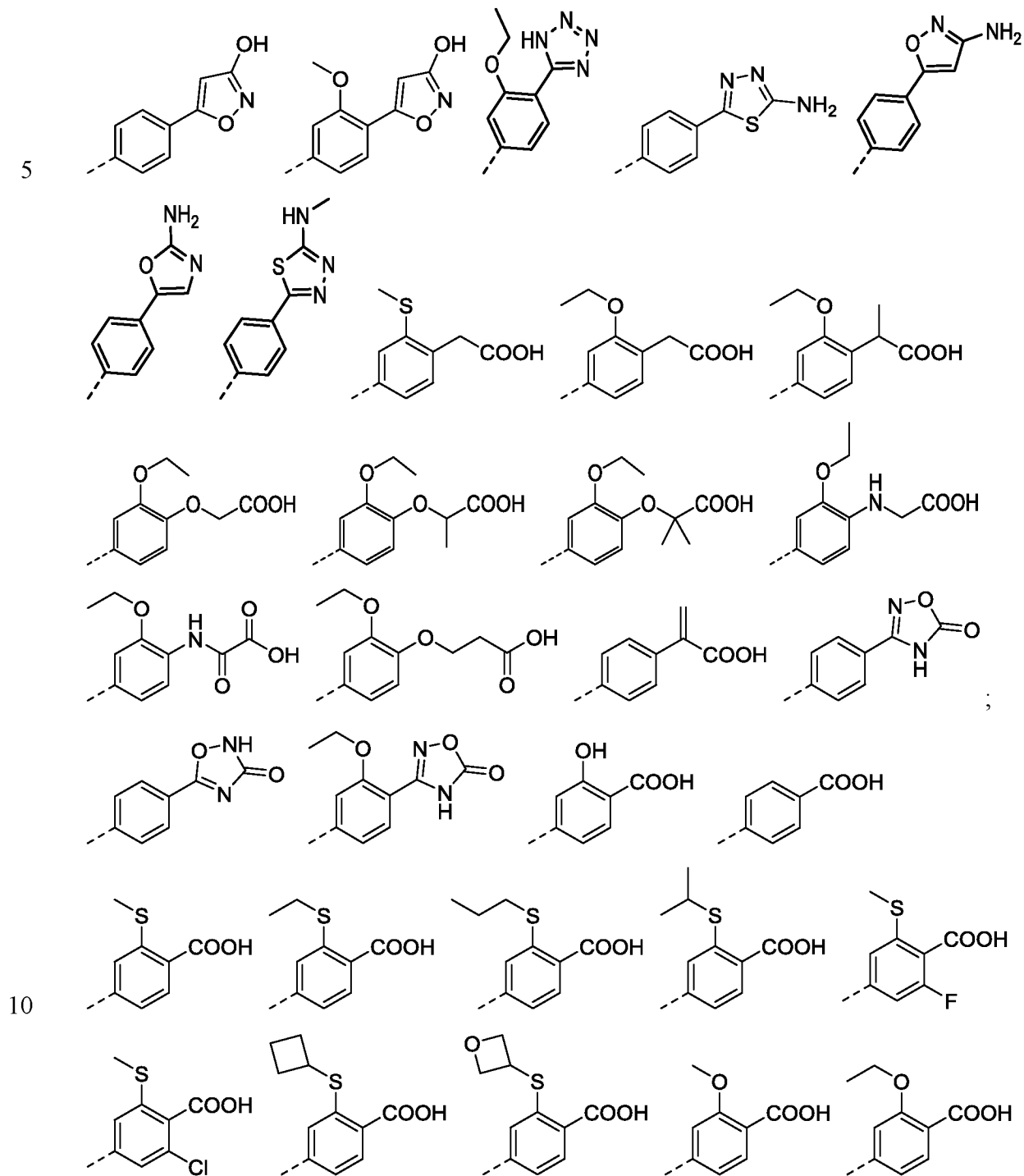


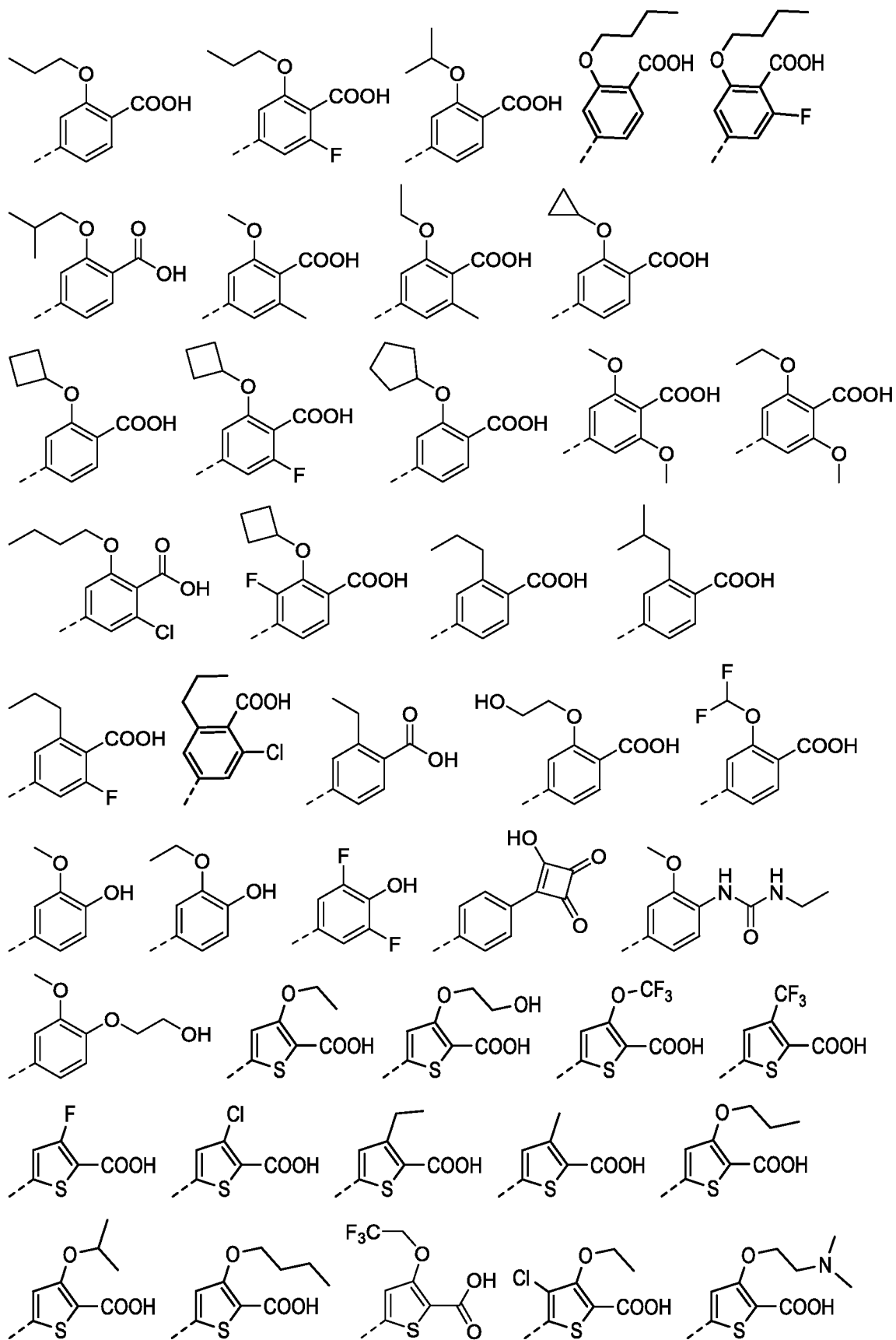
(Ar-III),

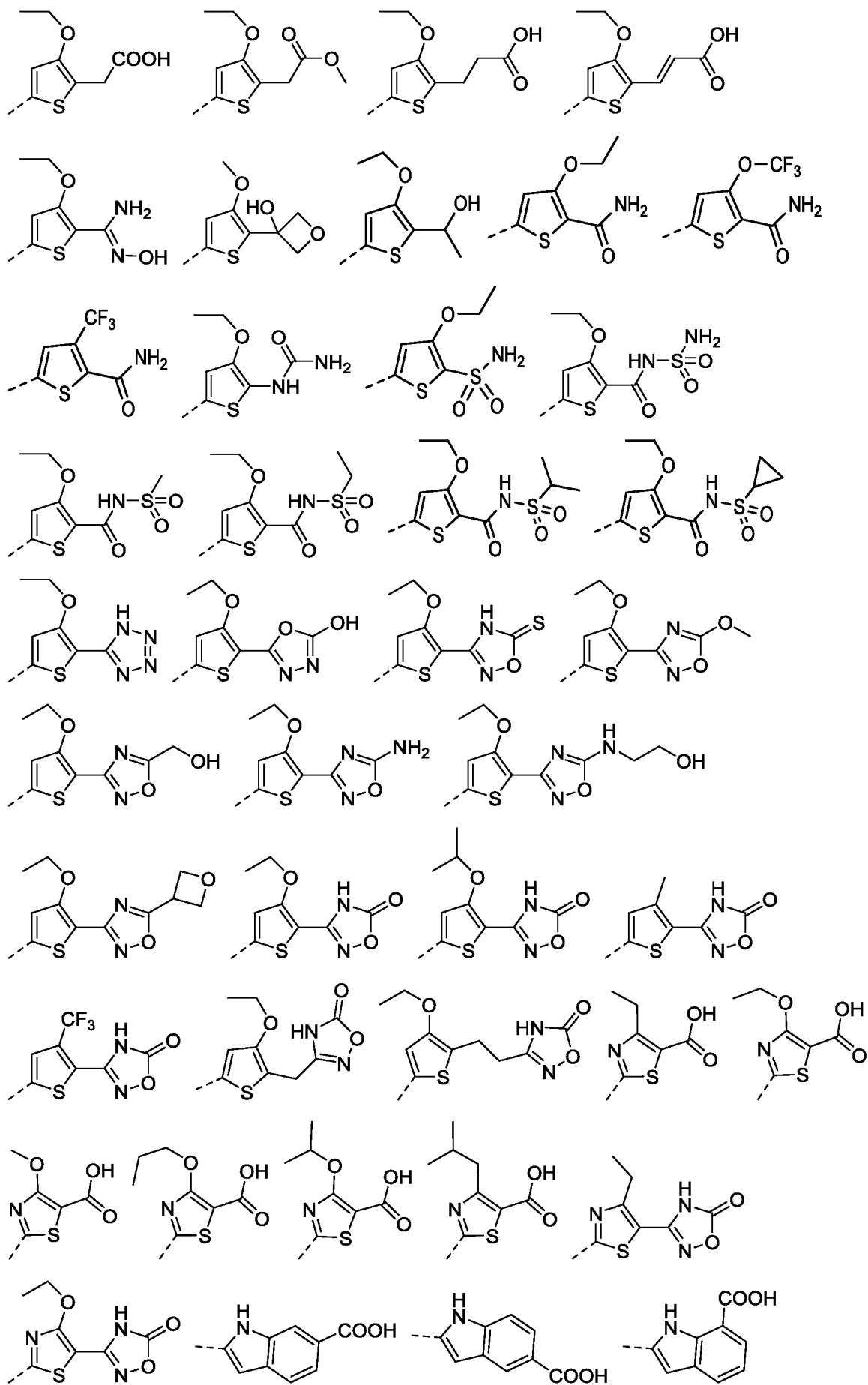
которую выбирают из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ила, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ила, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ила, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ила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

или его фармацевтически приемлемая соль.

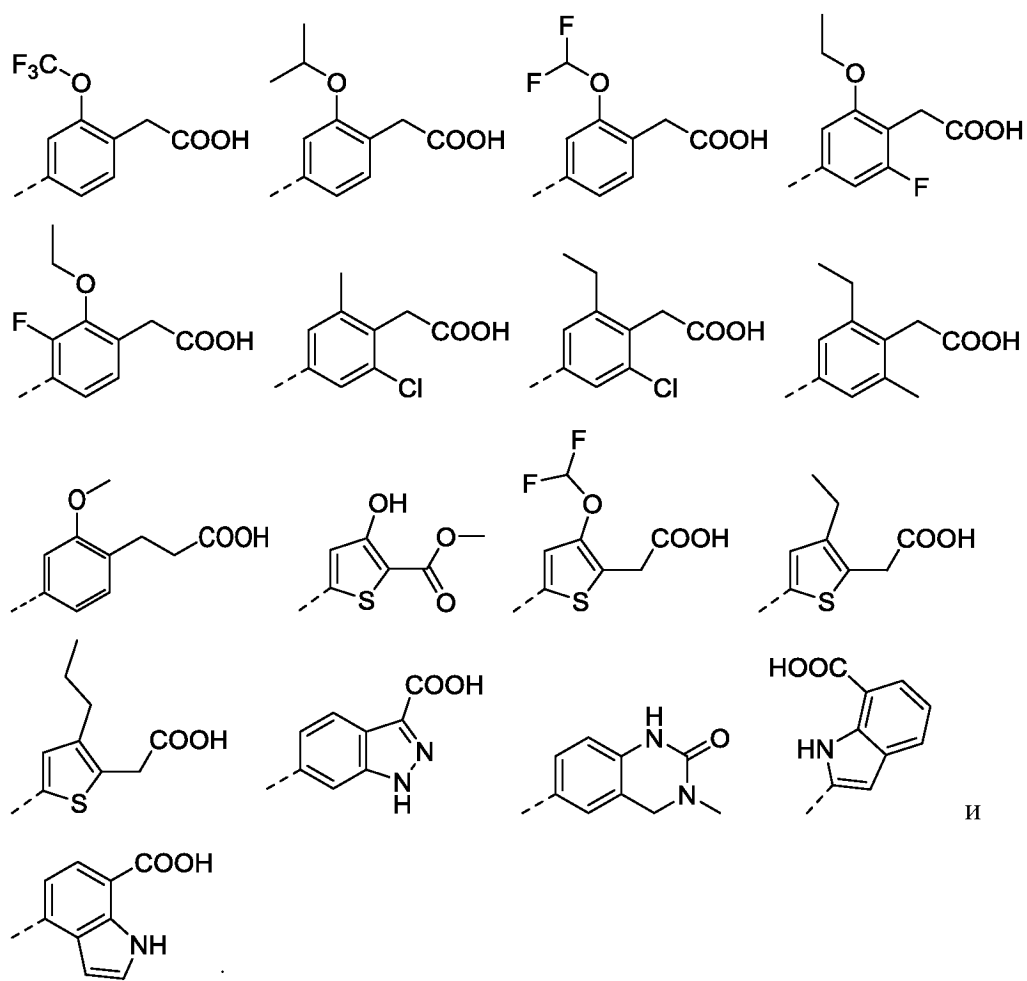
3. Соединение по пункту 2, где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:





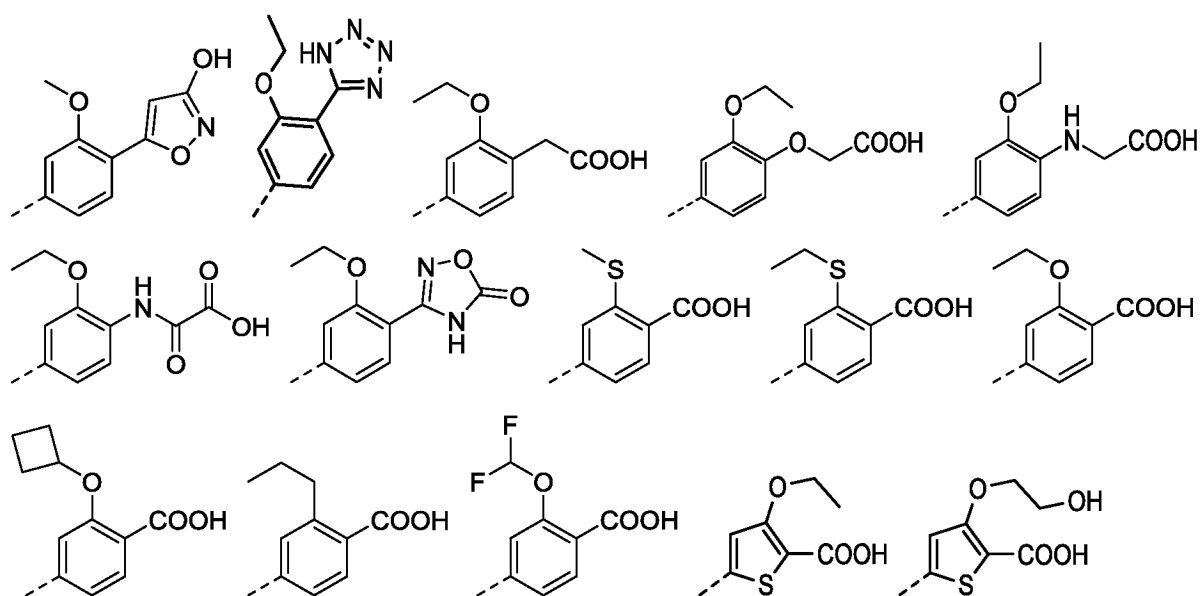


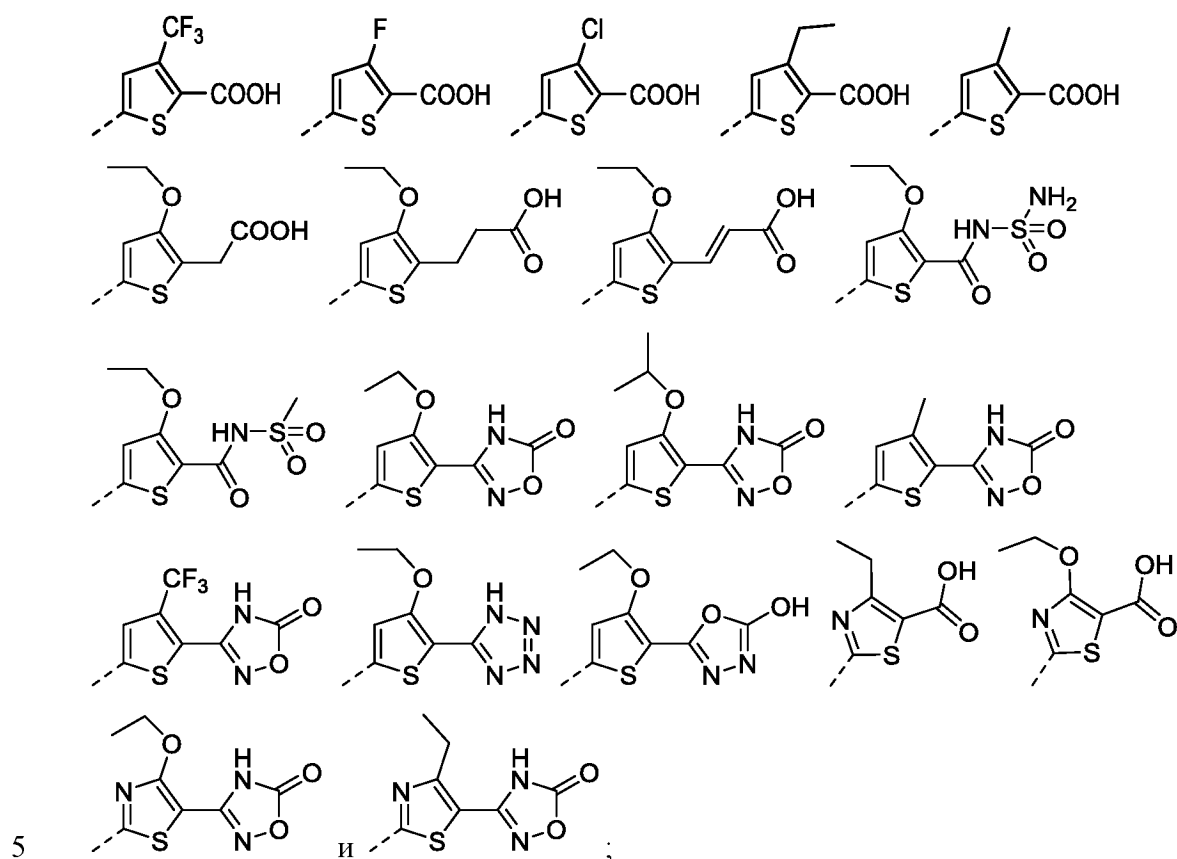




или его фармацевтически приемлемая соль.

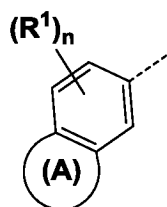
4. Соединение по пункту 2, где Ar^1 представляет собой группу, выбранную из





или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пунктов 2 – 4, где фрагмент



10 представляет собой

■ группу, выбранную из бензофуранила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоизотиазолила, индолила, индазолила, нафтила, хинолинила и изохинолинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два, три или четыре заместителя, где

15 указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{2-3}) алкенила, (C_{2-3}) алкинила, (C_{1-3}) алкокси, галогена, $-S-(C_{1-3})$ алкила, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

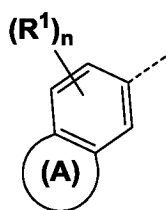
■ группу, выбранную из 2,3-дигидробензо[b]тиофенила,

20 бензо[1,3]диоксила, 1,3-дигидроизобензофуранила, 2,3-

дигидробензофуридила, инданила, 5,6,7,8-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила, хроманила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила и 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепинила; где указанная группа независимо не замещена или замещена $(R^1)_n$; где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три заместителя, где указанные заместители R^1 независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{2-3}) алкенила, (C_{2-3}) алкинила, (C_{1-3}) алкокси, галогена, $-S-(C_{1-3})$ алкила, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, циано, оксо или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пунктов 2 – 4, где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из следующих групп а), б), с) и д), или следующих групп е), ф) и г):

а) бензотиофен-5-ил, бензотиофен-6-ил, 6-метилбензотиофен-5-ил, 3-метилбензотиофен-5-ил, 4-метилбензотиофен-5-ил, 6-метоксибензотиофен-5-ил, 5-метоксибензотиофен-6-ил, 6-цианобензотиофен-5-ил, 3-цианобензотиофен-5-ил, 6-этоксibenзотиофен-5-ил, 4-фтор-7-метокси-2-метилбензотиофен-6-ил, бензоизотиазол-5-ил, бензотиазол-5-ил, бензотиазол-6-ил, бензофуран-5-ил, бензофуран-6-ил, 6-фторбензофуран-5-ил, 6-метоксибензофуран-5-ил, 5-метоксибензофуран-6-ил, 2-фтор-5-метоксибензофуран-6-ил, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил, 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил, бензооксазол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1-метил-1Н-индол-6-ил, 1-метил-1Н-индол-5-ил, 6-фтор-1-метил-1Н-индол-5-ил, 1,3-диметил-1Н-индол-5-ил, 1-этил-1Н-индол-6-ил или 5-метокси-1-метил-1Н-индазол-6-ил;

б) нафталин-2-ил, 3-хлорнафталин-2-ил, 1-хлорнафталин-2-ил, 8-фторнафталин-2-ил, 1-фторнафталин-2-ил, 3-метилнафталин-2-ил, 1-метилнафталин-2-ил, 1-аминонафталин-2-ил, 3-этинилнафталин-2-ил, 1-этинилнафталин-2-ил, 1-винилнафталин-2-ил, 1,3-дифторнафталин-2-ил, 3-

метоксинафталин-2-ил, 3-цианонафталин-2-ил, 1-цианонафталин-2-ил, 3-метиламинафталин-2-ил, 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 4-хлор-3-метоксинафталин-2-ил, 4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 3-этоксинафталин-2-ил, 3-метокси-1-метилнафталин-2-ил, 3-циано-1-фторнафталин-2-ил, 3-циано-1-метилнафталин-2-ил, 3-изопропоксинафталин-2-ил или 3-дифторметоксинафталин-2-ил;

с) хинолин-6-ил, 6-фторизохинолин-7-ил, 7-фторизохинолин-6-ил, 5-фторхинолин-6-ил, 7-метилхинолин-6-ил, 8-метилхинолин-7-ил, 4-хлор-7-метилхинолин-6-ил, 7-хлор-8-метилхинолин-6-ил, 5,8-дифторхинолин-6-ил или 7-хлор-8-фторхинолин-6-ил, 5,7-дифторхинолин-6-ил;

д) 2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-5-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-цианобензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-хлор-2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, индан-5-ил, 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 8-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метилсульфанил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, хроман-7-ил, хроман-6-ил, 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил, 7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил, 7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил, 7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил, 7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил или 8-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил;

е) 7-метилбензотиофен-5-ил, 7-метилбензотиофен-6-ил, 4-фторбензотиофен-5-ил, 7-фторбензотиофен-5-ил, 7-хлорбензотиофен-5-ил, 3-хлорбензотиофен-5-ил, 3-хлор-7-фторбензотиофен-5-ил, 7-фтор-6-метоксибензотиофен-5-ил, 7-трифторметилбензотиофен-5-ил;

ф) 3-этокси-1-фторнафталин-2-ил, 3-этокси-1-метилнафталин-2-ил; и

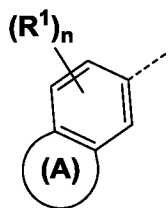
g) 7-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-5-метил-2,3-

дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил,
дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил;

7-дифторметокси-2,3-

или его фармацевтически приемлемая соль.

5 7. Соединение по любому из пунктов 2 – 4, где фрагмент



представляет собой группу, выбранную из следующих групп а), b), c) и d):

- а) бензотиофен-5-ил, 6-метилбензотиофен-5-ил, 4-метилбензотиофен-5-ил, 6-метоксибензотиофен-5-ил, 5-метоксибензотиофен-6-ил, 3-цианобензотиофен-5-ил, 6-этоксibenзотиофен-5-ил, бензотиазол-5-ил, бензофуран-5-ил, 6-фторбензофуран-5-ил, 6-метоксибензофуран-5-ил, 5-метоксибензофуран-6-ил, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил, 1Н-индол-5-ил или 1Н-индол-6-ил;
- 10 б) 1-метилнафталин-2-ил, 1-этинилнафталин-2-ил, 3-метоксинафталин-2-ил, 1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил, 3-этоксинафталин-2-ил, 3-метокси-1-метилнафталин-2-ил или 3-циано-1-метилнафталин-2-ил;
- 15 в) 7-хлор-8-фторхинолин-6-ил или 5,7-дифторхинолин-6-ил;
- д) 2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-цианобензо[1,3]диоксол-5-ил, 6-дифторметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил, 7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 7-этоксibenзо[1,4]диоксин-6-ил или 7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил;
- 20 или его фармацевтически приемлемая соль.

25

8. Соединение по пункту 2, выбранное из группы, состоящей из:

3-Этоксibenзо-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

30 5-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-фтор-3-метокси-нафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$
 пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

5 5- $[6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-5-илэтиламино})\text{-}$ пиримидин-4-ил $]-3\text{-этокситиофен-2-}$ карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(7\text{-Циано-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}-3\text{-этокситиофен-2-}$ карбоновой кислоты;

10 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-метокси-4-метилбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(3\text{-метокси-нафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

15 5- $[6-(2\text{-Бензо}[b]\text{тиофен-6-илэтиламино})\text{-}$ пиримидин-4-ил $]-3\text{-этокситиофен-2-}$ карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

20 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-фторбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(5\text{-метоксибензо}[b]\text{тиофен-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(2,3\text{-Дигидробензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}-3\text{-этокситиофен-2-}$ карбоновой кислоты;

25 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-этинилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- $\{6-[2-(6\text{-Метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}-2\text{-метилсульфанилбензойной}$ кислоты;

30 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(4\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(3\text{-этоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{H-индол-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-}$ пиримидин-4-ил $\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5 5-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

10 4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(1H-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

15 3-Этокси-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

20 5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

25 3-Этокси-5-{6-[2-(1-метил-1H-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(5,7-Дифторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

30 5-{6-[2-(3-Диформетоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(2-Гидроксиэтокси)-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этокси-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5 5-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

10 (2-Этокси-4-{6-[2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

5-[6-(2-Хроман-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовой кислоты;

15 4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

20 5-{6-[2-(6-Цианобензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

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

2-Этокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

25 2-Фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(6-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

30 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензофуран-2-карбоновой кислоты;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

6-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-бензофуран-2-карбоновой кислоты;

5 5-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-[6-(2-Бензотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

10 5-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-2-карбоновой кислоты;

5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

15 (2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

20 2-Этокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

25 3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(3-этинилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

30 2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

5 5-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

10 5-{6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

15 4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-циклобутоксибензойной кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(6-этоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

20 2-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-4-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(6-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензойной кислоты;

4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

25 5-[6-(2-Бензо[d]изотиазол-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

30 4-{6-[2-(2,3-Дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

- 5-[6-(2-Бензооксазол-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- (3-Этокси-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусной кислоты;
- 5 2-Этокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 4-{6-[2-(5-Метоксибензо[b]тиофен-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;
- 4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-
- 10 этоксибензойной кислоты;
- (2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;
- 2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 15 (2-Этокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;
- (2-Этокси-4-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;
- 5-{6-[2-(1,3-Дигидроизобензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
- 20 этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 2-Бутоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 25 2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(3-этоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;
- 5-{6-[2-(4-Хлор-7-метилхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
- 30 этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
- 4-{6-[2-(1-Метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойной кислоты;
- (2-Этокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусной кислоты;

3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(1Н-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-(6-((2-(1Н-индол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

5 3-{5-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-ил)этиламино]-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-(6-((2-(Бензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

10 3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этоксид-5-(6-((2-(7-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

15 3-(3-Этоксид-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(1Н-индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

20 3-(5-(6-((2-(1Н-индол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-{5-[6-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-ил)этиламино]-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(5-(6-((2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

25 3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(3-Этоксид-5-(6-((2-(7-фторхинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

30 {6-[4-Этоксид-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этил]-амина;

4-Этоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновой кислоты;

3-(4-Этоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(4-Этоксид-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-(4-Этил-2-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

5 3-(4-Этил-2-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиазол-5-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

3-Этоксид-5-(6-((2-(1-метилнафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамида;

10 N-(3-Этоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонил)-метансульфонамида;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

15 (2-Этоксид-4-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

4-{6-[2-(6-Метоксибензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

20 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-этоксид-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензофуран-3-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

25 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

4-{6-[2-(3-Цианобензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

30 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Этоксид-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилфенил)-уксусной кислоты;

- 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(6\text{-фторбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 2-(2-Этоксид-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-пропионовой кислоты;
- 5 4- $\{6-[2-(6\text{-Фторбензофуран-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;
- 4-[6-(2-Бензофуран-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойной кислоты;
- 4-[6-(2-Бензофуран-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-метилсульфанилбензойной кислоты;
- 10 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(6\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-этоксид-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 15 2-Циклобутоксид-4- $\{6-[2-(4\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 4- $\{6-[2-(6\text{-Метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 4- $\{6-[2-(6\text{-Метоксибензо}[1,3]\text{диоксол-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;
- 20 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 2-Циклобутоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 25 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(4\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 2-Этоксид-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензо}[1,3]\text{диоксол-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;
- 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-фторнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;
- 30 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-1-метил-1Н-индол-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;
- 5- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-3-метоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5-{6-[2-(8-метоксид-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]диоксепин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5-{6-[2-(8-метилхинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5 3-Этоксид-5-{6-[2-(3-изопропоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(1-Цианонафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

10 3-Этоксид-5-[6-(2-нафталин-2-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этоксид-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

3-Этоксид-5-{6-[2-(3-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

15 3-Этоксид-5-[6-(2-индан-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

20 4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойной кислоты;

5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метоксид-2-метилбензофуран-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-[6-(2-Хроман-7-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

25 3-Этоксид-5-{6-[2-(3-метоксид-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этоксид-4-{6-[2-(3-метоксид-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

30 5-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5-{6-[2-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(5\text{-фторхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

2-Циклобутоксид-4- $\{6-[2-(7\text{-метилсульфанил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

5 5- $\{6-[2-(1\text{-Аминонафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

10 4- $\{6-[2-(3\text{-Циано-1-фторнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксидбензойной кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(1\text{-винилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

2-Изобутил-4- $\{6-[2-(1\text{-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

15 3-Этоксид-5- $\{6-[2-(7\text{-метилсульфанил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

(4- $\{6-[2-(6\text{-Цианобензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксидфенил)-уксусной кислоты;

20 (4- $\{6-[2-(3\text{-Цианонафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксидфенокси)-уксусной кислоты;

5- $\{6-[2-(5,8\text{-Дифторхинолин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Этоксид-4- $\{6-[2-(3\text{-изопропоксинафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенокси)-уксусной кислоты;

25 5- $\{6-[2-(1\text{-Хлорнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-[6-(2-Бензотиазол-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

30 4- $\{6-[2-(3\text{-Цианонафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этоксидбензойной кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(4\text{-фтор-7-метокси-2-метилбензо}[b]\text{тиофен-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксид-5- $\{6-[2-(8\text{-метил-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксифенил)-{6-[2-(7-фторхинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-Этоксифенил)-{6-[2-(6-фторизохинолин-7-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновой кислоты;

5 (4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
этоксифенил)-уксусной кислоты;

5-{6-[2-(7-Фторизохинолин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

10 4-{6-[2-(7-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксифенил)-уксусной кислоты;

5-{6-[2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этоксифенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метилсульфанил)-уксусной кислоты;

15 {4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-
этоксифенил)-уксусной кислоты;

(2-Этоксифенил)-{6-[2-(3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
фенил)-уксусной кислоты;

20 2-Этоксифенил)-{6-[2-(4-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

5-{6-[2-(1,3-Дифторнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этоксифенил)-уксусной кислоты;

3-{3-Этоксифенил)-[6-(2-хинолин-6-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-
ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

25 3-(3-Этоксифенил)-[6-(2-(2-((2-((хинолин-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-
ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ила;

3-{3-Этоксифенил)-[6-(2-нафталин-2-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-тиофен-2-
ил}-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она; и

30 3-(3-Этоксифенил)-[6-(2-(2-((2-((нафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-
ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по пункту 2, выбранное из группы, состоящей из:

5- $\{6-[2-(7\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5 4- $\{6-[2-(7\text{-Хлорбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

2-Этокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

3-Этокси-5- $\{6-[2-(7\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

10 4- $\{6-[2-(7\text{-Фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

2-Этокси-4- $\{6-[2-(4\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

15 2-Циклобутокси-4- $\{6-[2-(4\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойной кислоты;

3-Этокси-5- $\{6-[2-(4\text{-фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- $\{6-[2-(4\text{-Фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилсульфанилбензойной кислоты;

20 (2-Этокси-6-фтор-4- $\{6-[2-(6\text{-метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-6-фтор-4- $\{6-[2-(4\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-уксусной кислоты;

25 3-Этокси-5- $\{6-[2-(7\text{-метилбензо}[b]\text{тиофен-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- $\{6-[2-(6\text{-Метоксибензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилбензойной кислоты;

4- $\{6-[2-(4\text{-Фторбензо}[b]\text{тиофен-5-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилбензойной кислоты;

30 4- $\{6-[2-(7\text{-Метокси-2,3-дигидробензо}[1,4]\text{диоксин-6-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилбензойной кислоты;

4- $\{6-[2-(3\text{-Метокси-1-метилнафталин-2-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-пропилбензойной кислоты;

(2-Метокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусной кислоты;

5 (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Метокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

10 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

15 (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

20 3-Этокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусной кислоты;

25 2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

30 (4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

5 (4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторфенил)-уксусной кислоты;

10 2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

15 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(5-Фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

20 (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусной кислоты;

(2-Изобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусной кислоты;

25 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;

30 4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

4-{6-[2-(3-Этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовой кислоты;

5 3-(2-Этокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовой кислоты;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксифенил)-уксусной кислоты;

10 (2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусной кислоты;

15 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-циклобутоксибензойной кислоты;

20 (4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусной кислоты;

2-Изопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

25 (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

30 2-Этокси-4-{6-[2-(3-этокси-1-фторнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенокси)-пропионовой кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-
дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной
5 кислоты;

(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-
дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной
кислоты;

(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-
10 пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

15 2-Этил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-
этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-
20 пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусной кислоты;

25 3-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ол;

{6-[3-Этокси-4-(1H-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-
30 фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этил]-амин;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
изобутоксibenзойной кислоты;

(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

4- {6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензамида;

4- {6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

5 3-Этокси-5- {6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

(4- {6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусной кислоты;

10 (4- {6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

2-(4- {6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-пропионовой кислоты;

4- {6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензойной кислоты;

15 4- {6-[2-(7-Диформетокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойной кислоты;

(4- {6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

20 (4- {6-[2-(3-Хлорбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-триформетоксифенил)-уксусной кислоты;

(4- {6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-триформетоксифенил)-уксусной кислоты;

(4- {6-[2-(7-Этинил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусной кислоты;

25 (4- {6-[2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(2-Диформетокси-4- {6-[2-(7-этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

30 2-Этил-4- {6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4- {6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4- {6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(3-Дифторметокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-тиона;

5 3-(2-Этокси-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-тиола;

(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусной кислоты;

10 2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенил)-уксусной кислоты;

15 (4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этилфенил)-уксусной кислоты;

2-Этил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

20 4-{6-[2-(7-Этокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойной кислоты;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

25 (4-{6-[2-(3-Циано-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

30 (2-Этокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]}-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилфенил)-уксусной кислоты;

5 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;

2-Изобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

10 3-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовой кислоты;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропоксифенил)-уксусной кислоты;

3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенокси)-пропионовой кислоты;

15 3-Этил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-бензамида;

20 (4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусной кислоты;

2-{4-[6-(2-Бензо[b]тиофен-5-илэтиламино)-пиримидин-4-ил]-2-пропилфенил}-пропионовой кислоты;

2-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилфенил)-пропионовой кислоты;

25 3-Этокси-5-{6-[2-(7-трифторметилбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она;

30 3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ола;

7-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиназолин-2-она;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилфенола;

2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

5 3-(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-ил)-пропионовой кислоты;

3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-диона;

10 (2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенил)-оксоуксусной кислоты;

Сложного метилового эфира 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-
фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойной кислоты;

(2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты;

15 (2-Этил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-6-метилфенил)-уксусной кислоты;

(3-Этил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

20 5-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенил)-изоксазол-3-ола;

5-(2-Этокси-4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-
ил)фенил)изоксазол-3(2H)-она;

5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
метоксифенил)-изоксазол-3-ола;

25 5-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-
метоксифенил)изоксазол-3(2H)-она; и

(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тиофен-5-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
пропилтиофен-2-ил)-уксусной кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

30

10. Фармацевтическая композиция, содержащая, в качестве активного начала, соединение по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

11. Соединение по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

5 **12.** Соединение по любому из пунктов 2 - 9, 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
10 контроля женской фертильности.

13. Соединение по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для предотвращения или лечения
15 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.

20 **14.** Применение соединения по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли, 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
25 больных с атеросклерозом; пневмонии; и нейродегенеративных заболеваний; или для контроля женской фертильности.

15. Соединение по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного
30 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.

5 **16.** 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 (II) по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли; где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта.

10

15 **17.** 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 для контроля женской фертильности; включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (II) по любому из пунктов 2 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли.