

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038487**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.06

(21) Номер заявки
202090357

(22) Дата подачи заявки
2018.07.20

(51) Int. Cl. *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 17305973.4; 18290003.5; 18150903.5

(32) 2017.07.21; 2018.01.08; 2018.01.09

(33) EP

(43) 2020.04.30

(86) PCT/EP2018/069827

(87) WO 2019/016393 2019.01.24

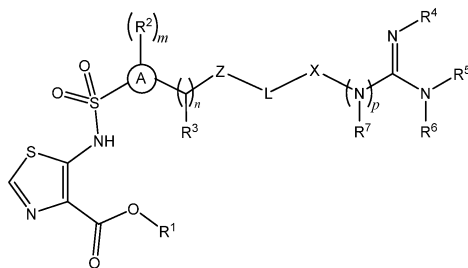
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНТАБИО САС (FR)

(56) WO-A1-2014198849

(72) Изобретатель:
**Дэвис Дэвид Томас, Лэйри Симон,
Спрински Николас, Эверетт Мартин
(FR), Залакейн Магдалена (US)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, представляющим собой тиазол формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, изобретение относится к содержащей указанные соединения фармацевтической композиции, а также применениям данных соединений и композиции для лечения или предупреждения бактериальной инфекции и для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.



(I)

038487 B1

038487 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой производные тиазолов. Соединения по изобретению находят применение для предупреждения или лечения бактериальной инфекции. Согласно изобретению также предложены такие соединения сами по себе и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения по изобретению полезны в качестве ингибиторов ферментов металло- β -лактамаз (MBL). Соединения по изобретению можно использовать в комбинированной терапии, например в комбинации с одним или более антибиотиками и, возможно, с одним или более ингибиторами ферментов серин- β -лактамаз (SBL). Такая комбинированная терапия находит особые применения для предупреждения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые обладают резистентностью к лечению антибиотиками, при использовании их в виде монотерапии, в особенности когда резистентность обусловлена присутствием ферментов металло- β -лактамаз и/или серин- β -лактамаз, и лечение одними только β -лактамными антибиотиками может оказаться безуспешным. В таких случаях комбинированная терапия может сохранить антибактериальное действие β -лактаманного антибиотика.

Предшествующий уровень техники

Бактерии как в клинических, так и в неклинических условиях становятся все более резистентными к традиционным антибиотикам, и эта резистентность становится серьезной клинической и эпидемиологической проблемой для здоровья человека. Например, показано, что одиночные аминокислотные мутации в бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразе могут снизить аффинность связывания этого целевого фермента с антибиотиками, что приводит к высокому показателю резистентности (FoR). Один из подходов, учитывающий FoR, который рассматривался ранее, заключается в разработке единого агента, ингибирующего два родственных бактериальных фермента. Примеры таких агентов включают гепотидацин, который ингибирует два схожих ДНК-процессирующих компонента ферментов топоизомераз II и IV (GyrA и PerC), и золифлодацин, который ингибирует два схожих АТФ-гидролизующих компонента ферментов топоизомераз II и IV (GyrB и PerE). Однако этот подход не всегда годится в случае других форм резистентности, например, когда резистентность микробов к антибиотику возникает в результате продуцирования бактериального фермента, способного инактивировать антибактериальное лекарственное средство.

У грамотрицательных бактерий резистентность к антибиотикам (в частности, β -лактамным антибиотикам) часто возникает в результате продуцирования микроорганизмом β -лактамаз. Ферменты β -лактамазы включают как металло- β -лактамазы (MBL), так и серин- β -лактамазы (SBL). В ферментах сериновых β -лактамаз используется остаток серина в активном центре для гидролиза β -лактамных колец по механизму ковалентного катализа, в то время как в отличающихся по структуре ферментах металло- β -лактамаз для гидролиза β -лактаманного кольца используется координация ионом металла Zn и гидроксид-ион. Среди ферментов бактериальных β -лактамаз, в частности у грамотрицательных бактерий и более конкретно у энтеробактерий, более старые ферменты серин- β -лактамазы дополнены сравнительно недавно обнаруженными металло- β -лактамазами. Следовательно, резистентность грамотрицательных бактерий к β -лактамным антибиотикам обусловлена в основном продуцированием данным видом микроорганизма двух типов β -лактамаз.

Как уже обсуждалось выше, у грамотрицательных бактерий резистентность к антибиотикам часто возникает в результате продуцирования микроорганизмом β -лактамаз, в особенности металло- β -лактамаз (MBL). MBL являются решающими факторами резистентности возрастающей клинической значимости. Фактически ввиду их широкого спектра, наличия сильной карбапенемазной активности и резистентности к ингибиторам эти ферменты могут придавать резистентность почти ко всем β -лактамным антибиотикам.

Впервые MBL были обнаружены в середине 1960-х годов как переносимые мобильными элементами ДНК только у видов с низким патогенным потенциалом. Однако за 1990-е годы произошло распространение генов, кодирующих MBL, среди основных грамотрицательных бактерий, и это привело к кризису в области здравоохранения, возникшему в результате распространения по всему миру резистентных к карбапенемам энтеробактерий, продуцирующих металло- β -лактамазы VIM-типа и NDM-типа (Верона-интегрон-кодируемую металло- β -лактамазу и металло- β -лактамазу Нью-Дели).

Функциональные особенности этих энтеробактерий включают сильную карбапенемазную активность и резистентность к применяемым в клиниках ингибиторам β -лактамаз (клавуланату и сульфонам). Активность в отношении β -лактамов различна среди разных металло- β -лактамаз, а субстратная специфичность может варьировать от узкого диапазона (например, в случае металло- β -лактамазы SphA из *Aeromonas hydrophila*) до расширенного диапазона (например, в случае металло- β -лактамаз VIM-типа, которые могут катализировать разложение почти всех классов β -лактамов, кроме монобактамов).

Существуют три основных структурных подкласса MBL, которые характеризуются существенным внутренним разнообразием. Представители разных подклассов различаются не только по высокой степени разнообразия последовательностей, но также и структурой их активных центров. В ферментах подклассов B1 и B3 активный центр содержит два иона цинка; у представителей подкласса B2 активный

центр содержит только один ион цинка.

Приобретенные металло-β-лактамазы были обнаружены в штаммах Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii и других грамотрицательных бактерий. Среди приобретенных MBL почти все ферменты принадлежат подклассу B1, что указывает на общую более высокую склонность представителей этого подкласса к захвату и распространению мобильных генетических элементов по сравнению с представителями подклассов B2 и B3.

К примеру, подкласс B1 содержит ферменты IMP-типа (металло-β-лактамазу имипенемазу), VIM-типа и NDM-типа.

Ферменты IMP-типа, включая IMP-1, сначала были обнаружены в Японии в конце 1980-х годов и с тех пор были зарегистрированы по всему миру у энтеробактерий и у грамотрицательных бактерий. Ферменты IMP-типа обладают широкой субстратной специфичностью и высокой аффинностью к цефалоспорином и карбапенемам, но они характеризуются небольшой активностью в отношении темоциллина.

Ферменты VIM-типа, включая VIM-2, сначала были обнаружены в Европе в конце 1990-х годов и с тех пор были зарегистрированы по всему миру. Ферменты VIM-типа первоначально были обнаружены у P. aeruginosa и у других грамотрицательных бактерий, но с тех пор появились у энтеробактерий и стали серьезной проблемой в некоторых случаях. Известны более 20 разных VIM-аллотипов, каждый из которых характеризуется определенным географическим распространением, за исключением VIM-1 и VIM-2, которые имеют более широкое распространение, чем ферменты IMP-типа. Металло-β-лактамазы VIM-типа демонстрируют еще более широкую субстратную специфичность, чем ферменты IMP-типа, проявляя способность катализировать гидролиз 6-α-метокси-пенициллинов. Кроме того, ферменты VIM-типа являются уникальными среди металло-β-лактамаз в том отношении, что они обладают высокой аффинностью к карбапенемам.

Металло-β-лактамаза 1 Нью-Дели (NDM-1) представляет собой новую металло-β-лактамазу, первоначально идентифицированную у пациента, помещенного в госпиталь в Нью-Дели с инфекцией, вызванной Klebsiella pneumoniae. Впоследствии было обнаружено, что микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, содержащие эту новую β-лактамазу, широко распространены по Индии, Пакистану и Бангладеш и в настоящее время встречаются в Великобритании и во многих других странах. Металло-β-лактамаза 1 Нью-Дели (NDM-1) представляет собой полипептид длиной 158 аминокислот (номер доступа AB571289), способный катализировать гидролиз широкого спектра β-лактамных антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины и антибиотики группы карбапенемов, которые являются основой для лечения антибиотикорезистентных бактериальных инфекций.

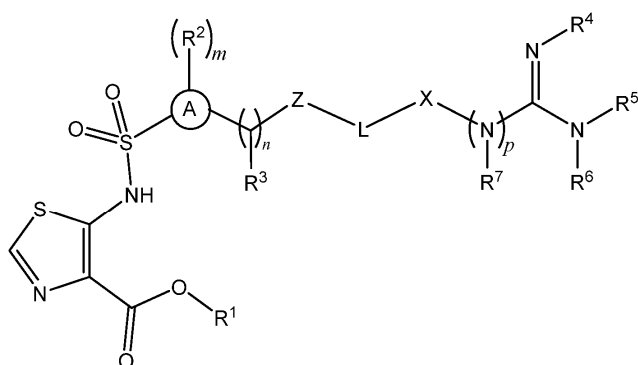
Соответственно существует острая потребность в новых антибактериальных соединениях и композициях и способах адьювантной терапии для лечения бактериальной инфекции, в частности бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, экспрессирующими ферменты MBL. Существует также острая потребность в новых композициях для лечения бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые проявляют высокую резистентность, в частности когда резистентность к антибиотикам (в особенности β-лактамным антибиотикам) возникает в результате продуцирования бактериями одного или более чем одного фермента, способного инактивировать антибактериальное лекарственное средство. Настоящее изобретение направлено на решение некоторых или всех этих проблем.

Краткое описание сущности изобретения

Ранее авторы данного изобретения сообщали в WO 2014/198849, что некоторые производные тиазолов являются ингибиторами металло-β-лактамаз, включая NDM-1. Теперь авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединения формулы (I) являются сильнодействующими ингибиторами металло-β-лактамаз, включая NDM-1, и обладают улучшенными свойствами по сравнению с соединениями, описанными в WO 2014/198849. Таким образом, данные соединения полезны в лечении и предупреждении бактериальной инфекции, например при применении в комбинации с β-лактамными антибиотиками.

Авторы данного изобретения также обнаружили, что соединения формулы (I) предпочтительно могут быть использованы в комбинации с ингибиторами ферментов серин-β-лактамаз и другими антибиотиками, такими как β-лактамные антибиотики, например антибиотики группы карбапенемов. Такие комбинированные терапии имеют особое значение в предупреждении или лечении бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые проявляют высокую степень резистентности к антибиотиками при использовании их в виде монотерапии, в особенности когда бактериальная инфекция вызывается бактериями, продуцирующими ферменты β-лактамазы.

Соответственно согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой производное тиазолов, соответствующее формуле (I), или его фармацевтически приемлемая соль



[ФОРМУЛА (I)]

где

R^1 представляет собой H;

$\textcircled{A}$ представляет собой циклическую группу, выбранную из C_6 - C_{10} арильной группы и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N;

каждый R^2 независимо выбран из

(1) галогена или R^8 , где каждый R^8 независимо выбран из CN и $-C(O)NR^fR^g$, где каждый из R^f и R^g представляет собой H; и

(2) $O(C_{1-3}\text{алкила})$, который возможно может быть замещен 3 галогеновыми заместителями;

m равно 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой атом водорода;

n равно 0 или 1;

Z представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$ и $-NR^{10}C(O)S-$;

L представляет собой связь или представляет собой C_{1-3} алкилен; или

L представляет собой $-C(R^{10})=N-$;

X представляет собой связь или, если L отличается от связи или $-C(R^{10})=N-$, то X представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}-$, $-O-$ и $-C(NR^{10})-$;

p равно 0 или 1;

A

i) R^4 представляет собой H и R^5 выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила, который незамещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$;

или R^4 совместно с R^5 образует вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

ii) R^6 выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила, который не замещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$; и

R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила;

или R^6 совместно с R^7 , если он присутствует, образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; или

B

R^4 представляет собой H;

R^5 совместно с R^6 образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила;

каждый R^{10} и R^{11} представляет собой H.

Кроме того, изобретение относится к конкретному соединению, которое представляет собой 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфонамино]тиазол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции по изобретению для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показаны результаты исследований эффективности *in vivo*, проведенных с использованием соединения примера 2, описанного в данном изобретении, на мышинной модели. Данные демонстрируют подавление бактериальной инфекции, обусловленной *K. pneumoniae* NTBC104, у мышей под действием одного только меропенема по сравнению с комбинацией (меропенем + соединение примера 2). Меропенем в дозе 30 мг/кг снижал бактериальную нагрузку незначительно, в то время как комбинация меропенема в дозе 30 мг/кг с соединением примера 2 в дозе 30 мг/кг существенно снижала бактериальную нагрузку по сравнению с одним только меропенемом, что демонстрирует уменьшение числа колониеобразующих единиц (CFU) до $1,6 \log_{10}$.

На фиг. 2 показано кумулятивное улучшение показателя минимальной ингибирующей концентрации (MIC) для меропенема при использовании соединений примера 2 и примера 26 на панели клинических штаммов энтеробактерий, экспрессирующих ферменты NDM-типа (из 196 изолятов). Данные демонстрируют, что в случае использования соединений либо примера 2, либо примера 26 в концентрации 8 мкг/мл действие меропенема усиливается до такой степени, что без малого 90% штаммов демонстрируют MIC для меропенема, составляющую 8 мкг/мл. В отличие от этого, один только меропенем в той же концентрации способен остановить рост только менее чем у 1% штаммов, и в рамках параметров данного эксперимента прекращение роста у 90% всех штаммов не могло быть достигнуто с использованием одного только меропенема.

Подробное описание изобретения

Определения

C₁-C₄алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. C₁-C₄алкильная группа часто представляет собой C₁-C₃алкильную группу или C₂-C₄алкильную группу. Примеры C₁-C₄алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил- и трет-бутил.

C₁-C₃алкильная группа обычно представляет собой C₁-C₂алкильную группу. C₁-C₂алкильная группа представляет собой метил или этил, обычно метил. Во избежание неясности, если присутствуют две алкильные группы, то данные алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

C₂-C₄алкенильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более чем одну, например одну или две, обычно одну, двойную связь. Обычно C₂-C₄алкенильная группа представляет собой C₂-C₃алкенильную группу. Примеры C₂-C₄алкенильных групп включают этенил, пропенил и бутенил. Во избежание неясности, если присутствуют две алкенильные группы, то данные алкенильные группы могут быть одинаковыми или разными.

C₂-C₄алкинильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более чем одну, например одну или две, обычно одну, тройную связь. Обычно C₂-C₄алкинильная группа представляет собой C₂-C₃алкинильную группу. Примеры C₂-C₄алкинильных групп включают этинил, пропирил и бутирил. Во избежание неясности, если присутствуют две алкинильные группы, то данные алкинильные группы могут быть одинаковыми или разными.

C₁-C₄алкиленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C₁-C₄алкана. Эти два атома водорода могут быть удалены у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода. Обычно C₁-C₄алкиленовой группой является C₁-C₃алкиленовая группа. Примеры C₁-C₄алкиленовых групп включают метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, втор-бутилен и трет-бутилен. C₁-C₄алкиленовой группой обычно является C₁-C₂алкиленовая группа. C₁-C₂алкиленовая группа представляет собой метилен или этилен, обычно метилен. Во избежание неясности, если присутствуют две алкиленовые группы, то данные алкиленовые группы могут быть одинаковыми или разными.

C₂-C₄алкениленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C₂-C₄алкена. Эти два атома водорода могут быть удалены у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода. Обычно C₂-C₄алкениленовой группой является C₂-C₃алкениленовая группа. Примеры C₂-C₄алкениленовых групп включают этенилен, н-пропенилен, изопропенилен, н-бутенилен, втор-бутенилен и трет-бутенилен. C₂-C₃алкениленовой группой обычно является C₂алкенилен, т.е. этенилен. Во избежание неясности, если присутствуют две алкениленовые группы, то данные алкениленовые группы могут быть одинаковыми или разными.

C₂-C₄алкиниленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C₂-C₄алкина. Эти два атома водорода могут быть удалены у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода. Обычно C₂-C₄алкиниленовой группой является C₂-C₃алкиниленовая группа. Примеры C₂-C₄алкиниленовых групп включают этинилен, н-пропилинен, изопропилинен, н-бутилинен, втор-бутилинен и трет-бутилинен. C₂-C₃алкиниленовой группой обычно является C₂алкинилен, т.е. этинилен. Во избежание неясности, если присутствуют две алкиниленовые группы, то данные алкиниленовые группы могут быть одинаковыми

или разными.

Алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, алкениленовая или алкиниленовая группа может быть незамещенной или замещенной. Если не указано иное, замещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы обычно содержат один или более чем один, например 1, 2, 3 или 4, как, например, один, два или три, например один или два, например один заместитель, выбранный из галогена, -CN, -R⁸, -OR¹⁰ и -NR¹⁰R¹¹, где R⁸ и R¹¹ являются такими, как определено в данном описании. Сами заместители у замещенной алкильной, алкенильной или алкинильной группы обычно не замещены, если не указано иное. Если присутствует более одного заместителя, то они могут быть одинаковыми или разными.

Галоген обычно представляет собой хлор, фтор, бром или йод и предпочтительно представляет собой хлор, бром или фтор, в особенности хлор или фтор, в особенности фтор.

3-10-членная карбоциклическая группа представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной, но обычно является насыщенной. 3-10-членная частично ненасыщенная карбоциклическая группа представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода и содержащий 1 или 2, например 1 двойную связь. 3-10-членная карбоциклическая группа обычно представляет собой 4-10-членную карбоциклическую группу. Часто 3-10-членная карбоциклическая группа представляет собой 3-6-членную карбоциклическую группу, такую как 4-6-членная или 5-6-членная карбоциклическая группа. 3-10-членная карбоциклическая группа может быть конденсированной бициклической группой, как она определена в данном описании. 3-10-членная карбоциклическая группа может быть насыщенной 4-6-членной, предпочтительно 5- или 6-членной, карбоциклической группой. Примеры 3-6-членных насыщенных карбоциклических групп включают циклопропильную, циклобутильную, цикlopентильную и циклогексильную группы.

3-10-членная гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов, выбранных из C, O, N и S, в кольце, включая по меньшей мере один гетероатом и обычно один или два гетероатома. Обычно гетероатом или гетероатомы выбран(ы) из O, N и S, в наиболее типичном случае из S и N, особенно N. Например, если указано, что гетероциклической группой является азот-содержащая гетероциклическая группа, то она содержит один атом азота и возможно дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S. Гетероциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной. 3-10-членная частично ненасыщенная гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов, выбранных из C, O, N и S, в кольце, и содержащую 1 или 2, например 1 двойную связь.

3-10-членная гетероциклическая группа обычно представляет собой 4-10-членную гетероциклическую группу. Иногда 3-10-членная гетероциклическая группа представляет собой 3-6-членную гетероциклическую группу, такую как моноциклическая 4-6-членная гетероциклическая группа или моноциклическая 5-6-членная гетероциклическая группа. Альтернативно 3-10-членной гетероциклической группой может быть 9- или 10-членная конденсированная бициклическая гетероциклическая группа (т.е. конденсированная гетеробициклическая группа).

Примеры 5- и 6-членных насыщенных гетероциклических групп включают пиперазин, пиперидин, морфолин, 1,3-оксазинан, пирролидин, имидазолидин и оксазолидин, в том числе их кватернизированные производные, которые определены в данном описании. Примеры 5- и 6-членных частично насыщенных гетероциклических групп включают тетрагидропиперазин, тетрагидропиридин, дигидро-1,4-оксазин, тетрагидропиримидин, дигидро-1,3-оксазин, дигидропиррол, дигидроимидазол и дигидрооксазол, в том числе их кватернизированные производные, которые определены в данном описании.

Примеры 9- и 10-членных конденсированных гетеробициклических групп включают 9-членные конденсированные гетеробициклические группы, такие как индолин, 2,3-дигидробензофуран, 2,3-дигидробензо[b]тиофен, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидробензо[d]тиазол, бензо[d][1,3]диоксол, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-с]пиридин, в том числе их кватернизированные производные, которые определены в данном описании; и 10-членные гетеробициклические группы, такие как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, хроман, изохроман, тиохроман, изотиохроман, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин, 1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин, 1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]тиазин, 4H-бензо[d][1,3]диоксин и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин, в том числе их кватернизированные производные. Часто, конденсированная гетеробициклическая группа содержит 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома азота.

Во избежание неясности, ссылки на гетероциклическую группу также включают конденсированные полициклические кольцевые системы, в том числе, например, конденсированные бициклические системы, в которых гетероциклическая группа конденсирована с какой-либо арильной группой. Если гетероциклическая группа представляет собой такую конденсированную гетероциклическую группу, то предпочтительными примерами являются конденсированные кольцевые системы, где 5-6-членная гетероциклическая группа конденсирована с фенильной группой.

C₃-C₆циклоалкиленовая группа (также обозначаемая как C₃₋₆циклоалкиленовая группа) представля-

ет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода у насыщенной C_3 - C_6 карбоциклической группы, как определено в данном описании. Эти два атома водорода могут быть удалены у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода. Примеры C_3 - C_6 циклоалкиленовых групп включают циклопропилен, циклобутилен, циклопентиле́н и циклогексиле́н.

C_6 - C_{10} арильная группа представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части. Примеры включают моноциклические группы, такие как фенил, и конденсированные бициклические группы, такие как нафтил и инденил. Предпочтительной группой является фенил (бензол).

5-10-членная гетероарильная группа представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов в кольцевой части, включая по меньшей мере один гетероатом, например 1, 2 или 3 гетероатома, обычно выбранных из O, S и N. Обычно гетероарильная группа представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу либо 9- или 10-членную гетероарильную группу, предпочтительно 5- или 6-членную гетероарильную группу. Предпочтительно гетероарильная группа содержит 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома азота.

Примеры 5- и 6-членных гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин. Примеры 9- и 10-членных гетероарильных групп включают 9-членные гетероарильные группы, такие как индол, бензотиофен, бензофуран, бензоксазол, бензотиазол, бензимидазол, имидазо[1,2-а]пиридин, [1,2,4]тиазоло[1,5-а]пиридин и имидазо[1,2-а]пиазин, в том числе их кватернизированные производные; и 10-членные гетероарильные группы, такие как хинолин, изохинолин, хиназолин и хиноксалин.

Во избежание неясности, ссылки на гетероарильную группу также включают конденсированные полициклические кольцевые системы, в том числе, например, конденсированные бициклические системы, в которых гетероарильная группа конденсирована с какой-либо арильной группой. Если гетероарильная группа представляет собой такую конденсированную гетероарильную группу, то предпочтительными примерами являются конденсированные кольцевые системы, где 5-6-членная гетероарильная группа конденсирована с фенильной группой.

Конденсированная бициклическая группа представляет собой группу, содержащую две циклических группировки, имеющие общую связь между двумя атомами.

Карбоциклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа может быть не замещена или замещена так, как изложено в данном описании. Например, карбоциклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа может быть не замещена или замещена 1, 2 или 3, обычно 1 или 2 заместителями, как, например, 1 заместителем. Подходящие заместители включают галоген; $-CN$; $-OR^{10}$ и $-NR^{10}R^{11}$ (где R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в данном описании), незамещенный C_1 - C_2 алкил и R^2 , как изображено в формуле (I) и определено в данном описании. Сами заместители у замещенной карбоциклической, гетероциклической, арильной или гетероарильной группы обычно не замещены, если не указано иное.

Соединения по изобретению могут содержать гетероциклические или гетероарильные группы, содержащие по меньшей мере один атом азота. В таких соединениях указанный(ые) атом(ы) азота независимо выбран(ы) из вторичного(ых), третичного(ых) и четвертичного(ых) атома(ов) азота. Четвертичный атом азота присутствует, если соединение содержит кватернизированное производное одной или нескольких моноциклических групп либо конденсированных бициклических групп. Как использовано в данном описании, кватернизированное производное такой группировки как циклическая группировка образуется посредством присоединения дополнительной алкильной группы к атому азота в данной группировке таким образом, что валентность указанного атома азота увеличивается с 3 до 4, и атом азота становится положительно заряженным.

Как использовано в данном описании, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, такие как соляная, серная, фосфорная, пирофосфорная, бромистоводородная или азотная кислота, так и органические кислоты, такие как щавелевая, лимонная, фумаровая, малеиновая, яблочная, аскорбиновая, янтарная, винная, бензойная, уксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая или *p*-толуолсульфоновая кислота. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, такие как алкиламины, аралкиламины и гетероциклические амины. Предпочтительными являются гидрохлоридные соли и ацетатные соли, в особенности гидрохлоридные соли.

В формуле (I) стереохимическая конфигурация приведена без ограничений. В частности, соединения формулы (I), содержащие один или более чем один хиральный центр, могут быть использованы в энантиомерно или диастереоизомерно чистой форме или в форме смеси изомеров. Кроме того, во избежание неясности, соединения по изобретению могут быть использованы в любой таутомерной форме. Обычно, агент или вещество, описанный(ое) в данном изобретении, содержит по меньшей мере 50%,

предпочтительно по меньшей мере 60, 75, 90 или 95% соединения, соответствующего формуле (I), которое является энантимерно или диастереоизомерно чистым. Обычно соединение по изобретению содержит по меньшей мере 60% по массе, как, например, по меньшей мере 75, 90 или 95% индивидуального энантиомера или диастереомера. Предпочтительно данное соединение является по существу оптически чистым.

Во избежание неясности, термины "производное тиазолов" и "тиазолил-содержащее производное" могут быть использованы взаимозаменяемо и, если не указано иное, относятся к соединениям по изобретению, таким как соединения формулы (I).

Соединения по изобретению

В формуле (I):

R^1 представляет собой H;

представляет собой циклическую группу, выбранную из C_6 - C_{10} арильной группы и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N;

каждый R^2 независимо выбран из

(1) галогена или R^8 , где каждый R^8 независимо выбран из CN и $-C(O)NR^fR^g$, где каждый из R^f и R^g представляет собой H; и

(2) $O(C_{1-3}алкил)$, который возможно может быть замещен 3 галогеновыми заместителями;

m равно 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой атом водорода;

n равно 0 или 1;

Z представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$ и $-NR^{10}C(O)S-$;

L представляет собой связь или представляет собой $C_{1-3}алкилен$; или

L представляет собой $-C(R^{10})=N-$;

X представляет собой связь или, если L отличается от связи или $-C(R^{10})=N-$, то X представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}-$, $-O-$ и $-C(NR^{10})-$;

r равно 0 или 1;

A

i) R^4 представляет собой H и R^5 выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который незамещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$;

или R^4 совместно с R^5 образует вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

ii) R^6 выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который не замещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$; и

R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила;

или R^6 совместно с R^7 , если он присутствует, образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; или

B

R^4 представляет собой H;

R^5 совместно с R^6 образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^{10} и R^{11} представляет собой H.

В одном из частных воплощений изобретения $\textcircled{A}$ представляет собой циклическую группу, выбранную из фенильной группы и 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N.

В одном из частных воплощений изобретения $\textcircled{A}$ выбран из фенила, пиридазина, пиридина и тиазола.

В одном из частных воплощений изобретения $\textcircled{A}$ представляет собой фенил.

В одном из частных воплощений изобретения каждый R^2 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-C(O)NR^fR^g$, при этом каждый из R^f и R^g представляет собой H; $-OCF_3$ и $-OCH_3$.

В одном из частных воплощений изобретения каждый R^2 представляет собой фтор.

В одном из частных воплощений изобретения n равно 0.

В одном из частных воплощений изобретения Z представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$.

В одном из частных воплощений изобретения Z выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$.

В одном из частных воплощений изобретения L представляет собой связь.

В одном из частных воплощений изобретения L представляет собой $C_{1-3}алкилен$.

В одном из частных воплощений изобретения X представляет собой связь.

В одном из частных воплощений изобретения r равно 1 и R^7 представляет собой H или метил.

В одном из частных воплощений изобретения R^4 представляет собой H.

В одном из частных воплощений изобретения R^5 представляет собой H, и R^6 представляет собой H или метил.

В одном из частных воплощений изобретения

R^1 представляет собой H;

Ⓐ представляет собой фенильную группу;

m равно 2;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген;

n равно 0;

Z выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;

L представляет собой связь или представляет собой C_{1-3} алкилен;

X представляет собой связь;

p равно 1; и

R^4 представляет собой H;

R^5 выбран из H, -CN и C_1-C_2 алкила;

R^6 представляет собой H или метил, и R^7 представляет собой H или метил.

В одном из частных воплощений изобретения:

R^1 представляет собой H;

Ⓐ представляет собой фенил;

m равно 2;

каждый R^2 представляет собой фтор;

n равно 0;

Z представляет собой $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;

L представляет собой связь;

X представляет собой связь;

p равно 1, и R^7 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H; и

R^6 представляет собой H.

В одном из частных воплощений изобретения R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , если он присутствует, каждый представляет собой атом водорода.

Во избежание неясности, гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, содержит группу $-CH_2-$ внутри кольца, при этом один атом или оба атома водорода в группе $-CH_2-$ могут быть замещены так, как определено в данном описании. Обычно насыщенный атом углерода в кольце является незамещенным; т.е. гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, обычно содержит группу $-CH_2-$ внутри кольца. Таким образом, гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, является насыщенной или частично насыщенной. Гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, не является ароматической.

В частности, предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, выбранные из

- 5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]метил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(гуанидинометил)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтилсульфанилкарбониламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[2-[(2-амино-2-имино-этил)амино]-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-карбамоил-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-циано-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтоксикарбониламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[(4-гуанидинофенил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[2-(2-карбамимидоилгидразино)-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-хлор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-метокси-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-(2-карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[[(2E)-2-(карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

- 5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[6-[(2-гуанидиноацетил)амино]пиридазин-3-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(2-амино-2-имино-этил)карбамоиламино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(3-амино-3-имино-пропаноил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(3-(диметиламино)-3-имино-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидинооксиацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[2-[(2-гуанидиноацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-[(N-цианокарбамимидоил)амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(3-амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-(карбамимидоилкарбамоиламино)-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2R)-2-гуанидинопропаноил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

- 5-[[4-[(4-амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-2,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[2,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[[2-[(N-метилкарбамимидоил)амино]ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-[карбамимидоил(метил)амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[[2-[[N-(2-аминоэтил)карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[5-фтор-6-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(3-гуанидинопропаноиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[4-[(3-амино-3-имино-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты; и
- 5-[[4-(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, изобретение представляет собой соединение, которое представляет собой 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

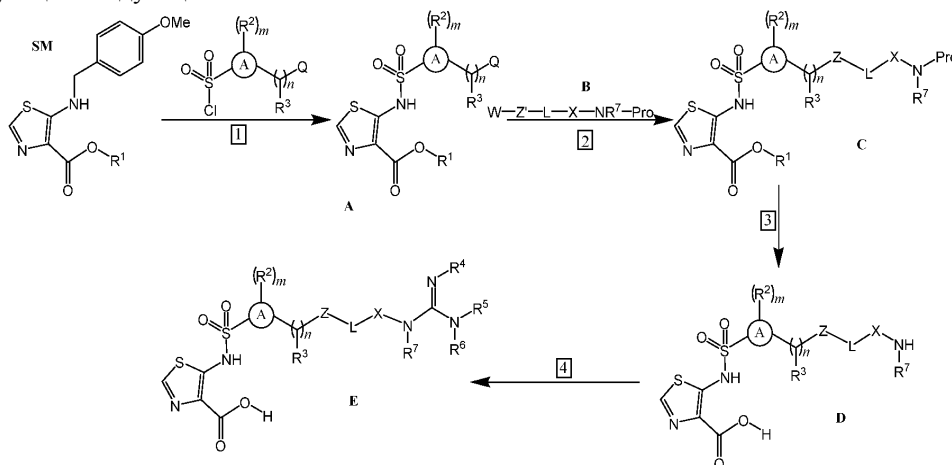
В одном из частных воплощений соединение представляет собой 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновую кислоту.

В одном из частных воплощений соединение представляет собой натриевую соль 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.

Синтез

Соединения по изобретению могут быть получены любым подходящим способом. Подробные общие пути синтеза репрезентативных соединений по изобретению приведены ниже и в разделе примеры.

В целом обычно соединения по изобретению могут быть получены в результате взаимодействий, соответствующих следующей схеме



Исходное вещество, SM, является легко доступным и может быть получено, например, с использованием способов, описанных в WO 2014/198849. Описание WO 2014/198849, касающееся образования соединения SM и его аналогов, включено посредством ссылки. В результате взаимодействия SM с сульфонилхлорид-содержащим производным A (реакционная стадия 1) получают тиазолсульфонамид-содержащее производное A (A). В результате взаимодействия A с группировкой W-Z-L-X-Pro (B) получают промежуточное соединение C. На приведенной выше схеме Q и W представляют собой взаимодействующие реакционноспособные группы, которые взаимодействуют друг с другом для сочетания соединения A с соединением B с получением соединения C. Например, Q может представлять собой бром, а -Z'-W может представлять собой -C(O)NH₂, в результате чего Q и W взаимодействуют друг с другом посредством химических преобразований по Бухвальду (это, в частности, соответствует случаю, когда n равно 0). Альтернативно Q может представлять собой -NH₂, а -Z'-W может представлять собой -C(O)OH, в результате чего Q и W взаимодействуют друг с другом в ходе стандартной реакции пептидного сочетания с использованием реагентов, таких как HATU. Другие методы сочетания соединений хорошо известны специалистам в данной области техники. В соединениях B и C группировка -NR⁷-Pro представляет собой защищенную группировку амина, у которой можно удалить защиту с получением амина стандартными методами, такими как катализируемое кислотой удаление защиты (с получением соединений D). Подходящие защитные группы для амина хорошо известны специалистам в данной области техники и включают защитные группы Boc (трет-бутоксикарбонил). Затем амин может быть приведен во взаимодействие с образованием гуанидиновой группы, как в соединении E, в результате взаимодействия с известными гуанидинилирующими агентами, такими как 1H-пиразол-1-карбоксимидамид. В соединениях по изобретению, где p равно нулю и, таким образом, присутствует амидиновая группа, а не гуанидиновая группа, представленный выше путь синтеза может быть модифицирован так, чтобы соединение B содержало защищенную амидиновую группу, а не защищенный амин NR⁷-Pro. Подходящие защитные группы для амидина хорошо известны специалистам в данной области техники и включают защитные группы Boc (трет-бутоксикарбонил). В этих случаях в результате взаимодействия A и B получают соединение C', у которого затем удаляют защиту с получением желаемого амидин-содержащего продукта E'. Подробные пути синтеза типичных соединений по изобретению приведены ниже.

Терапевтическая эффективность

Соединения по настоящему изобретению являются терапевтически полезными, поэтому пригодны для применения в медицине. Соединения по изобретению могут применяться в лечении организма человека или животного. Во избежание неясности, соединение по изобретению можно вводить в форме сольвата.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

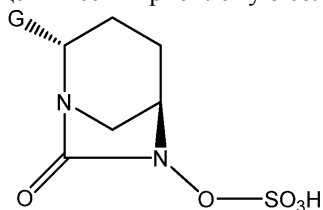
В одном из частных воплощений композиция может дополнительно содержать β-лактамный антибиотик.

В одном из частных воплощений β-лактамный антибиотик выбран из карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов и пенемов.

В одном из частных воплощений β-лактамный антибиотик представляет собой меропенем.

В одном из частных воплощений композиция может дополнительно содержать ингибитор серин-β-лактамазы.

В одном из частных воплощений ингибитор серин-β-лактамазы представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль



[ФОРМУЛА (II)]

где

G выбран из -CN и -C(O)NR^jR^k;

R^k выбран из -W и -Q-W; где W выбран из 5-6-членного гетероцикла, R^j и -N(R^j)₂; и

Q выбран из -NR^jC(O)-, -C(O)-NR^j-, C₁₋₃алкилена, -O-C₁₋₃алкилена и -N(R^j)-C₁₋₃алкилена; каждый R^j выбран из H и незамещенного C₁₋₃алкила, предпочтительно H.

В одном из частных воплощений ингибитор серин-β-лактамазы выбран из WCK4234, авибактама, релебактама, зидебактама и накубактама или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно WCK4234 или его фармацевтически приемлемой соли.

Обычно композиция содержит до 85 мас.% включительно соединения по изобретению. В более типичном случае она содержит до 50 мас.% включительно соединения по изобретению. Предпочтительные фармацевтические композиции являются стерильными и апиrogenными. Кроме того, если фармацевти-

ческие композиции содержат соединение по изобретению, которое является оптически активным, то данное соединение по изобретению обычно представляет собой по существу чистый оптический изомер.

Композиция по изобретению может быть в виде набора, содержащего инструкции, позволяющие использовать данный набор в применениях, описанных в данном изобретении, или подробности относительно того, для каких субъектов данное применение может осуществляться.

Как разъяснено выше, соединения по изобретению полезны для лечения или предупреждения бактериальной инфекции. В частности, они являются ингибиторами ферментов металло- β -лактамаз (MBL) и ввиду этого полезны для устранения или снижения резистентности грамотрицательных бактерий к антибиотикам.

Соединения по изобретению можно использовать в качестве самостоятельных терапевтических агентов. Например, соединения по изобретению можно использовать в качестве самостоятельных добавок при антибактериальной терапии, например в режимах химиотерапии. Альтернативно их можно использовать в комбинации с антибиотиками для усиления действия антибиотиков. Соединения по изобретению могут найти конкретное применение в лечении или предупреждении бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые резистентны к лечению антибиотиками в случае использования в качестве монотерапии, в частности, когда резистентность вызывается присутствием ферментов металло- β -лактамаз и/или серин- β -лактамаз. Лечение или предупреждение такой инфекции одними только β -лактамами антибиотиками может оказаться безуспешным.

В случае приготовления совместной композиции эти два активных агента могут быть представлены в виде фармацевтической композиции, содержащей (1) соединение по изобретению, описанное в данном изобретении, и (2) дополнительное антибактериальное соединение; и (3) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Как указано выше, антибиотик представляет собой β -лактамный антибиотик. Более предпочтительно, антибиотик представляет собой β -лактамный антибиотик, выбранный из карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов и пенициллинов. Примеры антибиотиков группы карбапенемов включают имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем и биапенем. Примеры пенициллинов включают амоксициллин, ампициллин, тикарциллин, пиперациллин и клоксацillin. Примеры цефалоспоринов включают цефазолин, цефтриаксон, цефтазидим и цефтобипрол. Примеры пенициллинов включают фаропенем. Другие антибиотики включают тобрамицин, неомицин, стрептомицин, гентамицин, тазобактам, рифампицин, ципрофлоксацин, амикацин, колистин, азтреонам и левофлоксацин. Предпочтительно β -лактамный антибиотик представляет собой антибиотик группы карбапенемов, более предпочтительно имипенем или меропенем, наиболее предпочтительно меропенем.

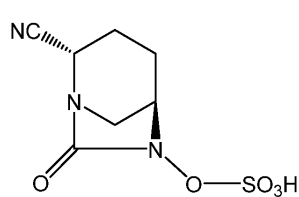
Как указано выше, композиции по изобретению могут дополнительно содержать ингибитор серин- β -лактамазы (SBL), то есть могут содержать (1) соединение по изобретению; (2) ингибитор серин- β -лактамазы (SBL); и (3) антибиотик. Эти композиции называются в данном описании "тройными комбинациями". Тройные комбинации содержат три указанных выше активных агента (1)-(3), но при желании также могут содержать дополнительные активные агенты.

В тройной комбинации каждый из соединения по изобретению, ингибитора SBL и антибиотика может быть представлен в единой композиции, или на их основе могут быть приготовлены отдельные композиции. Альтернативно двое из этих компонентов могут быть представлены в единой композиции, а оставшийся компонент может быть представлен отдельно. Другими словами, композиция может быть приготовлена на основе соединения по изобретению вместе с ингибитором SBL и антибиотиком; или композиция может быть приготовлена на основе соединения по изобретению вместе с ингибитором SBL, в то время как антибиотик представлен отдельно; или композиция может быть приготовлена на основе соединения по изобретению вместе с антибиотиком, в то время как ингибитор SBL представлен отдельно; или композиция может быть приготовлена на основе ингибитора SBL вместе с антибиотиком, в то время как соединение по изобретению представлено отдельно; или на основе каждого из соединения по изобретению, ингибитора SBL и антибиотика могут быть приготовлены отдельные композиции. В случае приготовления отдельных композиций компоненты такой тройной комбинации можно вводить одновременно или по отдельности. Они могут быть представлены в форме набора, возможно, вместе с инструкциями по их введению.

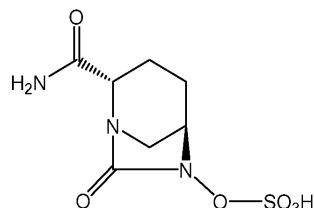
Если на основе двух или более активных агентов может быть приготовлена совместная композиция, то эти два или более активных агентов могут быть представлены в виде фармацевтической композиции, содержащей (1) соединение по изобретению, описанное в данном изобретении; (2) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и что-либо одно или оба из (3) антибиотика и (4) ингибитора серин- β -лактамазы (SBL).

Как указано выше, более предпочтительно, чтобы в фармацевтической комбинации по изобретению ингибитор SBL был выбран из WCK4234, авибактама, релебактама, зидебактама и накубактама или их фармацевтически приемлемых солей. Структуры WCK4234, авибактама, релебактама, зидебактама и накубактама показаны ниже. Такие ингибиторы SBL имеются в продаже и/или могут быть синтезированы в соответствии с опубликованными протоколами, доступными специалистам в данной области техники.

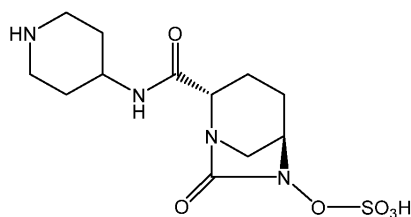
Например, WCK4234 и его синтез описан в WO 2013/038330 и WO 2015/114595. Авибактам и его синтез описаны в Ball M. et al., Org. Process Res. Dev., 2016, 20 (10), pp. 1799-1805 и US 2012/323010. Релебактам и его синтез описаны в WO 2009/091856. Зидебактам и его синтез описаны в WO 2015/110885. Накубактам и его синтез описаны в WO 2014/091268 и US 2016/272641.



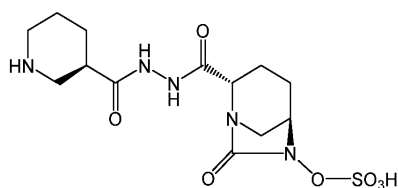
WCK4234



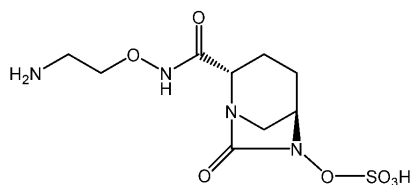
авибактам



релебактам



зидебактам



накубактам

Более предпочтительно, чтобы в фармацевтической комбинации по изобретению ингибитор SBL представлял собой WCK4234 или его фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительно, чтобы ингибитор SBL представлял собой WCK4234 или его натриевую соль. Способ получения натриевой соли WCK4234 описан в WO 2015/114595.

В тройной комбинации по изобретению антибиотик представляет собой β -лактамный антибиотик. Предпочтительно β -лактамный антибиотик выбран из карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов и пеменов, более предпочтительно, чтобы β -лактамный антибиотик представлял собой антибиотик группы кабапенемов, предпочтительно имипенем или меропенем, наиболее предпочтительно меропенем.

Поэтому наиболее предпочтительно, чтобы фармацевтическая комбинация по изобретению содержала (1) соединение по изобретению; (2) ингибитор SBL, выбранный из WCK4234, авибактама, релебактама, зидебактама и накубактама и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно WCK4234 или его фармацевтически приемлемой соли; и (3) антибиотик группы кабапенемов, предпочтительно меропенем.

Соединения по изобретению также полезны для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению соединений по изобретению для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединений по изобретению для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции по изобретению для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

При вышеуказанном лечении субъектом является млекопитающее, в частности человек. Однако он может не являться человеком. Предпочтительные, не являющиеся человеком животные включают, но не ограничиваются этим, приматов, таких как игрунки или мартышки, выращиваемых для продажи животных, таких как лошади, крупный рогатый скот, овцы или свиньи, и домашних питомцев, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, хорьки, песчанки или хомяки. Субъектом может быть любое животное, которое может подвергнуться заражению бактерией.

Соединения и композиции, описанные в данном изобретении, полезны для лечения бактериальной инфекции, возникающей после рецидива по окончании лечения антибиотиком. Таким образом, данные соединения и композиции можно использовать для лечения пациента, ранее получавшего лечение антибиотиком в случае (такого же эпизода) бактериальной инфекции.

Бактерией, вызывающей инфекцию, может быть любая бактерия, экспрессирующая фермент метал-

ло-β-лактамазу или его аналог. Обычно бактерия, вызывающая инфекцию, экспрессирует фермент MBL. В типичном случае бактерия является грамотрицательной бактерией. В частности, бактерия может быть патогенной бактерией. Обычно бактериальная инфекция, подлежащая лечению с использованием соединений по изобретению, является резистентной к лечению традиционным антибиотиком, когда традиционный антибиотик применяют в качестве монотерапии.

Грамотрицательными бактериями, резистентность которых к антибиотикам может быть устранена с использованием соединений общей формулы (I), являются бактерии, продуцирующие металло-β-лактамазы, которые могут представлять собой металло-β-лактамазы подклассов B1, B2 или B3, например ферменты IMP-типа (включая IMP-1), VIM-типа (включая VIM-1 и VIM-2) и NDM-типа (включая NDM-1). Обычно грамотрицательные бактерии экспрессируют ферменты MBL NDM-типа, ферменты MBL VIM-типа и/или ферменты MBL IMP-типа; в более типичном случае бактерии экспрессируют ферменты MBL NDM-типа и/или ферменты MBL VIM-типа; в наиболее типичном случае бактерии экспрессируют ферменты MBL NDM-типа. Грамотрицательные бактерии могут экспрессировать один или более из следующих ферментов: ACT-TYPE, CMY-4, CTX-M-3, CTX-M-15, IMP-1, IMP-28, KPC-2, NDM-1, OXA-48, OXA-181, SHV-OSBL, SHV-11, SHV-12, TEM-OSBL, TEM-1, VIM-1 и/или VIM-19.

Бактериальная инфекция может быть вызвана бактериями из семейств энтеробактерий, псевдомонад и/или моракселл, в более типичном случае бактериальная инфекция вызывается бактериями из семейств энтеробактерий и/или псевдомонад и в наиболее типичном случае бактериальная инфекция вызывается бактериями из семейства энтеробактерий. Бактериальная инфекция может быть вызвана *Pseudomonas* (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* или *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Acinetobacter* или *Burkholderia*. Например, бактериальная инфекция может быть вызвана *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* или *Acinetobacter baumannii*. Бактериальная инфекция может быть вызвана *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Klebsiella oxytoca*. Бактерия может представлять собой условно-патогенный микроорганизм.

Соединения и композиции по изобретению полезны для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой следующими штаммами:

NTBC020 (штамм *E. coli*, экспрессирующий NDM-1, TEM-1 и CTX-M-15); NTBC035-2 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CMY-4 и SHV-11); NTBC104-1 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1 и SHV-11); NTBC123 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1); NTBC062 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий IMP-1 и TEM-1); NTBC024 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий VIM-19, TEM-1 и CTX-M-3); NTBC042 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1, TEM-1, CTX-M-15, SHV-12); NTBC055 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1); и NTBC039 (штамм *K. oxytoca*, экспрессирующий IMP-28).

Соединения и композиции по изобретению также могут быть полезны для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой приведенными далее штаммами. Тройная комбинация, в частности, полезна для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой такими штаммами:

NTBC019 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CTX-M-15 и OXA-181); NTBC185 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий SHV-OSBL, TEM-OSBL, NDM-1 и OXA-48); NTBC186 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий ACT-TYPE, VIM-1 и OXA-48); NTBC187 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий SHV-OSBL, NDM-1 и OXA-48); и NTBC188 ((штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1 и KPC-2).

Соединение и композицию по изобретению можно использовать для лечения или предотвращения инфекций и состояний, вызываемых любой из вышеупомянутых бактерий или их комбинацией. В частности, соединение и композицию по изобретению можно использовать для лечения или предупреждения пневмонии. Соединение и композицию также можно использовать для лечения септического шока, инфекции мочевыводящих путей и инфекций желудочно-кишечного тракта, кожи или мягкой ткани.

Соединение и композиция по изобретению могут быть использованы для лечения пациентов с резистентными к карбапенемам энтеробактериями (CRE). CRE могут быть обнаружены в местах компактного пребывания населения или в больницах и в других учреждениях, которые обычно связаны с пациентами, находящимися на длительном сроке лечения, и с пациентами, которые подвергаются значительным медицинским вмешательствам, например, которые обычно получают лечение в отделениях интенсивной терапии (ICU).

Соединение и композицию по изобретению можно вводить субъекту, чтобы предотвратить начало возникновения или рецидив одного или более симптомов бактериальной инфекции. Это называется профилактикой. В этом воплощении инфекция у субъекта может быть бессимптомной. Обычно субъектом является субъект, который подвержен действию бактерии. Такому субъекту вводят профилактически эффективное количество агента или композиции. Профилактически эффективное количество представляет собой количество, которое предотвращает начало возникновения одного или более симптомов бактериальной инфекции.

Соединение и композицию по изобретению можно вводить субъекту с целью лечения одного или более симптомов бактериальной инфекции. В этом воплощении субъект обычно демонстрирует наличие

симптомов. Такому субъекту вводят терапевтически эффективное количество агента или композиции. Терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для уменьшения интенсивности одного или более симптомов расстройства.

Соединение и композицию по изобретению можно вводить в разнообразных лекарственных формах. Так, его/ее можно вводить перорально, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Приготовленную композицию по изобретению также можно вводить парентерально, независимо от того, будет ли это введение подкожным, внутривенным, внутримышечным, интратеральным, трансдермальным или с использованием инфузионных методов. Соединение и композицию также можно вводить в виде суппозитория. Предпочтительно соединение и композицию можно вводить посредством ингаляционного введения (введения в аэрозольированной форме) или внутривенного введения, наиболее предпочтительно путем ингаляционного введения (введения в аэрозольированной форме).

Соединение и композицию по изобретению обычно готовят для введения вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые пероральные формы могут содержать вместе с активным соединением разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества, например крахмалы, аравийские камеди, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрия крахмала гликолят; газовыделяющие смеси; окрашивающие вещества; подсластители; увлажняющие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и в общем случае нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Такие фармацевтические препараты могут быть приготовлены известным образом, например с использованием процессов смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Соединение и композиция по изобретению могут быть приготовлены для ингаляционного введения (введения в аэрозольированной форме) в виде раствора или суспензии. Соединение и композицию по изобретению можно вводить посредством дозирующего ингалятора (MDI) или небулайзера, такого как электронный или струйный небулайзер. Альтернативно соединение и композиция по изобретению могут быть приготовлены для ингаляционного введения в форме порошкообразного лекарственного средства, такие композиции можно вводить из ингалятора сухого порошка (DPI). В случае приготовления для ингаляционного введения соединение и композиция по изобретению могут быть доставлены в форме частиц, имеющих среднемассовый аэродинамический диаметр (MMAD) от 1 до 100 мкм, предпочтительно от 1 до 50 мкм, более предпочтительно от 1 до 20 мкм, как, например, от 3 до 10 мкм, например от 4 до 6 мкм. Если соединение и композицию по изобретению доставляют в виде распыляемого аэрозоля, то ссылка на диаметры частиц указывает MMAD для капелек аэрозоля. MMAD может быть измерен любым подходящим методом, таким как лазерная дифракция.

Жидкими дисперсиями для перорального введения могут быть сиропы, эмульсии и суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметил целлюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций или ингаляций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль и, при желании, подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Растворы для ингаляции, инъекции или инфузии могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или предпочтительно они могут быть в форме стерильных водных изотонических физиологических растворов. Также могут быть использованы фармацевтические композиции, подходящие для доставки безыгольной инъекцией, например трансдермально.

Субъекту вводят терапевтически или профилактически эффективное количество соединения по изобретению. Доза может быть определена сообразно различным параметрам, в особенности сообразно используемому соединению; возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта; пути введения; и необходимому режиму лечения. К тому же, врач будет способен определить необходимый путь введения и дозировку для любого конкретного субъекта. Типичная суточная доза составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг на 1 кг, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг, например приблизительно от 1 до 10 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возраста, массы и состоянию подлежащего лечению субъекта, типа и тяжести заболевания и частоте и пути введения. Предпочтительно уровни ежедневных доз составляют от 5 мг до 2 г.

Если соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с другим активным агентом (например, в форме фармацевтической комбинации, содержащей антибиотик и, возможно, ингибитор SBL), то доза другого активного агента (например, ингибитора SBL и/или антибиотика) может быть определена так, как описано выше. Доза может быть определена сообразно различным параметрам, в особенности сообразно используемому агенту; возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта; пути

введения; и необходимому режиму лечения. К тому же, врач будет способен определить необходимый путь введения и дозировку для любого конкретного субъекта. Типичная суточная доза составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг на 1 кг, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг, например приблизительно от 1 до 10 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возраста, массы и состоянию подлежащего лечению субъекта, типа и тяжести заболевания и частоты и пути введения. Предпочтительно уровни ежесуточных дозировок составляют от 5 мг до 2 г.

Наличие антибактериальных свойств у соединений, описанных в данном изобретении, означает, что они также полезны для устранения бактериальной инфекции *in vitro*, т.е. помимо лечения таких субъектов как люди или животные. Таким образом, согласно изобретению также предложена очищающая композиция, содержащая производное тиазолов формулы (I) или его соль. Очищающая композиция может дополнительно содержать, например, детергент, поверхностно-активное вещество (включая ионные и неионные поверхностно-активные вещества), разбавитель, отбеливатель (включая гипохлорит, такой как гипохлорит натрия или гипохлорит кальция, хлор, диоксид хлора, перекись водорода или ее аддукт, перборат натрия и перкарбонат натрия), спирт (такой как этанол или изопропанол) или дезинфицирующее средство. Обычно дезинфицирующее средство может быть выбрано из бензил-4-хлорфенола, амилфенола, фенолфенола, глутарового альдегида, алкилдиметилбензилхлорида аммония, алкилдиметилэтилбензилхлорида аммония, йода, надуксусной кислоты и диоксида хлора. Обычно детергент может представлять собой щелочной детергент, такой как гидроксид натрия, метасиликат натрия или карбонат натрия, или кислотный детергент, такой как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота или винная кислота.

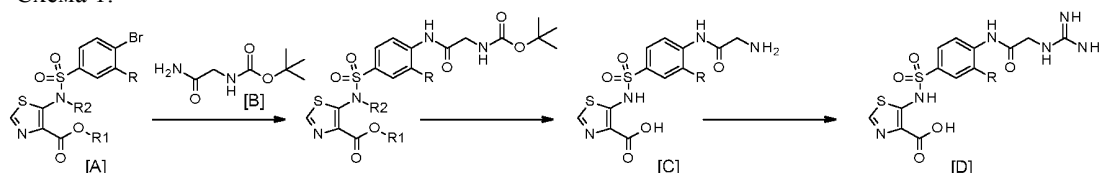
Приведенные далее примеры иллюстрируют изобретение. Однако они никоим образом не ограничивают изобретение. В связи с этим важно понимать, что конкретный анализ, используемый в разделе "Примеры", предназначен только для получения показания биологической активности. Существует множество анализов, применяемых для определения биологической активности, и поэтому отрицательный результат в каком-либо одном конкретном анализе не является определяющим.

Подробности эксперимента

Общая методология синтеза

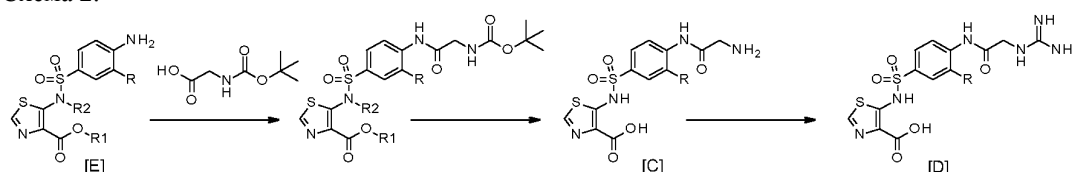
Существует несколько схожих способов синтеза для этого класса соединений, описываемых формулой 1, которые описываются ниже, где под R понимают любой заместитель в фенильном кольце.

Схема 1.



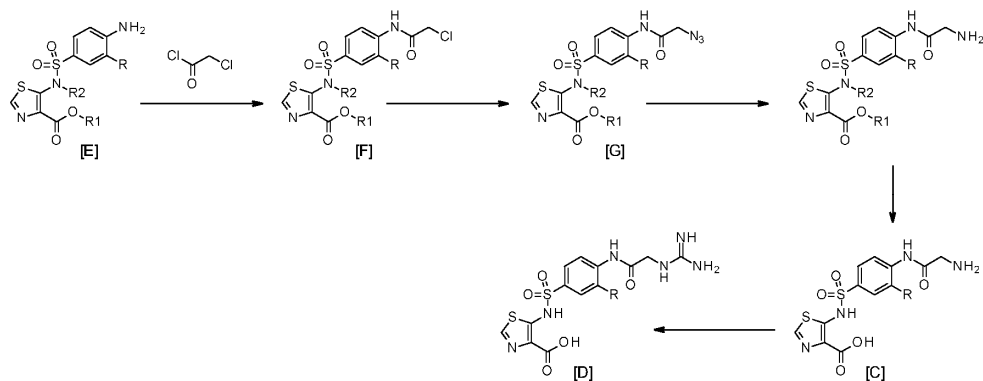
Получение ключевого тиазол-содержащего промежуточного соединения, трет-бутил-5-[[4-(4-метоксифенил)метил]амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилата, описано ранее (WO 2014/198849), и его без труда получают в масштабе 100 г. Его взаимодействие с широким спектром арилсульфонилхлоридов осуществляли с использованием катализа основаниями (такими как пиридин, триэтиламин или гидрид натрия), получая сульфонамид-содержащие промежуточные соединения, такие как [A]. Другие варианты тиазол-содержащего исходного вещества (например, где R1 представляет собой этил; R2 представляет собой H) также легко доступны или даже имеются в продаже. Многие соединения, описанные в данном изобретении, получают в результате проведения стандартной реакции Бухвальда для бромфенилсульфонамида [A], например, с защищенными глицинами, такими как [B]. В результате общего катализируемого кислотой удаления защиты высвобождается первичный амин [C], который при необходимости может быть превращен в гуанидин [D] (схема 1) с использованием гуанидинилирующего реагента, такого как 1H-пиразол-1-карбоксимид.

Схема 2.



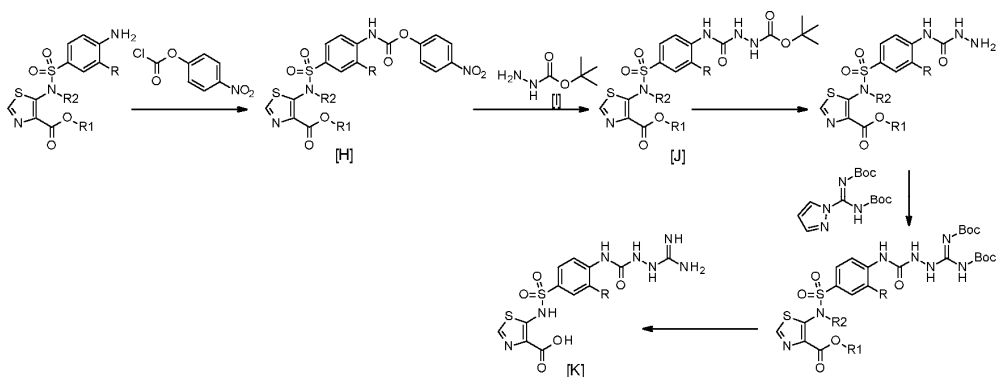
Альтернативно вместо образования связи арил-азот в арилбромиде с использованием химических превращений по Бухвальду можно привести во взаимодействие некоторые анилин-содержащие промежуточные соединения, такие как [E], с N-защищенной аминокислотой глицином с применением стандартных реагентов пептидного сочетания, таких как HATU (схема 2). В результате удаления защиты и затем гуанидинилирования опять получают [C] и [D] соответственно. Анилины [E] получают из соответствующих нитросоединений путем стандартного восстановления или из бром-содержащих промежуточных соединений в реакции Бухвальда с использованием аммиака (см., например, схему 4).

Схема 3.



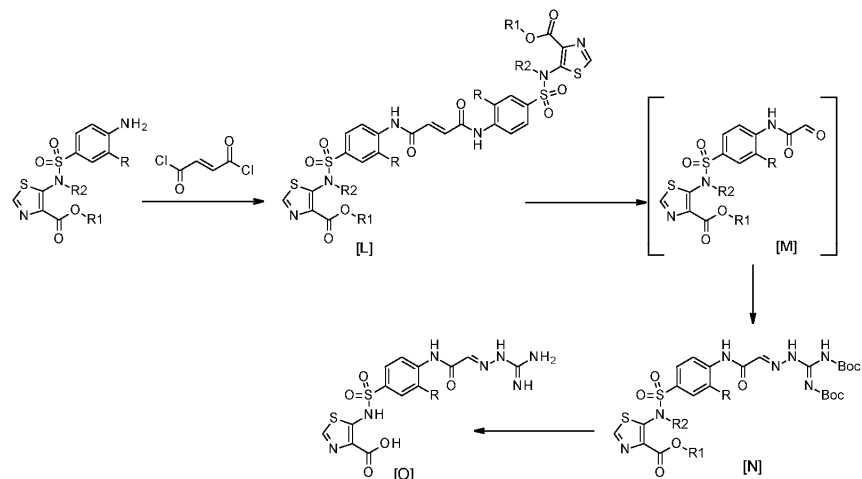
В определенных обстоятельствах, например когда заместители в арильном кольце являются, в частности, электроноакцепторными, ни амидирование по Бухвальду, ни образование амида с использованием защищенных производных глицина не приносят успеха. В этих ситуациях необходимо привести во взаимодействие анилин с высокореакционноспособным хлорацетилхлоридом с получением промежуточного соединения [F]. Тогда в результате замещения с использованием азиды натрия образуется азидоацетамид [G], который может быть восстановлен стандартными восстанавливающими агентами, обеспечивая получение [C] и [D] обычным образом (схема 3).

Схема 4.



Для получения некоторых уреидо-содержащих производных необходимо осуществление специального синтеза (схема 4). Например, в реакции Бухвальда при взаимодействии обычного бромарилсульфонамида с аммиаком в качестве азот-содержащего компонента получают соответствующий анилин. В результате активации этого анилина с использованием 4-нитрофенилхлорформата получают соединение [H], которое взаимодействует с ВОС-защищенным гидразином [I] с получением продукта сочетания [J], возможно, посредством образования промежуточного изоцианата, получающегося из [H]. В результате обработки слабой кислотой происходит удаление группы ВОС, которая может быть гуанидинилированной, с получением защищенной гуанидиновой функциональной группировки. Затем после общего удаления защитных ВОС групп, *p*-метоксибензильных групп и групп трет-бутиловых сложных эфиров получают гуанидин [K].

Схема 5.



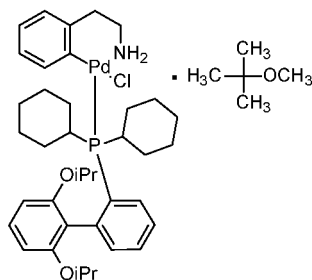
Для получения некоторых аналогов необходимо особое глиоксамид-содержащее промежуточное

соединение [M], которое синтезируют, приводя во взаимодействие обычный анилин с 0,5 экв. фумарил-хлорида, с получением симметричного бис-амида [L]. После проведения озонолиза получают лабильный глиоксамид [M], который может быть приведен во взаимодействие с рядом нуклеофилов, включая бис-ВОС-защищенный амингуанидин, что позволяет получить [N]. Затем после общего удаления защитных групп обычным способом получают соответствующий имин [O] (схема 5).

Сокращения.

ACN	ацетонитрил,
AcOH	уксусная кислота,
Ag(OTf)	трифлат серебра,
AIBN	азобисизобутиронитрил,
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил,
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутил-дикарбонат,
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия,
CFU	колониеобразующая единица,
CuI	иодид меди,
DCM	дихлорметан,
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин,
DMAP	4-диметиламинопиридин,
DMF	диметилформамид,
DMS	диметилсульфид,
DMSO	диметилсульфоксид,
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен,
EDC.HCl	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид,
EtOAc	этилацетат,
EtOH	этанол,
Et ₃ N	триэтиламин,
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат,
HCl	соляная кислота,
HOBt	гидроксибензотриазол,
H ₂ SO ₄	серная кислота,
IPA	изопропиловый спирт,
Km	константа Михаэлиса,
MeI	метил иодид,
MeOH	метанол,
NBS	N-бромсукцинимид,
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия,
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия,
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0),
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид,
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II),
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил,
TEA	триэтиламин,
TES	триэтилсилан,
TMSOK	триметилсиланолят калия,
TFA	трифторуксусная кислота,
TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат,
TFA	трифторуксусная кислота,
THF	тетрагидрофуран,
T ₃ P	пропилфосфиновый ангидрид,
КТ	комнатная температура.

Структура (RuPhos)-палладий(II)фенетиламина хлорида (в виде аддукта с МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир), 1:1), используемого на стадиях сочетания по Бухвальду (комплекса палладиевого катализатора первого поколения на основе RuPhos (RuPhos-Pd G1)), показана ниже



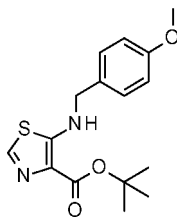
Примеры

Общие методы

Спектры ^1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) приведены при 300 или 400 МГц в растворах в DMSO-d_6 (δ в млн^{-1}) с использованием хлороформа в качестве референсного стандарта ($7,25 \text{ млн}^{-1}$). В тех случаях, когда приведены мультиплетности пиков, используют следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), bs (уширенный синглет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов), q (квартет). Константы спин-спинового взаимодействия, если они указаны, приведены в герцах (Гц).

Термин "очищенный препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC) (MDAP)" относится к очистке соединений с использованием системы масс-направленной автоматической очистки (MDAP) на устройстве Agilent 1260 Infinity с препаративной C18-колоной XSelect CHS с элюированием смесью 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде/ацетонитрил и детекцией с применением жидкостной хроматографии в сочетании с квадрупольной масс-спектрометрией (Quadrupole LC/MS).

Пример 1. трет-Бутил-5-[(4-метоксифенил)метиламино]тиазол-4-карбоксилат (ключевое промежуточное соединение 1).

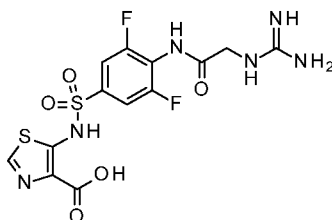


Суспензию трет-бутилата калия (874 мг; 7,79 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) энергично перемешивали при комнатной температуре. К ней по каплям добавляли раствор трет-бутил-изоцианоацетата (1,0 г; 7,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси по каплям добавляли раствор 4-метоксибензил-изотиоцианата (1,27 г; 7,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч раствор выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (с элюированием смесью 0-50%-ный этилацетат/циклогексан), получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (852 мг).

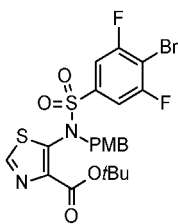
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, m), 7.73 (1H, br s), 7.31-7.23 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 4.35 (2H, d), 3.80 (3H, s), 1.61 (9H, s).

M/z 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 2. 5-[[3,5-Дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



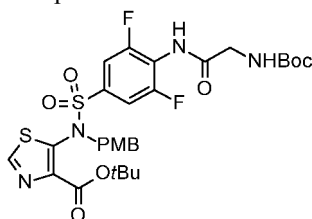
а) трет-Бутил-5-[(4-бром-3,5-дифтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(4-метоксифенил)метиламино]тиазол-4-карбоксилата (1 г; 3,12 ммоль; 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли к суспензии NaH в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 30 мин добавляли раствор 4-бром-3,5-дифтор-бензолсульфонилхлорида (1,0 г; 3,43 ммоль; 1,1 экв.) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, гасили охлажденной во льду водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×5 мл), получая бледно-желтое твердое вещество (800 мг; 44%).

M/z 577,0 (M+H)⁺.

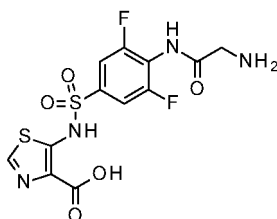
b) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(4-бром-3,5-дифтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (100 мг; 0,173 ммоль; 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Затем в атмосфере аргона добавляли трет-бутил-N-(2-амино-2-оксо-этил)карбамат (45 мг; 0,26 ммоль; 1,5 экв.), K₃PO₄ (110 мг; 0,521 ммоль; 3 экв.), Pd₂(dba)₃ (16 мг; 0,17 ммоль; 0,1 экв.) и Xantphos (30 мг; 0,052 ммоль; 0,3 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч в закрытом флаконе. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через набивку целита и набивку промывали EtOAc (2×5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растворяли в этилацетате (25 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 55%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (60 мг; 51%).

M/z 669,5 (M+H)⁺.

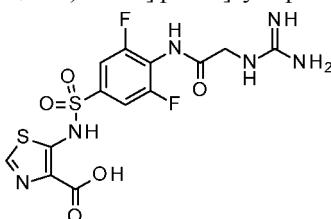
c) 5-[[4-[(2-Аминоацетил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота, трифторацетат.



TFA (4 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (300 мг; 0,448 ммоль; 1 экв.) при КТ и перемешивали в течение 4 ч. TFA выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая бледно-желтое твердое вещество (150 мг; 85%).

M/z 393,3 (M+H)⁺.

d) 5-[[3,5-Дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



К перемешиваемому раствору 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты в форме трифторацетата (150 мг; 0,382 ммоль; 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорид (84 мг; 0,573 ммоль; 1,5 экв.) и DIPEA (0,3 мл; 1,91 ммоль; 5 экв.) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл), осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (47 мг; 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.20 (1H, s), 10.14 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.55 (1H, brs), 7.43 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 7.35-7.10 (3H, brs), 4.12 (2H, s).

M/z 434,9 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты (FA) в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 2/98; 3,4/98; 3,5/3; 4/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

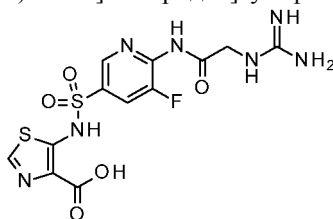
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т (время)/%В): 0/5; 1/5; 8/20; 11/20; 11,02/99; 12/99; 12,1/5; 15/5.

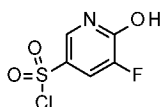
Растворимость: ACN+H₂O+THF+FA.

Пример 3.

5-[[5-Фтор-6-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-пиридил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновая кислота.



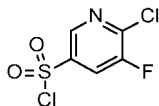
а) 5-Фтор-6-гидрокси-пиридин-3-сульфонилхлорид.



3-Фторпиридин-2-ол (2 г; 17,6 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (20 мл; 300,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и медленно выливали в охлажденную во льду воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с н-пентаном (2×50 мл), получая беловатое твердое вещество (2,7 г; 72%).

M/z 212,11 ($M+H$) $^+$.

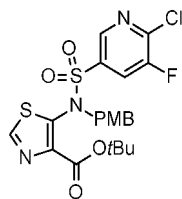
б) 6-Хлор-5-фтор-пиридин-3-сульфонилхлорид.



Тионилхлорид (5 мл; 68,9 ммоль) добавляли к 5-фтор-6-гидрокси-пиридин-3-сульфонилхлориду (1 г; 4,73 ммоль) в толуоле (25 мл) при 0°C. Затем медленно добавляли DMF (0,2 мл) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество подвергали совместной дистилляции с толуолом (2×25 мл), получая бледно-желтую жидкость, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,9 г неочищенной).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (1H, m), 8.04 (1H, m).

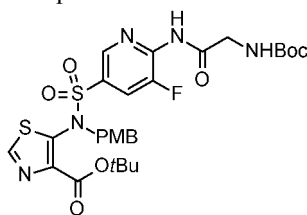
с) трет-Бутил-5-[(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(4-метоксифенил)метиламино]тиазол-4-карбоксилата (1,5 г; 4,68 ммоль) в THF (25 мл) добавляли к суспензии NaH (1,12 г; 46,8 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 15 мин к указанной выше реакционной смеси добавляли раствор 6-хлор-5-фтор-пиридин-3-сульфонилхлорида (1,6 г; 7,0 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, гасили охлажденной во льду водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (с элюированием 10-15%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая желтое масло (1,3 г; 54%).

M/z 514,27 (M+H)⁺.

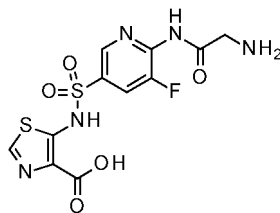
d) трет-Бутил-5-[[6-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-5-фтор-3-пиридил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (150 мг; 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) продували аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли трет-бутил-N-(2-амино-2-оксо-этил)карбамат (75 мг; 0,43 ммоль), Cs₂CO₃ (282 мг; 0,87 ммоль), Pd₂(dba)₃ (26 мг; 0,02 ммоль) и Xantphos (50 мг; 0,08 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 0,5 ч в герметично закрытой пробирке, оставляли охлаждаться до КТ, фильтровали через набивку целита и набивку промывали этилацетатом (2×3 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 50%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (75 мг; 39%).

M/z 652,41 (M+H)⁺.

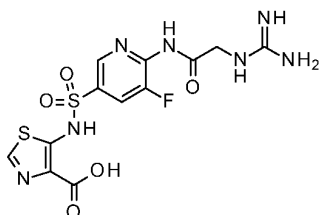
e) 5-[[6-[(2-Аминоацетил)амино]-5-фтор-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота, трифторацетат.



TFA (1,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[6-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-5-фтор-3-пиридил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (150 мг; 0,23 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C, оставляли перемешиваться при КТ в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×2 мл), н-пентаном (2×2 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (60 мг неочищенного).

M/z 376,24 (M+H)⁺.

f) 5-[[5-Фтор-6-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорид (70 мг; 0,48 ммоль) и DIPEA (0,27 мл; 1,6 ммоль) добавля-

ли к перемешиваемому раствору 5-[[6-[(2-аминоацетил)амино]-5-фтор-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты в форме трифторацетата (120 мг; 0,32 ммоль) в DMF (2 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении, к неочищенному соединению добавляли охлажденный во льду 1 н. раствор HCl (2 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (25 мг; 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.20 (1H, brs), 10.8 (1H, brs), 8.51 (1H, d, $J = 1,6$ Гц), 8.13 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 9,6$ Гц, $J = 1,6$ Гц), 7.52 (1H, brs), 7.26 (3H, brs), 4.20 (2H, d, $J = 4,4$ Гц).

M/z 418,18 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: PHENYL HEXYL (150×30 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

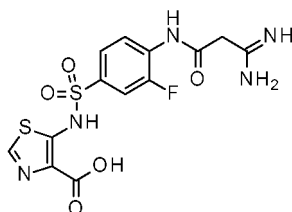
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 6/30; 8,9/30; 8,95/99; 11/99; 11,1/5; 14/5.

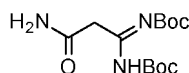
Растворимость: ACN+THF.

Пример 4.

5-[[4-[(3-Амино-3-имино-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



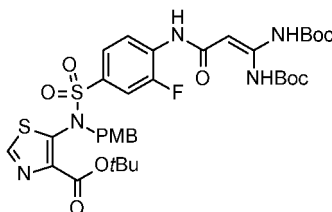
а) трет-Бутил-N-[3-амино-1-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксо-проп-1-енил]карбамат.



Насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-амино-3-имино-пропаномида (3 г; 29,6 ммоль) в диоксане (20 мл) при КТ. Затем по каплям добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16,5 мл; 74,0 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (30 мл). Неочищенное соединение экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (с элюированием 2%-ным метанолом в DCM), получая беловатое твердое вещество (3,1 г; 34%).

M/z 302,36 ($M+H$) $^+$.

б) трет-Бутил-5-[[4-[3,3-бис(трет-бутоксикарбониламино)проп-2-еноиламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

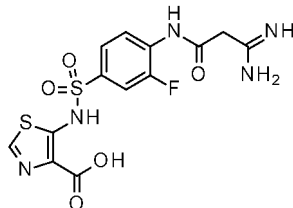


Раствор трет-бутил-5-[(4-бром-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1,1 г; 1,97 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Затем в атмосфере аргона добавляли трет-бутил-N-[3-амино-1-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксо-проп-1-енил]карбамат (892 мг; 2,95 ммоль), K_3PO_4 (837 мг; 3,94 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 мг; 0,19 ммоль) и Xantphos (342 мг; 0,59 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке, охлаждали до КТ, фильтровали через набивку целита и набивку промывали EtOAc (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное со-

единение растворяли в этилацетате (50 мл), промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 55%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (1,3 г; 85%).

M/z 778,52 ($M+H$)⁺.

с) 5-[[4-[(3-Амино-3-имино-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (6 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[3,3-бис(трет-бутоксикарбониламино)проп-2-еноиламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (600 мг; 0,77 ммоль) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (47 мг; 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.42 (1H, brs), 10.34 (1H, brs), 8.99 (2H, brs), 8.62 (2H, brs), 8.14-8.02 (2H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 3.68 (2H, s).

M/z 402,3 ($M+H$)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: PRONTOSIL (250×19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

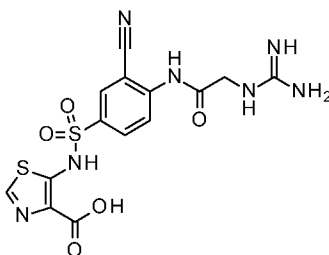
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7,3/59; 7,4/99; 11/99; 11,1/5; 14/5.

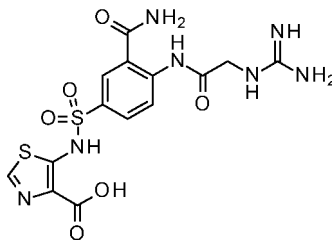
Растворимость: ACN+THF+H₂O+муравьиная кислота.

Примеры 5 и 6.

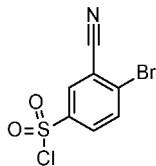
Пример 5: 5-[[3-циано-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Пример 6: 5-[[3-карбамоил-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



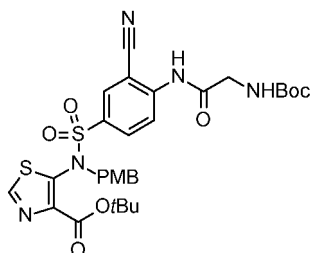
а) 4-Бром-3-циано-бензолсульфонилхлорид.



Раствор А: к перемешиваемому раствору 5-амино-2-бром-бензонитрила (2 г; 10,1 ммоль) в AcOH (25 мл) добавляли конц. HCl (5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем при той же температуре добавляли NaNO₂ (770 мг; 11,1 ммоль) в H₂O (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин.

Раствор В: газом SO₂ продували AcOH (25 мл) в течение 30 мин. Затем при 0°C добавляли раствор CuCl₂ (1,62 г; 12,2 ммоль) в H₂O (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин. После этого по каплям добавляли раствор В к раствору А. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и разбавляли водой (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали н-пентаном (2×20 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая желтое твердое вещество (1,7 г; 60%).

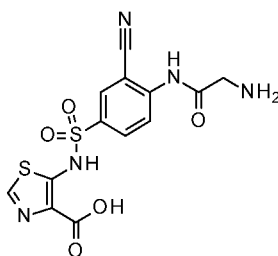
б) 5-[[3-Циано-4-[(2-гидроксиацетил)амино]фенил]сульфонил-метил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Это соединение получали, следуя методике, приведенной на стадии b) примера 2.

M/z 658,8 (M+H)⁺.

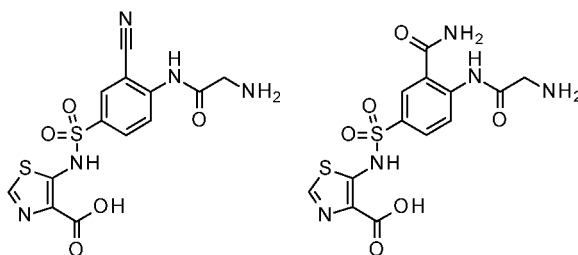
с) 5-[[4-[(2-Аминоацетил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота, трифторацетат.



Это соединение получали, следуя методике, приведенной на стадии с) примера 2.

M/z 382,4 (M+H)⁺.

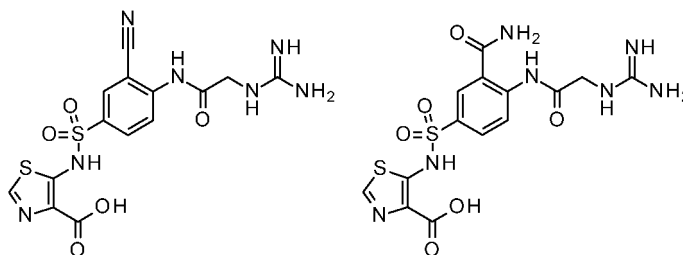
д) 5-[[4-[(2-Аминоацетил)амино]-3-циано-фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота и 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-карбамоил-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA:H₂O (9:1, 5 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-3-циано-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (400 мг; 0,60 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (300 мг неочищенного) (72% 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-циано-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты и 8% 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-карбамоил-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты).

M/z 382,05 (M+H)⁺ и 400,01 (M+H)⁺.

е) 5-[[3-Циано-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота и 5-[[3-карбамоил-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Пиразол-1-карбоксамидин (172 мг; 1,18 ммоль) и DIPEA (0,3 мл; 1,57 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-циано-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты и 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-карбамоил-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты (300 мг; 0,78 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанные в заголовке продукты:

соединение примера 5 (72 мг; беловатое твердое вещество)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.30 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 7.99 (1H, dd, $J=8,8$ Гц, $J=2,0$ Гц), 7.82 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7.52 (2H, brs), 7.23 (3H, brs), 4.13 (2H, s).

M/z 424,34 ($M+H$) $^+$;

соединение примера 6 (5,2 мг; беловатое твердое вещество)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.42 (1H, brs), 12.0 (1H, brs), 8.59 (1H, brs), 8.51 (1H, d), 8.20 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 8.03 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=8,8$ Гц, $J=2,0$ Гц), 7.80 (1H, brs), 7.44 (4H, brs), 4.07 (2H, s).

M/z 442,34 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (150×25 мм, 10 мкм).

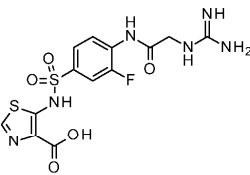
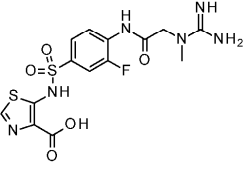
Подвижная фаза: (А): 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

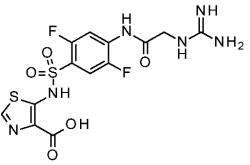
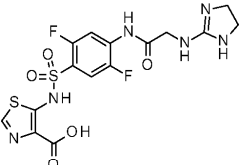
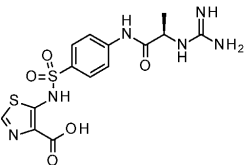
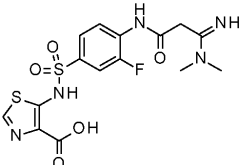
Скорость потока: 19 мл/мин.

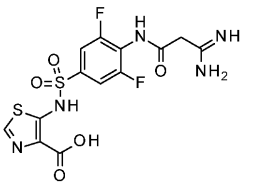
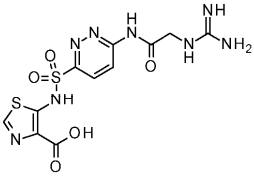
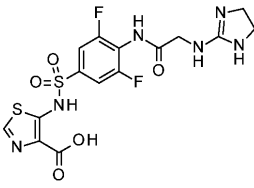
Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 5/20; 10,5/24; 10,52/99; 12/99; 12,02/5; 15/5.

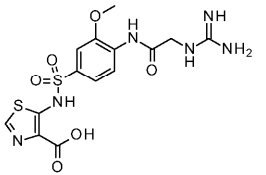
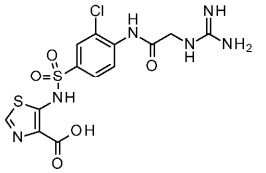
Растворимость: ACN+H₂O+THF+FA.

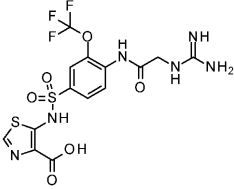
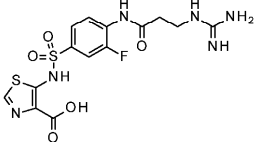
Соединения, полученные с использованием способов, аналогичных описанным в примерах 2-6, и очищенные аналогичным образом посредством препаративной HPLC, показаны в приведенной ниже таблице.

Пример	Структура	Название, данные ЯМР и массы
7		5-[[3-Фтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 415,2 ($M-Na$)⁻; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.1 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.93 (1H, brs), 7.48 (2H, d, J = 7 Гц), 3.88 (2H, s).
8		5-[[4-[[2-[Карбамимидоил(метил)-амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 431,2 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.30 (1H, s), 10.14 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.57-7.32 (5H, brs), 4.27 (2H, s), 2.95 (3H, s).

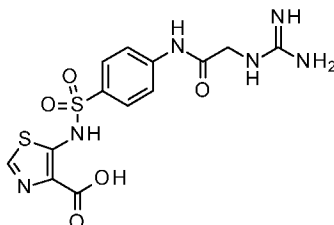
9		5-[[[2,5-Дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)-амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 435,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.3 (1H, s), 10.3 (1H, brs), 8.1 (1H, s), 8.04 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.39-7.09 (4H, brs), 4.10 (2H, s).
10		5-[[[4-[[[2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-2,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 461,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.19 (1H, s), 10.1 (1H, brs), 8.39 (2H, brs), 8.10 (1H, s), 8.03 (1H, m), 7.55 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.60 (4H, s).
11		5-[[[4-[[[2R)-2-Гуанидинопропаноил]-амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 413,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.6 (1H, s), 10.3 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.71 (5H, m), 7.25-6.96 (4H, brs), 4.25 (1H, t, J = 7,2 Гц), 1.40 (3H, d, J = 6,8 Гц).
12		5-[[[4-[[[3-(Диметиламино)-3-иминопропаноил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 430,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 8.45 (1H, t, J = 8 Гц), 8.19 (1H, s), 7.91 (2H, m), 4.22 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s).

13		5-[[4-[(3-Амино-3-имино-пропаноил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 420,3 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.21 (1H, s), 9.01 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 8.12 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 7,2 Гц), 3.62 (2H, s).
14		5-[[6-[(2-Гуанидиноацетил)амино]-пиридазин-3-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 401,4 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.1 (1H, brs), 11.5 (1H, brs), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 9,6 Гц), 8.21 (1H, brs), 8.10 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.89-7.68 (4H, brs), 4.13 (2H, s). Ключевой промежуточный 6-хлор-3-пиридазинсульфонилхлорид получали так, как описано в литературе, K. Ashton <i>et al.</i>, WO2013/123444.
15		5-[[4-[[2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 461,3 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.1 (1H, brs), 10.1 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 9,6 Гц), 4.14 (2H, s), 3.59 (4H, s).

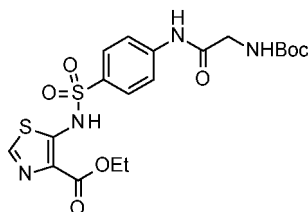
16		5-[[4-[(2-Гуанидиноацетил)амино]-3-метокси-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 429,3 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.59 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8,4 Гц), 8.04 (1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.56-7.32 (4H, brs), 7.30 (2H, m), 4.09 (2H, s), 3.86 (3H, s). Ключевой промежуточный 4-ацетамидо-3-метоксибензолсульфонилхлорид получали, следуя описанным в литературе методикам, P. Patel <i>et al.</i>, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 6610.
17		5-[[3-Хлор-4-[(2-гуанидиноацетил)-амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 433,3 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.4 (1H, brs), 9.81 (1H, brs), 8.43 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7.38 (1H, d, J = 2 Гц), 7.67 (1H, m), 7.51-7.22 (4H, brs), 4.12 (2H, s). Ключевой промежуточный 3-хлор-4-нитробензол-1-сульфонилхлорид имеется в продаже.

18		5-[[4-[(2-Гуанидиноацетил)амино]-3-(трифторметокси)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 483,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.38 (1H, s), 10.1 (1H, brs), 8.17 (1H, d, J = 9 Гц), 8.09 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 1,5 Гц), 7.54 (1H, brs), 7.39-7.25 (4H, brs), 4.12 (2H, s). Ключевой промежуточный 4-бром-3-(трифторметокси)бензолсульфонил-хлорид получали, следуя описанным в литературе методикам, С-М. Park <i>et al.</i>, J. Med. Chem., 2008, 51, 6902.
19		5-[[3-Фтор-4-(3-гуанидинопропаноиламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 431,2 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 10.19 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 8,1 Гц), 7.60 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.35-6.81 (4H, brs), 3.40 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6,3 Гц).

Пример 20. 5-[[4-[(2-Гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



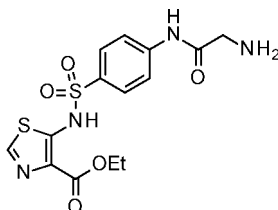
а) Этил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат.



DIPEA (0,63 мл; 3,66 ммоль) и НАТУ (696 мг; 1,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (321 мг; 1,83 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и затем добавляли этил-5-[(4-аминофенил)сульфониламино]-тиазол-4-карбоксилат (400 мг; 1,22 ммоль) при той же температуре в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растворяли в 10%-ном растворе MeOH в DCM (20 мл), промывали насыщ. раствором NH₄Cl (2×10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (с элюированием 3%-ным MeOH), получая беловатое твердое вещество (400 мг; 67%).

M/z 484,8 ($M+H$)⁺; 507,06 ($M+Na$)⁺.

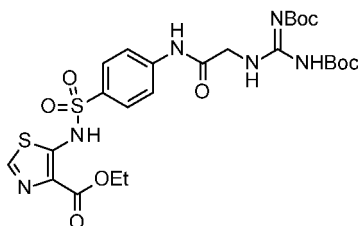
b) Этил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат.



2 н. раствор HCl в Et₂O (4 мл) добавляли к этил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоксилату (400 мг; 0,82 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (HCOOH/CH₃CN/H₂O), получая беловатое твердое вещество (300 мг; 94%).

M/z 385,13 (M+H)⁺.

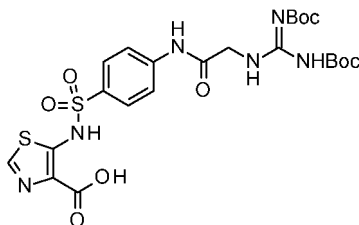
c) Этил-5-[[4-[[2-[[N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]-амино]ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат.



DIPEA (0,08 мл; 0,49 ммоль) и трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбониламино)-пирозол-1-ил-метил]карбамат (87 мг; 0,28 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоксилата (270 мг; 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растворяли в 10%-ном растворе MeOH в DCM (20 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (с элюированием 4%-ным MeOH в DCM), получая беловатое твердое вещество (250 мг; 56%).

M/z 626,97 (M+H)⁺.

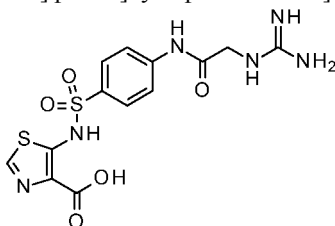
d) 5-[[4-[[2-[[N,N'-Бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]-амино]ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TMSOK (69 мг; 0,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-[[4-[[2-[[N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоксилата (170 мг; 0,27 ммоль) в THF (4 мл) при КТ в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли 1 н. раствором HCl (pH подвели примерно до 2). Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали n-пентаном и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (70 мг неочищенного; 43%).

M/z 598,92 (M+H)⁺.

e) 5-[[4-[(2-Гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.

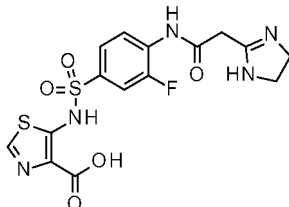


2 н. раствор HCl в эфире (1 мл) добавляли к 5-[[4-[[2-[[[(Z)-N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карба-
мимидазил]амино]ацетил]амино]фенил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновой кислоте (70 мг; 0,11 ммоль)
в диэтиловом эфире (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч и концен-
трировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая
указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (11 мг; 23%).

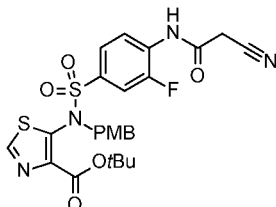
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13.59 (1H, s), 10.42 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 7.68-7.63 (5H, m), 7.42 (4H, brs), 4.02 (2H, s).

M/z 398,78 ($M+H$) $^+$.

Пример 21. 5-[[4-[[2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]-
тиазол-4-карбоновая кислота.



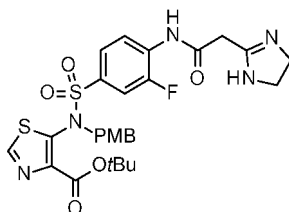
а) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(2-цианоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор 2-цианоуксусной кислоты (86 мг; 1,01 ммоль) и PCl_5 (210 мг; 1,01 ммоль) в DCM (20 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси понижали до КТ и добавляли раствор трет-бутил-5-[[4-амино-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (500 мг; 1,01 ммоль) в DCM (30 мл) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 2,5 ч, охлаждали до КТ, разбавляли DCM (50 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 (30 мл), водой (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 1-2% MeOH в DCM), получая бледно-желтое твердое вещество (180 мг; 31%).

M/z 561,43 ($M+H$) $^+$.

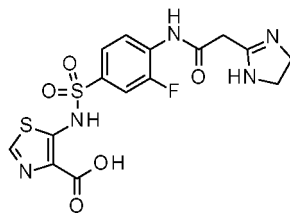
б) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Газообразный HCl пропускали через раствор трет-бутил-5-[[4-[[2-(2-цианоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (300 мг; 0,53 ммоль) в смеси этанол: Et_2O (1:2; 30 мл) при 0°C в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь выдерживали в холодильнике в течение 16 ч. Затем летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении при 40°C. Остаток растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли этилендиамин (48 мг; 0,80 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2x5 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая бледно-коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (330 мг неочищенного).

M/z 548,29 ($M-\text{Hoc}+H$) $^+$.

с) 5-[[4-[[2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.

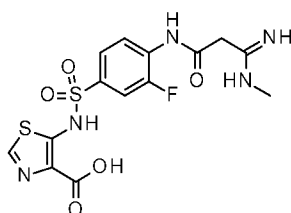


TFA (3 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоксилату (300 мг; 0,54 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (26 мг; 11%).

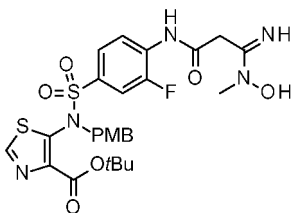
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.50 (1H, brs), 10.30 (1H, brs), 8.29 (2H, brs), 8.08-8.04 (2H, m), 7.54-7.48 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.36-3.28 (2H, obs), 2.88-2.85 (2H, m).

M/z 428,37 ($M+H$) $^+$.

Пример 22. 5-[[3-Фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]-сульфонил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



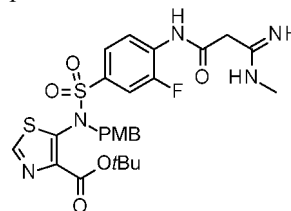
а) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-[[гидрокси(метил)амино]-3-имино-пропаноил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



MeNHON·HCl (298 мг; 3,56 ммоль) и карбонат натрия (472 мг; 4,45 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[4-[[2-цианоацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1 г; 1,78 ммоль) в этаноле (15 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, охлаждали до КТ, фильтровали и промывали этанолом (2×10 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растирали с Et₂O (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

M/z 608,03 ($M+H$) $^+$.

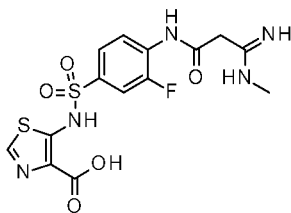
б) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]-амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Бис(пинаколато)дибор (Adv. Synth. Catal., 2015, 357, 451-462) (357 мг; 1,4 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-[[гидрокси(метил)амино]-3-имино-пропаноил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (570 мг; 0,93 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (с элюированием 2%-ным триэтиламином в 10%-ном растворе метанола в DCM), получая бледно-желтое твердое вещество (130 мг; 23%).

M/z 592,05 ($M+H$) $^+$.

с) 5-[[3-Фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]-сульфонил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (3 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоксилату (130 мг; 0,21 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества (20 мг; 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9.53 (1H, brs), 8.42 (1H, t, $J = 8,0$ Гц), 8.20 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7.88 (1H, d, $J = 9,2$ Гц), 4.08 (2H, s), 3.18 (3H, s).

M/z 416,34 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

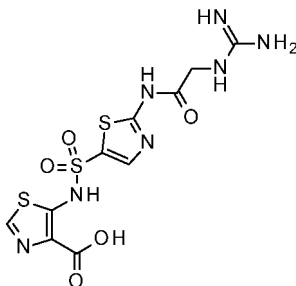
Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

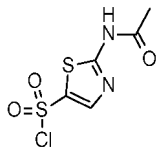
Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 8,9/40; 8,92/99; 12/99; 12,1/5; 15/5.

Растворимость: ACN+H₂O+THF.

Пример 23. 5-[[2-[(2-Гуанидиноацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



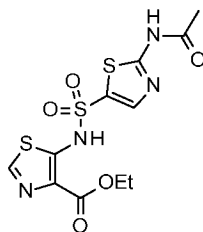
а) 2-Ацетамидотиазол-5-сульфонилхлорид.



N-Тиазол-2-илацетамид (5 г; 35,2 ммоль) добавляли порциями к раствору хлорсульфоновой кислоты (11,7 мл; 176 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ и выливали в охлажденную во льду воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой (20 мл). Осадок растирали с н-пентаном (2×20 мл) и азеотропно отгоняли с толуолом, получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2 г неочищенного; 23%).

M/z 241,23 ($M+H$) $^+$.

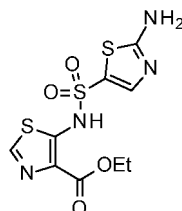
б) Этил-5-[(2-ацетамидотиазол-5-ил)сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор этил-5-аминотиазол-4-карбоксилата (300 мг; 1,74 ммоль) в THF (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору NaNH (250 мг; 10,4 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 2-ацетамидотиазол-5-сульфонилхлорида (502 мг; 2,0 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Охлажденную во льду воду (30 мл) добавляли к реакционной смеси, которую затем промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой подкисляли до pH 2,0, используя 1 н. раствор HCl, и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (175 мг неочищенного; 26%).

M/z 377,32 (M+H)⁺.

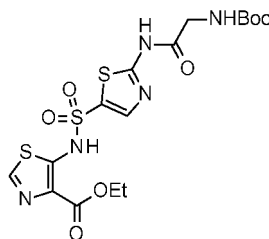
с) Этил-5-[(2-аминотиазол-5-ил)сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат, гидрохлорид.



Концентрированную HCl (7 мл) добавляли к раствору этил-5-[(2-ацетамидотиазол-5-ил)сульфониламино]тиазол-4-карбоксилата (700 мг; 1,86 ммоль) в этаноле (70 мл) при КТ. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром (20 мл), н-пентаном (20 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (600 мг неочищенного).

M/z 335,04 (M+H)⁺.

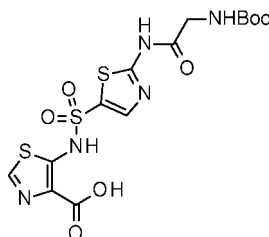
d) Этил-5-[[2-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоксилат.



НАТУ (1,36 г; 3,58 ммоль) и DIPEA (2,5 мл; 14,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (628 мг; 3,58 ммоль) в DMF (6 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и затем добавляли этил-5-[(2-аминотиазол-5-ил)сульфониламино]тиазол-4-карбоксилата гидрохлорид (600 мг; 1,79 ммоль) при этой же температуре в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли охлажденную во льду воду (30 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (с элюированием 60-80% EtOAc в петролейном эфире), получая коричневое твердое вещество (400 мг; 45%).

M/z 492,34 (M+H)⁺.

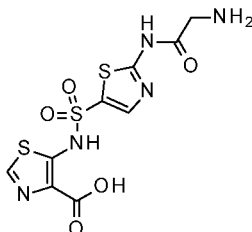
e) 5-[[2-[[2-(трет-Бутоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TMSOK (625 мг; 4,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-[[2-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоксилата (400 мг; 0,8 ммоль) в THF (40 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (2 мл). Реакционную смесь подкисляли до pH 2, используя 1 н. раствор HCl. Полученный осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2×10 мл), н-пентаном (10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая бледно-желтое твердое вещество (200 мг; 53%).

M/z 464,30 (M+H)⁺.

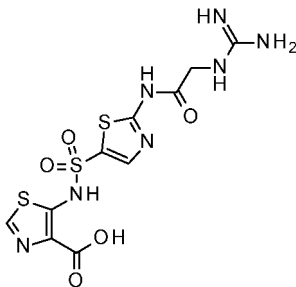
f) 5-[[2-[(2-Аминоацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота, гидрохлорид.



Раствор HCl в Et₂O (2 M; 10 мл) добавляли к 5-[[2-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоте (200 мг; 0,43 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и н-пентаном (5 мл), получая бледно-желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (150 мг неочищенного).

M/z 364,30 (M+H)⁺.

g) 5-[[2-[(2-Гуанидиноацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновая кислота.



DIPEA (0,44 мл; 2,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг; 0,27 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (80 мг; 0,55 ммоль) в DMF (2 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 6 ч. DMF выпаривали и затем к полученному неочищенному веществу добавляли воду (3 мл), перемешивая в течение 5 мин. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой (2×2 мл), затем сушили под высоким вакуумом. Неочищенное соединение очищали препаративной HPLC, получая беловатое твердое вещество (16 мг; 14%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.28 (1H, s), 12.6 (1H, brs), 8.15 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.44 (1H, t, J=6,4 Гц), 7.21 (4H, brs), 4.11 (2H, d, J=6,4 Гц).

M/z 405,9 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм × 2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Градиент: время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: Atlantis T3 (250×19 мм, 5 мкм).

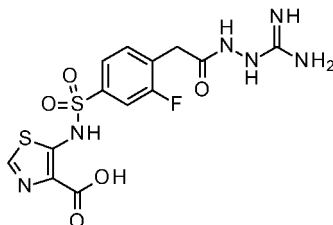
Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

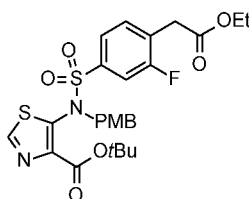
Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 8,2/55; 8,21/99; 10/99; 10,1/5; 13/5.

Разбавитель: ACN+H₂O+FA.

Пример 24. 5-[[4-[2-(2-Карбамимидоилгидразино)-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфонил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



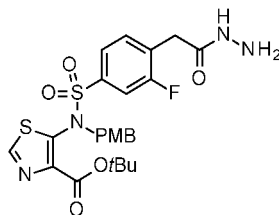
а) трет-Бутил-5-[[4-(2-этокси-2-оксо-этил)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Смесь трет-бутил-5-[(4-бром-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (2 г; 3,58 ммоль), 3-этокси-3-оксо-пропаноата калия (1,2 г; 7,16 ммоль) и DMAP (43 мг; 0,35 ммоль) в мезитиле (20 мл) продували газообразным аргоном в течение 30 мин. Затем при этой же температуре добавляли BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; 222 мг; 0,35 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (327 мг; 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч, охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (с элюированием 40%-ным EtOAc в петролейном эфире), получая желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,45 г неочищенного).

M/z 565,43 (M+H)⁺.

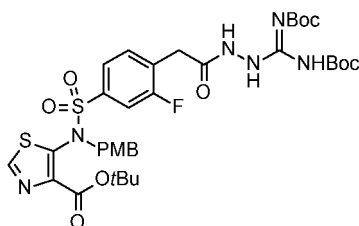
б) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-(2-гидразино-2-оксо-этил)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Гидразин-гидрат (709 мг; 14,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-(2-этокси-2-оксо-этил)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (400 мг; 0,7 ммоль) в этаноле (20 мл) при КТ. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (350 мг неочищенного).

M/z 551,42 (M+H)⁺.

с) трет-Бутил-5-[[4-[2-[2-N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)-карбамимидоил]гидразино]-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

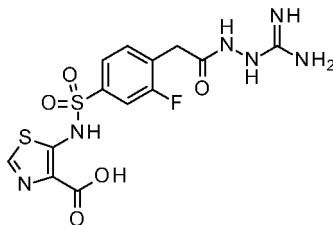


DIPEA (0,32 мл; 1,89 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-(2-гидразино-2-оксо-этил)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (350 мг; 0,63 ммоль) и трет-бутил-N,N'-[(трет-бутоксикарбониламино)-пиразол-1-ил-метил]карбамата (394 мг;

1,27 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли охлажденную во льду воду (2×5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (с элюированием 60%-ным EtOAc в петролейном эфире), получая желтое твердое вещество (120 мг; 23%).

M/z 793,53 (M+H)⁺.

d) 5-[[4-[2-(2-Карбамимидоилгидразино)-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (2 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[2-[2-[(Z)-N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]гидразино]-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (120 мг; 0,15 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при этой же температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (23 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.40 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 7.63 (3H, brs), 7.51-7.39 (3H, m), 3.56 (2H, s).

M/z 417,35 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты, (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

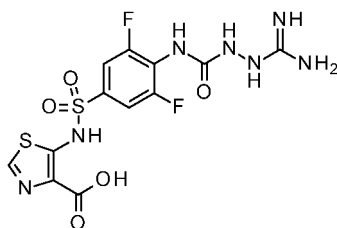
Градиент (Т/%В): 0/2; 1/2; 8/20; 10,5/20; 10,51/99; 12/99; 12,1/2; 15/2.

Растворимость: ACN+H₂O+THF.

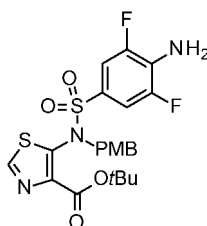
Соединение, полученное с использованием способов, аналогичных описанным выше в примерах 20-24, и очищенное аналогичным образом посредством препаративной HPLC, показано в приведенной ниже таблице.

Пример	Структура	Название, данные ЯМР и массы
25		5-[[4-[2-[(2-Амино-2-имино-этил)амино]-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 416,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.1 (1H, s), 8.67 (1H, brs), 8.49 (3H, brs), 8.07 (1H, brs), 7.48 (1H, m), 7.43 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.07 (1H, s).

Пример 26. 5-[[3,5-Дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновая кислота.



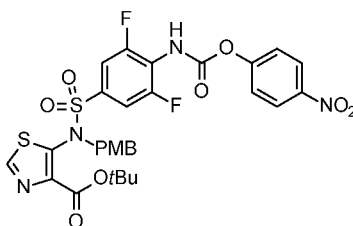
а) трет-Бутил-5-[(4-амино-3,5-дифтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Насыщенный раствор NH_3 в диоксане (120 мл) добавляли к смеси трет-бутил-5-[(4-бром-3,5-дифтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (2 г; 3,47 ммоль), Xantphos (0,6 г; 1,04 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,317 г; 0,34 ммоль) и K_3PO_4 (2,2 г; 10,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 5 ч, фильтровали через набивку целита и набивку промывали этилацетатом (2×25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 50%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (1,25 г; 70%).

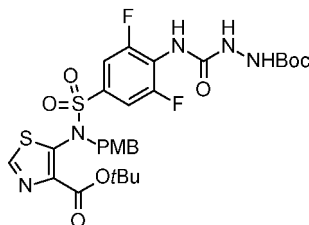
M/z 512,4 ($M+H$)⁺; 534,56 ($M+Na$)⁺.

б) трет-Бутил-5-[[3,5-дифтор-4-[(4-нитрофенокси)карбониламино]-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



(4-Нитрофенил)карбонохлоридат (1,57 г; 7,82 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[(4-амино-3,5-дифтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (2 г; 3,91 ммоль) в толуоле (120 мл) при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (3,5 г неочищенного).

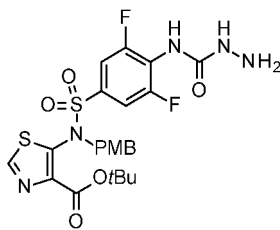
с) трет-Бутил-5-[[4-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоиламино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



DIPEA (2,6 мл; 15,5 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил-5-[[3,5-дифтор-4-[(4-нитрофенокси)карбониламино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (3,5 г; 5,17 ммоль) и трет-бутил-N-аминокарбамата (1,36 г; 10,3 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 70%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (1,5 г; 43%).

M/z 670,4 ($M+H$)⁺.

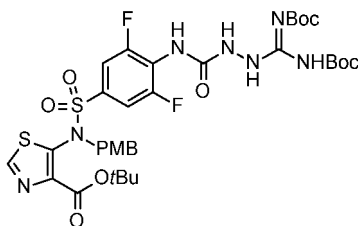
д) 5-[[3,5-Дифтор-4-(гидразинкарбониламино)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоновая кислота, гидрохлорид.



Раствор HCl в Et₂O (2 M; 200 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[(трет-бутоксикарбониламино)карбамоиламино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (1,5 г; 2,24 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, охлаждали до 0°C в течение 30 мин и Et₂O декантировали. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×40 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество (1 г неочищенного).

M/z 514,3 (M+H)⁺.

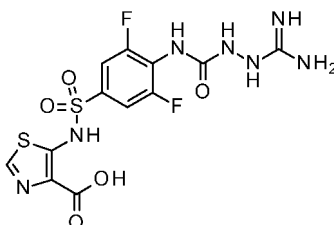
е) 5-[[4-[[[N,N'-Бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]-карбамоиламино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоновая кислота.



DIPEA (3,0 мл; 17,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[3,5-дифтор-4-(гидразинкарбониламино)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (1 г; 1,75 ммоль) и трет-бутил-(NZ)-N-[(трет-бутоксикарбониламино)-пирозол-1-ил-метил]карбамата (0,54 г; 1,75 ммоль) в DMF (6 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и DMF удаляли. Затем к неочищенному продукту добавляли воду, перемешивая в течение 5 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество (1,25 г неочищенного).

M/z 756,1 (M+H)⁺.

ф) 5-[[3,5-Дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (13 мл) добавляли к 5-[[4-[[[(Z)-N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]карбамоиламино]-3,5-дифтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоновой кислоте (1,25 г; 1,54 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ и TFA выпаривали, продувая газообразным N₂. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром и очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (150 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13.28 (1H, brs), 8.70 (3H, br s), 8.12 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 6,9 Гц), 7.0-7.37 (3H, br s).

M/z 436,0 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 для сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Градиент: время (мин)/%В: 0/2; 0,2/2; 1,5/98; 2,6/98; 2,61/2; 3,2/2.

Температура колонки: 45°C.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: X Select C18 (150×30 мм, 5 мкм).

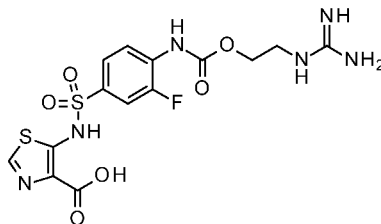
Подвижная фаза: (А): 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в H₂O; (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 25 мл/мин.

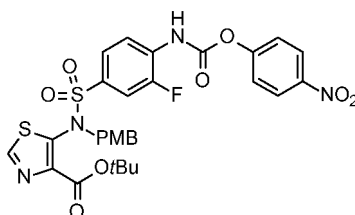
Градиент (Т/%В): 0/50; 8/50; 8/40; 9/40; 9,1/98; 11/98; 11,1/5; 14/40.

Разбавитель: ACN+H₂O+MeOH+THF.

Пример 27. 5-[[3-Фтор-4-(2-гуанидиноэтоксикарбониламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



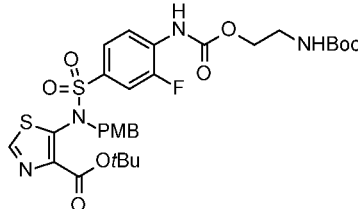
а) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[(4-нитрофенокси)карбониламино]фенил]-сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



п-Нитрофенилхлорформат (1,33 г; 6,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-амино-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1 г; 2,02 ммоль) в толуоле (30 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с н-пентаном (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,5 г неочищенного).

M/z 659,43 (M+H)⁺.

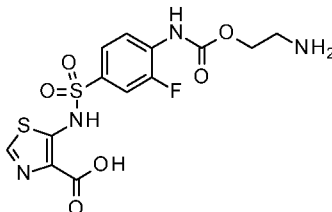
б) трет-Бутил-5-[[4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-этоксикарбониламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]-амино]тиазол-4-карбоксилат.



трет-Бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамат (440 мг; 2,73 ммоль) и DIPEA (0,97 мл; 5,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[(4-нитрофенокси)карбониламино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1,2 г; 1,82 ммоль) в THF (20 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли охлажденную во льду воду, после чего экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 40%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (500 мг; 40%).

M/z 681,50 (M+H)⁺.

с) 5-[[4-(2-Аминоэтоксикарбониламино)-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота, трифторацетат.

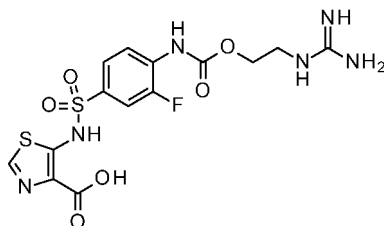


TFA (5 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этоксикарбониламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (450 мг; 0,66 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при этой же температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следую-

щей стадии без дополнительной очистки (350 мг неочищенного).

M/z 405,36 ($M+H$)⁺.

d) 5-[[3-Фтор-4-(2-гуанидиноэтоксикарбониламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



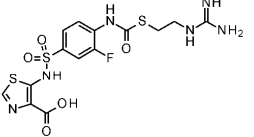
Пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорид (136 мг; 0,92 ммоль) и DIPEA (0,55 мл; 3,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-(2-аминоэтоксикарбониламино)-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты в форме трифторацетата (250 мг; 0,61 ммоль) в DMF (6 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (45 мг; 16%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13.42 (1H, brs), 9.60 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.79 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7.62-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8,0 Гц, J = 2,0 Гц), 7.46 (1H, dd, J = 10,4 Гц; 2,0 Гц), 7.12 (4H, brs), 4.18 (2H, t, J = 5,2 Гц), 3.48-3.40 (2H, m).

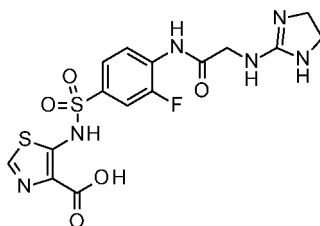
M/z 447,27 ($M+H$)⁺.

Соединения, полученные с использованием способов, аналогичных описанным в примерах 26 и 27, и очищенные аналогичным образом посредством препаративной HPLC, показаны в приведенной ниже таблице.

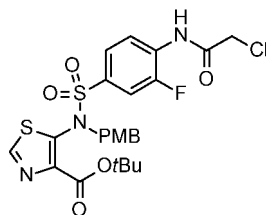
Пример	Структура	Название, данные ЯМР и массы
28		5-[[4-(Карбамимидаилкарбамоил-амино)-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 402,9 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 8.18 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 7.40 (2H, m), 6.96-6.61 (4H, m).
29		5-[[3-Фтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 416,3 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 8.49 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 7.50 (4H, m), 3.94 (2H, brs).
30		5-[[4-[(2-Амино-2-имино-этил)карбамоиламино]-3-фтор-фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 417,3 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 9.01 (1H, s), 9.21-8.71 (4H, m), 8.43 (1H, s), 8.19 (1H, t, J = 8,4 Гц), 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, t, J = 8,8 Гц), 7.29 (1H, m), 4.04 (2H, d, J = 5,2 Гц).

31		5-[[3-Фтор-4-(2-гуанидиноэтилсульфанил)-карбониламино]фенил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 463,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (d_6-DMSO) δ 13.42 (1H, s), 10.51 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.79 (1H, t, J = 7,5 Гц), 7.61 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.31-6.79 (4H, m), 3.36 (2H, t, J = 6,5 Гц), 3.36 (2H, t, J = 6,5 Гц).
----	---	--

Пример 32. 5-[[3,5-Дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]-тиазол-4-карбоновая кислота.



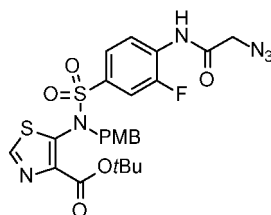
а) трет-Бутил-5-[[4-[(2-хлорацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Et₃N (276 мг; 2,73 ммоль) и хлорацетилхлорид (185 мг; 1,64 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-амино-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (450 мг; 0,91 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, гасили охлажденной во льду водой (5 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×5 мл), получая зеленое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (400 мг неочищенного).

M/z 570,69 ($M+H$)⁺.

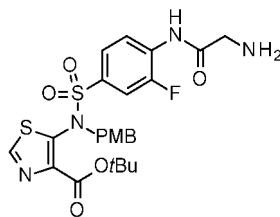
б) трет-Бутил-5-[[4-[(2-азидоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



NaN₃ (92 мг; 1,40 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-[(2-хлорацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)-метил]амино]амино]тиазол-4-карбоксилата (400 мг; 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, гасили охлажденной во льду водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×5 мл), получая светло-коричневое твердое вещество (370 мг; 91%).

M/z 577,23 ($M+H$)⁺.

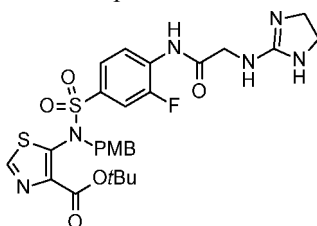
с) трет-Бутил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



10%-ный Pd/C (300 мг) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[4-[(2-азидоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоксилата (370 мг; 0,64 ммоль) в EtOAc (10 мл) при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода (давление с использованием баллона) в течение 16 ч, фильтровали через набивку целита и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×5 мл), получая коричневое твердое вещество (340 мг; 96%).

M/z 551,35 (M+H)⁺.

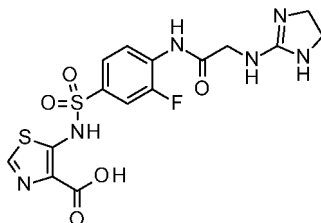
d) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]-амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



2-Метилсульфанил-4,5-дигидро-1H-имидазол (124 мг; 0,50 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (400 мг; 0,72 ммоль) в THF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 48 ч в закрытом флаконе и концентрировали при пониженном давлении, получая желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (500 мг неочищенного).

M/z 619,36 (M+H)⁺.

e) 5-[[3,5-Дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]-сульфонамино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (5 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоксилату (500 мг; 0,50 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 6 ч. TFA выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (37 мг; 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.43 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 8.4 (3H, brs), 8.11-8.08 (2H, m), 7.55-7.48 (2H, m), 4.08 (2H, s), 3.60 (4H, s).

M/z 443,24 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Atlantis T3 (250×19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

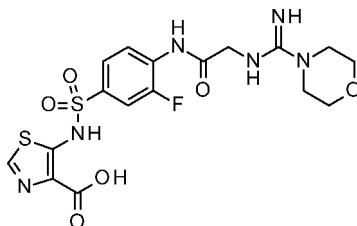
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 9/30; 10,31/99; 12/99; 12,1/5; 15/5.

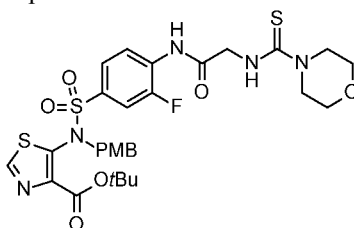
Растворимость: ACN+H₂O+THF.

Пример 33.

5-[[3-Фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



а) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карботиоиламино)ацетил]-амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

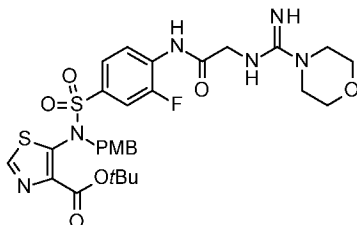


Раствор трет-бутил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (500 мг; 0,9 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метантиона (242 мг; 1,36 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем добавляли морфолин (118 мг; 1,36 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом.

Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией с элюированием 3%-ным MeOH в CH₂Cl₂, получая бледно-розовое смолообразное вещество (100 мг; 83%).

M/z 680,42 (M+H)⁺.

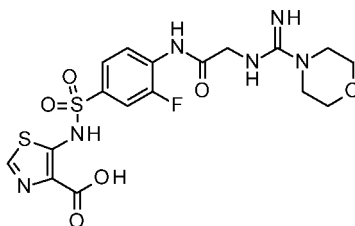
б) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)-ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Ag(OTf) (255 мг; 0,99 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карботиоиламино)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (450 мг; 0,66 ммоль) в смеси CH₂Cl₂:THF (1:1; 20 мл). Реакционную смесь охлаждали до -30°C и в течение 15 мин продували газообразным NH₃. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, гасили MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией с элюированием 3%-ным MeOH в CH₂Cl₂, получая черное смолообразное вещество (250 мг; 57%).

M/z 663,53 (M+H)⁺.

с) 5-[[3-Фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Раствор трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)-ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата в смеси TFA:H₂O (95:5; 2 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт нейтрализовали метанольным раствором аммиака. Затем реакционную смесь концентрировали при пони-

женном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (12,4 мг; 8%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.32 (1H, brs), 9.67 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.05-7.85 (3H, m), 7.63-7.61 (2H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 4.18 (2H, brs), 3.63-3.55 (4H, m), 3.50-3.30 (4H, obs).

M/z 487,34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

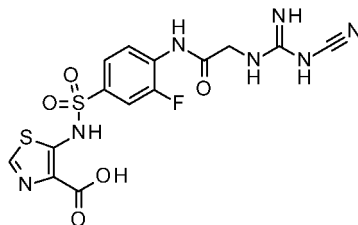
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7,1/56; 7,15/99; 10/99; 10,1/5; 13/5.

Растворимость: $\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}_2\text{O}$.

Пример 34.

5-[[4-[[2-[(N-Цианокарбамимидоил)амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота



DIPEA (0,1 мл; 0,58 ммоль) и $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (142 мг; 1,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты (200 мг; 0,53 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение разбавляли водой (5 мл) и подкисляли до pH 2-3, используя 1 н. раствор HCl. Полученный осадок отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом.

Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (20,8 мг; 8%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.8 (1H, brs), 10.0 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.13-8.09 (1H, m), 7.55-7.52 (2H, m), 6.96 (1H, brs), 6.87 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J=6,0$ Гц).

M/z 442,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 2/98; 3,4/98; 3,5/3; 4/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: XBRIDGE C18 (150×19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

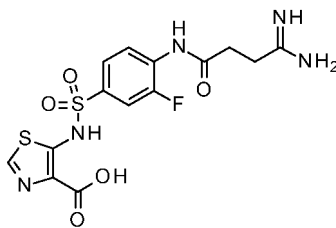
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/0; 2/0; 8/20; 10,9/20; 10,95/99; 13/99; 13,10/0; 16/0.

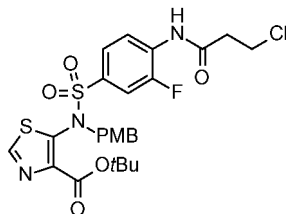
Растворимость: $\text{ACN}+\text{H}_2\text{O}+\text{THF}$.

Пример 35.

5-[[4-[(4-Амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



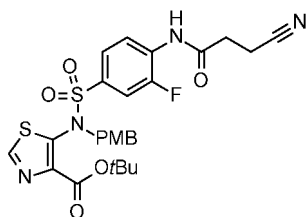
а) 5-[[4-(3-Хлорпропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Уксусный ангидрид (5 мл) в DCM (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-хлорпропаноилхлорида (1,5 г; 3,04 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Через 10 мин добавляли трет-бутил-5-[[4-(4-амино-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат (1,5 г) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, гасили охлажденной во льду водой (20 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 60%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (600 мг; 33%).

M/z 584,40 (M+H)⁺.

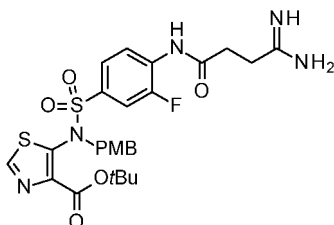
б) трет-Бутил-5-[[4-(3-цианопропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Цианид натрия (76 мг; 1,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-(3-хлорпропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]-амино]тиазол-4-карбоновой кислоты (600 мг; 1,02 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч и гасили охлажденной во льду водой (10 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая коричневое твердое вещество (500 мг; 84%).

M/z 597,24 (M+Na)⁺.

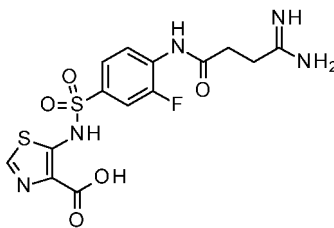
с) трет-Бутил-5-[[4-[(4-амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Газообразный HCl пропускали через перемешиваемый раствор трет-бутил-5-[[4-(3-цианопропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)-метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (400 мг; 0,69 ммоль) в смеси этанол: Et₂O (1:4; 10 мл) при 0°C в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь выдерживали при 4°C в течение 16 ч. Затем летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этаноле (5 мл) и в течение 20 мин пропускали газообразный NH₃. Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (350 мг неочищенного).

M/z 592,43 (M+H)⁺.

д) 5-[[4-[(4-Амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA:H₂O (95:5; 3 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[(4-амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]-амино]тиазол-4-карбоксилату (350 мг; 0,592 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (31 мг; 12%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.40 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.99-8.71 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.05-8.01 (1H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7,2 Гц), 2.62 (2H, t, J = 7,2 Гц).

M/z 415,93 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 2/98; 3,4/98; 3,5/3; 4/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

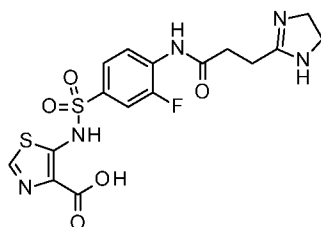
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/20; 10,1/20; 10,1/99; 13/99; 13,1/5; 16/5.

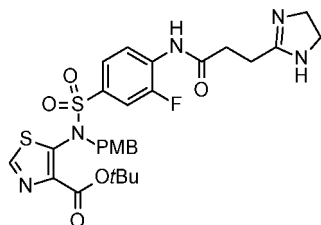
Растворимость: ACN+H₂O+THF+DMSO+конц. FА.

Пример 36.

5-[[4-[3-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



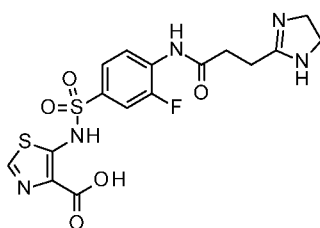
а) 5-[[4-[3-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Газообразный HCl пропускали через перемешиваемый раствор трет-бутил-5-[[4-(3-цианопропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)-метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (310 мг; 0,53 ммоль) в смеси этанол: Et₂O (1:4; 15 мл) при 0°C в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь выдерживали в холодильнике в течение 16 ч. Затем летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этаноле (5 мл). Затем добавляли этилендиамин (32 мг; 0,53 ммоль) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с н-пентаном (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (400 мг неочищенного).

M/z 618,46 (M+H)⁺.

б) 5-[[4-[3-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA:H₂O (95:5; 3 мл) добавляли к 5-[[4-[3-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоновой кислоте (280 мг; 0,45 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (21 мг; 10%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13.45 (1H, brs), 9.80 (1H, brs), 8.12-8.04 (2H, m), 7.54-7.44 (2H, m), 3.65 (4H, s), 2.82-2.77 (2H, m), 2.62-2.58 (2H, m).

M/z 441,98 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм × 2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

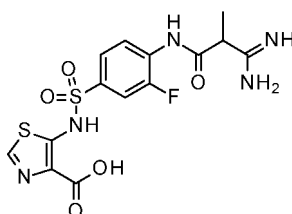
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/30; 8,7/30; 8,75/99; 11/99; 11,1/5; 13/5.

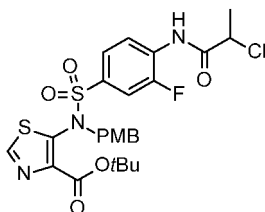
Растворимость: ACN+H₂O+THF.

Пример 37.

5-[[4-[(3-Амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



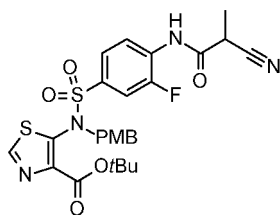
а) трет-Бутил-5-[[4-(2-хлорпропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



2-Хлорпропаноилхлорид (1,48 мл; 15,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-(амино-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (3 г; 6,0 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×50 мл), пентаном (2×50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая беловатое твердое вещество (3,4 г; 95%).

M/z 606,28 (M+Na)⁺; 582,75 (M-H)⁻.

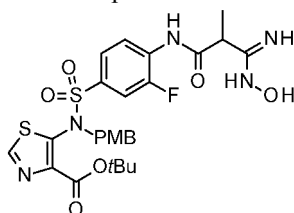
б) трет-Бутил-5-[[4-(2-цианопропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



NaCN (570 мг; 11,6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[4-(2-хлорпропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-тиазол-4-карбоксилата (3,4 г; 5,8 ммоль) в DMF (35 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и гасили охлажденной во льду водой. Полученный осадок отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (с элюированием 40%-ным EtOAc в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (1,5 г; 44%).

M/z 597,29 (M+Na)⁺; 573,62 (M-H)⁻.

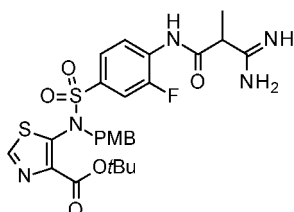
с) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-(гидроксиамино)-3-имино-2-метил-пропаноил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



NH₂OH·HCl (362 мг; 5,22 ммоль) и Na₂CO₃ (828 мг; 7,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-(2-цианопропаноиламино)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1,5 г; 2,61 ммоль) в EtOH (30 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-желтое смолообразное вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,5 г неочищенного).

M/z 608,48 (M+H)⁺.

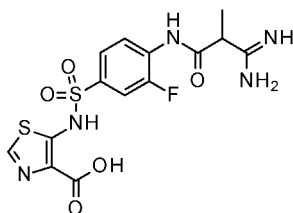
d) трет-Бутил-5-[[4-[(3-амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Порошок железа (193 мг; 3,4 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[3-(гидроксиамино)-3-имино-2-метил-пропаноил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (350 мг; 0,57 ммоль) в смеси этанол:вода (1:1; 3 мл) и нагревали до температуры дефлегмации в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1 н. раствор HCl (0,3 мл) в смеси этанол:вода (1:1; 3 мл) в течение периода времени 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 70°C, охлаждали до КТ и фильтровали через целит. Набивку целита промывали этанолом (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-желтую жидкость, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (340 мг неочищенной).

M/z 592,28 (M+H)⁺.

е) 5-[[4-[(3-Амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонамино]тиазол-4-карбоновая кислота.



трет-Бутил-5-[[4-[(3-амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат (340 мг; 0,57 ммоль) добавляли к раствору TFA:H₂O (9:1; 3 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали при понижен-

ном давлении (температура бани ниже 30°C). Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (48,2 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13.40 (1H, brs), 10.25 (1H, s), 8.89 (2H, s), 8.65 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.0 (1H, t, $J = 8,1$ Гц), 7.60-7.50 (2H, m), 3.87 (1H, q, $J = 7,2$ Гц), 1.49 (3H, d, $J = 7,2$ Гц).

M/z 416,34 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм × 2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: Symmetry C18 (300×19 мм, 7 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

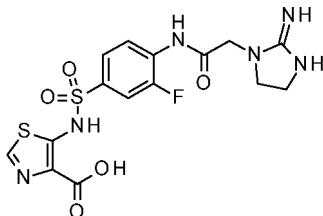
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 8/50; 8,1/99; 11/99; 11,1/5; 14/5.

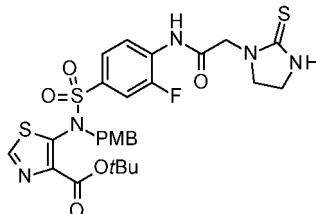
Растворимость: ACN+H₂O+концентрированная FA.

Пример 38.

5-[[3-Фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксибензил)амино]тиазол-4-карбоновая кислота.



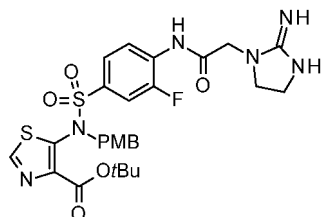
а) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(2-тиоксоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[[4-[(2-хлорацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (500 мг; 0,87 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этилендиамина (0,29 мл; 4,38 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) в течение периода времени 30 мин при 75°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2,5 ч. После этого добавляли ди(имидазол-1-ил)метантион (1,56 г; 8,77 ммоль) при 75°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой же температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 60%-ным EtOAc в петролейном эфире), получая светло-коричневое твердое вещество (200 мг; 36%).

M/z 636,20 ($M+H$) $^+$.

б) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

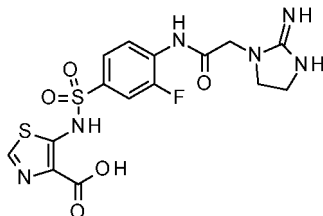


Ag(OTf) (121 мг; 0,47 ммоль) и насыщенный NH₃ в THF (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(2-тиоксоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-

метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (200 мг; 0,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при -30°C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, гасили MeOH (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и набивку промывали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая темно-коричневую жидкость, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (300 мг неочищенной).

M/z 619,48 ($M+H$)⁺.

с) 5-[[3-Фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь $\text{TFA}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1; 5 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)-метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (270 мг; 0,43 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (10,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.32 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.68-7.60 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8,0$ Гц, $J=7,6$ Гц), 7.38 (1H, s), 4.11 (2H, s), 3.74-3.67 (2H, m), 3.61-3.55 (2H, m).

M/z 443,24 ($M+H$)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм $\times$ 2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN .

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C .

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Использованная колонка: Atlantis T3 (250 $\times$ 19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

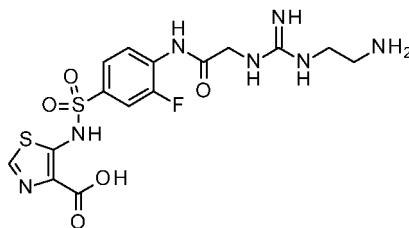
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/30; 8,25/30; 8,3/99; 11/99; 11,1/5; 14/5.

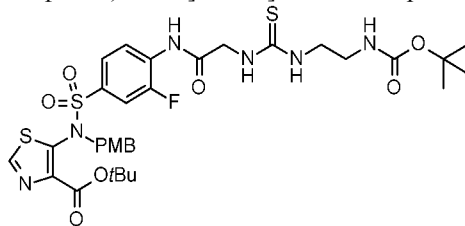
Растворимость: $\text{ACN}+\text{H}_2\text{O}+\text{THF}$.

Пример 39.

5-[[4-[[2-[[N-(2-Аминоэтил)карбамимидазил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



а) трет-Бутил-5-[[4-[[2-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)этилкарбамотиоиламино]ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

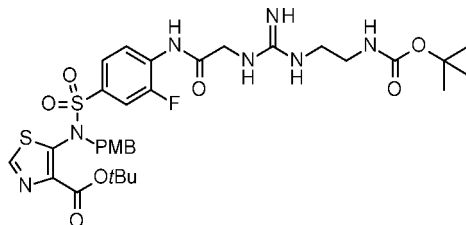


Ди(имидазол-1-ил)метантион (97 мг; 0,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-

бутил-5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (200 мг; 0,36 ммоль) в DCM (10 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и добавляли $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOc}$ (174 мг; 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с элюированием 60%-ным EtOAc в петролейном эфире), получая коричневое твердое вещество (80 мг; 29%).

M/z 753,43 ($M+H$)⁺.

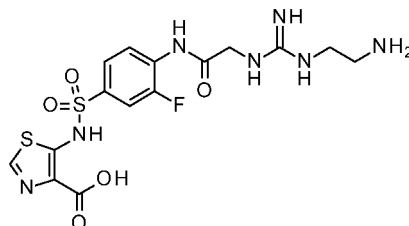
b) трет-Бутил-5-[[4-[[2-[[N-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Ag(OTf) (107 мг; 0,47 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[4-[[2-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)этилкарбамотиоиламино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (220 мг; 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и добавляли насыщенный NH_3 в THF (5 мл) при -30°C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, фильтровали через набивку целита и набивку промывали CH_2Cl_2 (10 мл). Фильтрат концентрировали и полученное неочищенное вещество растирали с н-пентаном (10 мл), получая коричневое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

M/z 736,40 ($M+H$)⁺.

c) 5-[[4-[[2-[[N-(2-Аминоэтил)карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-амино]тиазол-4-карбоновая кислота



Смесь TFA:H₂O (9:1; 2 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-[[N-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (210 мг; 0,28 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде коричневого твердого вещества (25 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 7.42-7.30 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 8,4 Гц), 6.20-6.00 (1H, m), 5.70-5.40 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.27 (2H, brs), 2.80-2.75 (2H, m).

M/z 460,30 ($M+H$)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Atlantis T3 (250×19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/25; 12/30; 12,1/99; 15/99; 15,1/5; 18/5.

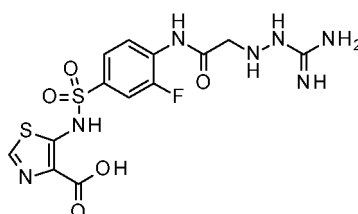
Растворимость: ACN+H₂O+THF+FA.

Соединение, полученное с использованием способов, аналогичных описанным выше в примере 39 с применением метиламина на стадии а), и очищенное аналогичным образом посредством препаративной HPLC, показано в приведенной ниже таблице.

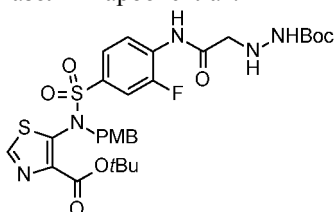
Пример	Структура	Название, данные ЯМР и массы
40		5-[[3-Фтор-4-[[2-[(N-метилкарбамимидоил)амино]ацетил]-амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 431,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) δ 13.39 (1H, s), 9.65 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.05 (1H, m), 7.94 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8,4 Гц), 3.88 (2H, d, J = 5,2 Гц), 2.65 (3H, d, J = 4,4 Гц).

Пример 41.

5-[[4-[[2-(2-Карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



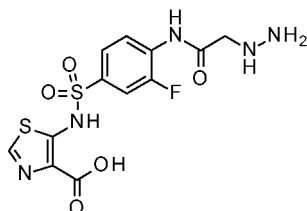
а) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)ацетил]-амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



KI (1,17 г; 7,01 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[4-[(2-хлорацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (2 г; 3,50 ммоль) в DMF (20 мл) при КТ. Через 10 мин к реакционной смеси при этой же температуре добавляли трет-бутил-N-аминокарбамат (695 мг; 5,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному соединению добавляли воду (25 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под высоким вакуумом, получая бледно-желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,2 г; 52%).

M/z 666,48 (M+H)⁺.

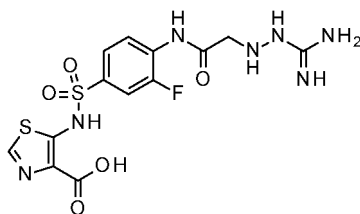
б) 5-[[3-Фтор-4-[(2-гидразиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



TFA (4 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (1,2 г; 1,80 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (3×10 мл), получая бледно-желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1 г неочищенного).

M/z 390,32 (M+H)⁺.

с) 5-[[4-[[2-(2-Карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



DIPEA (1,1 мл; 6,42 ммоль) и пирозол-1-карбоксамидина гидрохлорид (212 мг; 1,92 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[3-фтор-4-[(2-гидразиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты (500 мг; 1,28 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (15 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.40 (1H, brs), 10.0 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 8.48 (1H, s), 8.05 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.45-7.22 (3H, brs), 5.67 (1H, brs), 3.62 (2H, d, J = 4,4 Гц).

M/z 432,37 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: XBRIDGE C18 (150×19 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

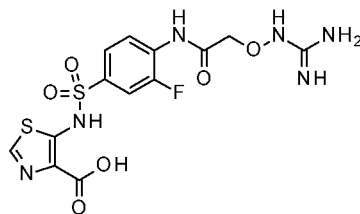
Скорость потока: 19 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/0; 3/0; 8,8/33; 9/33; 9,10/99; 12/99; 12,10/0; 15/0.

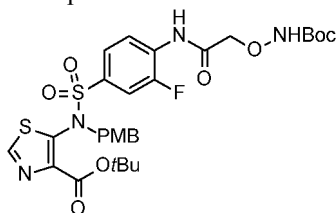
Растворимость: ACN+H₂O+THF+DMSO+FA.

Пример 42.

5-[[3-Фтор-4-[(2-гуанидинооксиацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



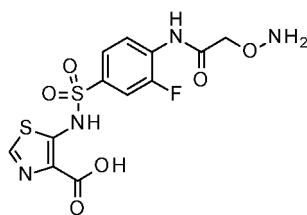
а) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)оксиацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-N-гидроксикарбамата (175 мг; 1,31 ммоль) в THF (10 мл) добавляли к суспензии NaH (195 мг; 4,38 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем к указанной выше реакционной смеси добавляли трет-бутил-5-[[4-[(2-хлорацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат (500 мг; 0,87 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, гасили охлажденной во льду водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (с элюированием 30%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая желтое твердое вещество (350 мг; 59%).

M/z 667,10 (M+H)⁺.

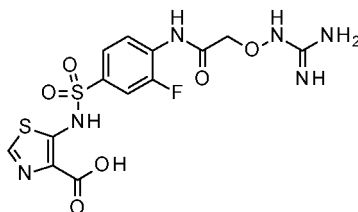
б) 5-[[4-[(2-Аминооксиацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA:H₂O (9:1; 3 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбонилами-
но)оксиацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату
(300 мг; 0,44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрирова-
ли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром
(3×10 мл), получая беловатое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без допол-
нительной очистки (200 мг неочищенного).

$$M/z\ 390,95\ (M+H)^+.$$

с) 5-[3-Фтор-4-[(2-гуанидинооксиацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



DIPEA (0,26 мл; 1,53 ммоль) и пирозол-1-карбоксамидина гидрохлорид (149 мг; 0,92 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-[(2-аминооксацетил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты (200 мг; 0,51 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (70 мг; 31%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13.50 (1H, brs), 5.9.60 (1H, s), 8.37 (2H, brs), 8.17-8.12 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.58-7.51 (2H, m), 5.45 (2H, brs), 4.62 (2H, brs), 4.22 (2H, s).

M/z 433,30 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: XBRIDGE C18 (150×19 мм, 5 мкм).

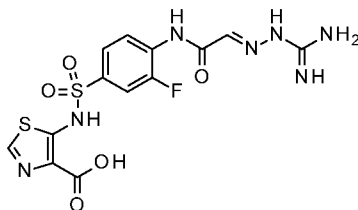
Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

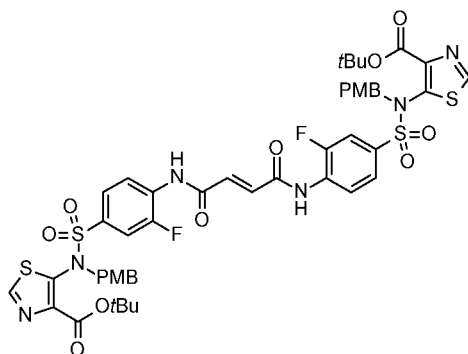
Градиент (Т/%В): 0/0; 3/0; 8,8/33; 9/33; 9,10/99; 12/99; 12,10/0; 15/0.

Растворимость: ACN+H₂O+THF+DMSO+FA.

Пример 43. 5-[[4-[(2E)-2-(Карбамимидоилгидразо)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониаминотиазол-4-карбоновая кислота.



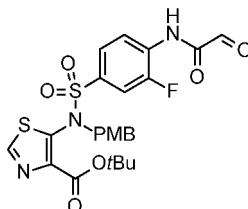
а) трет-Бутил-5-[[4-[4-[4-(4-трет-бутоксикарбонилтиазол-5-ил)-[(4-метоксифенил)метил]сульфоамил]-2-фтор-анилино]-4-оксо-бут-2-еноил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Бут-2-ендиол-дихлорид (0,18 г; 1,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли к раствору трет-бутил-5-[(4-амино-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (1 г; 2,0 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, разбавляли DCM и промывали водой (2×10 мл) и рассолом (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 50%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая бледно-желтое твердое вещество (500 мг; 23%).

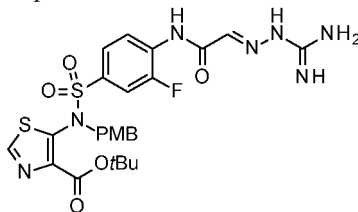
M/z 1067,05 (M+H)⁺.

b) трет-Бутил-5-[[[3-фтор-4-(оксальдегидамино)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[[[4-[[[4-[(4-трет-бутоксикарбонилтиазол-5-ил)-[(4-метоксифенил)метил]сульфамойл]-2-фтор-анилино]-4-оксо-бут-2-еноил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (500 мг; 0,46 ммоль) в смеси DCM/MeOH (3:1; 40 мл) продували газом озоном в течение 1 ч при -78°C. Затем к реакционной смеси добавляли DMS (2 мл) при этой же температуре и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

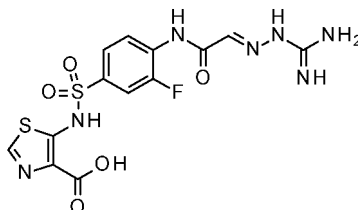
c) трет-Бутил-5-[[[4-[(2E)-2-(карбамимидоилгидразоно)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



1-Аминогуанидина гидрохлорид (30 мг; 0,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[[3-фтор-4-(оксальдегидамино)фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (100 мг; 0,18 ммоль) в смеси DCM/MeOH (1:1; 10 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (100 мг неочищенного).

M/z 522,1 (M+H)⁺.

d) 5-[[[4-[(2E)-2-(Карбамимидоилгидразоно)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA/H₂O (9:1; 1,0 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[[4-[(2E)-2-(карбамимидоилгидразоно)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (80 мг;

0,13 ммоль) при 0°C, перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (11 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.68 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 8,0 Гц), 7.53-7.47 (2H, m), 7.19 (1H, s), 6.80-6.00 (4H, brs).

M/z 430,31 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Atlantis T3 (250×19 мм, 5 мкм).

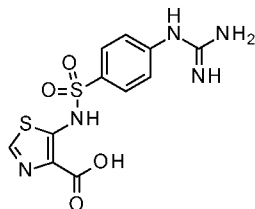
Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

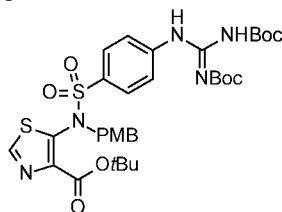
Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/25; 12/30; 12,1/99; 15/99; 15,1/5; 18/5.

Растворимость: ACN+H₂O+THF+FA.

Пример 44. 5-[(4-Гуанидинофенил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



а) трет-Бутил-5-[[4-[[N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

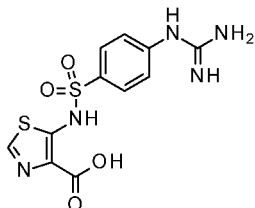


Раствор трет-бутил-5-[(4-аминофенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (500 мг; 1,05 ммоль) в THF (20 мл) добавляли к суспензии NaH (250 мг; 10,5 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 30 мин добавляли раствор трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пирозол-1-ил-метилкарбамата (1,0 г; 3,43 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, гасили охлажденной во льду водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×5 мл), получая бледно-желтое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (150 мг неочищенного).

M/z 662,03 (M+H-Boc)⁺.

б) 5-[(4-Гуанидинофенил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Смесь TFA:H₂O (9:1; 2 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]амино]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (150 мг; 0,22 ммоль) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и

сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанный в заголовке продукт в виде беловатого твердого вещества (22 мг; 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.60 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J = 8,8$ Гц), 7.47 (3H, brs), 7.25 (2H, d, $J = 8,8$ Гц).

M/z 342,29 ($M+H$) $^+$.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity BEH C18 (50 мм $\times$ 2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,05%-ный раствор муравьиной кислоты в ACN.

Время (мин)/%В: 0/3; 0,4/3; 3,2/98; 3,8/98; 4,2/3; 4,5/3.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: Symmetry C18 (300 $\times$ 19 мм, 7 мкм).

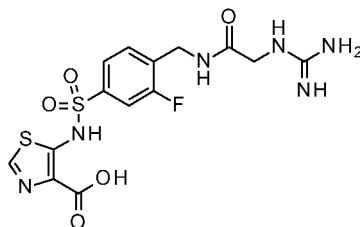
Подвижная фаза: (А): 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 19 мл/мин.

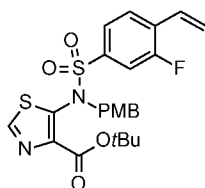
Градиент (Т/%В): 0/2; 1/2; 8/30; 9,10/99; 12/99; 12,10/2; 15/2.

Растворимость: ACN+H₂O+DMSO.

Пример 45. 5-[[3-Фтор-4-[[2-гуанидиноацетил)амино]метил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



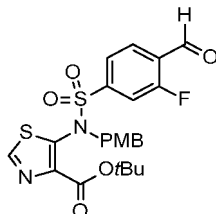
а) трет-Бутил-5-[(3-фтор-4-винил-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(4-бром-3-фтор-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (3 г; 5,38 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,99 г; 6,45 ммоль), K₂CO₃ (1,11 г; 8,07 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,37 г; 0,53 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 24 ч в закрытом флаконе. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через набивку целита (промывали EtOAc (2 $\times$ 50 мл)). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растворяли в этилацетате (50 мл), промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (с элюированием 20%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (1,5 г; 55%).

M/z 505,1 ($M+H$) $^+$.

б) трет-Бутил-5-[(3-фтор-4-формил-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.

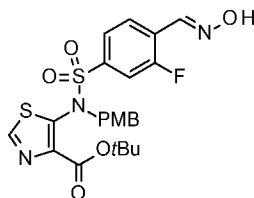


NaIO₄ (8,51 г; 39,8 ммоль) и OsO₄ (1,68 г; 6,63 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[(3-фтор-4-винил-фенил)сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (6,7 г; 13,2 ммоль) в смеси ацетонитрил:H₂O:CCl₄ (1:1:1; 60 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 100 мл). Объединенные

органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 22%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (4,5 г; 66%).

M/z 507,4 ($M+H$)⁺.

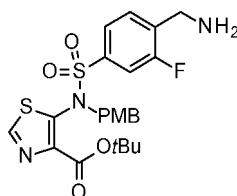
с) трет-Бутил-5-[[3-фтор-4-[гидроксииминометил]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Раствор трет-бутил-5-[(3-фтор-4-формил-фенил)сульфонил-[(4-етоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (3,6 г; 7,10 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидроксиламина гидрохлорида (593,8 мг; 8,52 ммоль) и хлорида аммония (454,9 мг; 8,52 ммоль) в смеси $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (4:1; 30 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 40%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (2,8 г; 75%).

M/z 522,1 ($M+H$)⁺.

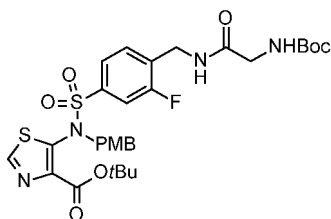
d) трет-Бутил-5-[[4-(аминометил)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



Zn (пыль; 0,52 г; 8,04 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[[3-фтор-4-[гидроксииминометил]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)-метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (2,8 г; 5,36 ммоль) в AcOH (20 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли охлажденную во льду воду и смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×10 мл), получая желтое твердое вещество (2 г; 73%).

M/z 508,1 ($M+H$)⁺.

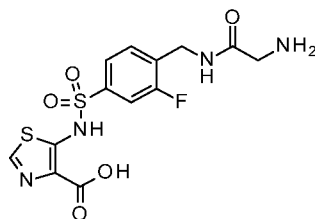
e) трет-Бутил-5-[[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]-метил]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилат.



DIPEA (0,61 мл; 3,54 ммоль) и HATU (0,67 г; 1,77 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-5-[[4-(аминометил)-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилата (0,6 г; 1,18 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (0,31 г; 1,77 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли охлажденную во льду воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием 50%-ным этилацетатом в петролейном эфире), получая беловатое твердое вещество (500 мг; 63%).

M/z 508,1 ($M+H$)⁺.

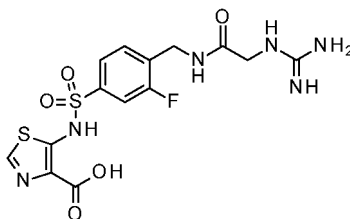
f) 5-[[4-[[2-(Аминоацетил)амино]метил]-3-фтор-фенил]сульфонамино]тиазол-4-карбоновая кислота, трифторацетат.



TFA (5 мл) добавляли к трет-бутил-5-[[4-[[[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]амино]метил]-3-фтор-фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]тиазол-4-карбоксилату (500 мг; 0,75 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 4 ч. TFA выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом, получая беловатое твердое вещество (250 мг; 85%).

M/z 389,1 (M+H)⁺.

г) 5-[[3-Фтор-4-[[[2-гуанидиноацетил]амино]метил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота.



Пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорид (141,2 мг; 0,96 ммоль) и DIPEA (0,55 мл; 3,21 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-[[4-[[[2-аминоацетил]амино]метил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты в форме трифторацетата (250 мг; 0,64 ммоль) в DMF (6 мл) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (70 мг; 25%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.43 (1H, brs), 8.60 (1H, brs), 8.08 (1H, s), 7.51-7.42 (3H, m), 7.50-7.10 (4H, brs), 4.33 (2H, s), 3.85 (2H, s).

M/z 431,0 (M+H)⁺.

Условия LC-MS.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18 (50 мм×2,1 мм; 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде; В: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Время (мин)/%В: 0/2; 0,4/2; 2,2/98; 2,6/98; 2,61/2; 3,0/2.

Температура колонки: 60°C.

Условия препаративной HPLC.

Колонка: KROMASIL-C18 (150×25 мм, 10 мкм).

Подвижная фаза: 0,05% муравьиной кислоты в H₂O:ацетонитрил.

Скорость потока: 25 мл/мин.

Градиент (Т/%В): 0/5; 1/5; 7/40; 7,1/98; 9/98; 9,1/5; 11/5.

Растворимость: ACN+H₂O+THF+DMSO.

Соединение, полученное с использованием способов, аналогичных описанным выше в примере 45, и очищенное аналогичным образом посредством препаративной HPLC, показано в приведенной ниже таблице.

Пример	Структура	Название, данные ЯМР и массы
46		5-[[3-Фтор-4-(гуанидинометил)-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновая кислота. M/z 374,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 13.40 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 7,5 Гц), 7.47 (1H, d, J = 10 Гц), 7.59 (1H, t, J = 7,5 Гц), 7.50-7.25 (4H, brs), 4.41 (2H, s).

Пример 47. Активность соединений по изобретению.

Проводили эксперименты с целью определения

(1) ингибирующей активности соединений по изобретению в отношении ферментов MBL;

(2) связывания соединений по изобретению с белками плазмы крови;

(3) стабильности соединений по изобретению в плазме крови.

Подробности протоколов, использованных для каждого набора экспериментов, приведены ниже.

1. Ингибирование ферментатов.

Анализы ингибирования ферментов *in vitro*

Анализы ингибирования ферментов проводили, используя растворы очищенных ферментов MBL (NDM-1; VIM-1; VIM-2; IMP-1) в 10 мМ буфере на основе HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), pH 7,5, в 96-луночных титрационных микропланшетах. В качестве субстрата использовали имипенем (300 мкМ раствор) и за ходом его гидролиза следили на длине волны 299 нм ультрафиолетового (УФ) диапазона в течение 10 мин каждые 30 с, используя планшетный ридер для регистрации УФ-флуоресценции Envision от Perkin Elmer. Данные о скорости гидролиза в присутствии ряда ингибиторов анализировали с использованием программного обеспечения из базы данных Dot-matics и рассчитанные значения IC_{50} (концентрация, вызывающая 50%-ное ингибирование) преобразовывали в значения константы ингибирования (K_i), применяя уравнение Ченга-Прусоффа:

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([S]/K_m)),$$

где значения K_m для NDM-1, VIM-2 и IMP-1 составляют 70 мкМ, 1,5 мкМ, 9 мкМ и 25 мкМ соответственно. Разведение соединений проводили в DMSO.

Средние значения K_i , полученные в многочисленных экспериментах, представлены ниже. Экспериментальные результаты показаны с использованием следующих диапазонов:

в случае NDM-1 значения K_i меньше 0,05 мкМ обозначены (A); значения K_i в диапазоне 0,05-0,2 мкМ обозначены (B); значения K_i больше 0,2 мкМ (0,2-2 мкМ) обозначены (C);

в случае VIM-1 значения K_i меньше 0,2 мкМ обозначены (A); значения K_i в диапазоне 0,2-0,5 мкМ обозначены (B); значения K_i больше 0,5 мкМ (0,5-1 мкМ) обозначены (C);

в случае VIM-2 значения K_i меньше 0,02 мкМ обозначены (A); значения K_i в диапазоне 0,02-0,05 мкМ обозначены (B); значения K_i больше 0,05 мкМ (0,05-0,15 мкМ) обозначены (C);

в случае IMP-1 значения K_i меньше 0,5 мкМ обозначены (A); значения K_i в диапазоне 0,5-1 мкМ обозначены (B); значения K_i больше 1 мкМ (1-10 мкМ) обозначены (C).

Значения K_i для соединений по изобретению

Пример	K_i (мкМ)			
	NDM-1	VIM-1	VIM-2	IMP-1
2	(A)	(B)	(C)	(C)
3	(B)	(B)	(B)	(C)
4	(A)	(B)	(B)	(C)
5	(B)	(A)	(B)	(A)
6	(C)	(B)		(C)
7	(B)	(B)	(C)	(C)
8	(B)	(B)		(C)
9	(B)	(B)	(A)	(C)
10	(A)	(A)	(A)	(B)
11	(C)	(B)		(C)
12	(B)	(B)		(B)
13	(A)	(A)	(C)	(B)
14	(C)	(B)		(C)
15	(B)	(C)		(C)

16	(B)	(A)	(A)	(B)
17	(B)	(A)	(A)	(A)
18	(B)	(A)	(A)	(A)
19	(B)	(B)	(B)	(C)
20	(B)	(B)		
21	(A)	(B)		(B)
22	(A)	(B)	(C)	(C)
23	(A)	(A)	(B)	(C)
24	(B)	(C)		(C)
25	(B)	(B)		(B)
26	(A)	(B)	(B)	(C)
27	(A)	(A)	(A)	(B)
28	(B)	(A)	(A)	(A)
29	(A)	(B)	(B)	(C)
30	(A)	(B)	(B)	(C)
31	(A)	(A)	(B)	(A)
32	(B)	(B)	(B)	(C)
33	(C)	(B)		(C)
34	(A)	(C)	(B)	(A)
35	(A)	(A)	(B)	(B)
36	(A)	(B)	(C)	(C)
37	(C)	(A)		(C)
38	(C)	(B)		(C)
39	(C)	(A)	(B)	(C)
40	(C)	(B)		(C)
41	(A)	(B)	(B)	(B)
42	(C)	(C)		(C)
43	(B)	(B)		(A)
44	(C)	(B)	(C)	(C)
45	(C)	(C)	(C)	(C)
46	(B)	(B)	(C)	(C)

2. Тестирование восприимчивости к антимикробным препаратам.

Антибиотическая активность β -лактамных антибиотиков в отношении MBL-экспрессирующих бактерий в присутствии соединений по изобретению

Эксперименты проводили с использованием "метода микроразведений в бульоне" в соответствии с протоколами M07-A8, утвержденными Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Серийные разведения β -лактамного антибиотика (меропенема) готовили в 96-луночных планшетах с использованием бульона Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (CAMHB); устанавливали диапазон концентраций от 0,03 до 512 мг/л. Соединения добавляли в постоянной концентрации, равной 8 мкг/мл. Мутность бактериального инокулята каждого штамма (клинических изолятов) корректировали к стандарту мутности 0,5 по МакФарланду в физиологической сыворотке (0,9% NaCl), затем разбавляли 1:100 в CAMHB и добавляли в каждую лунку, получая конечное количество бактериальных клеток 5×10^5 CFU/лунка. После инкубирования в течение 18-20 ч в камере с нагреванием при 37°C оценивали ингибирование роста на основании отсутствия какого-либо роста бактерий.

За минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) принимают наименьшую концентрацию антибиотика, при которой тестируемый микроорганизм не демонстрирует видимого роста; результаты подтверждали путем измерения оптической плотности (OD) при 600 нм на спектрофотометре.

Соединения по изобретению тестировали при постоянной концентрации 8 мкг/мл. В качестве клинических штаммов для этих экспериментов по усилению действия лекарственного средства использовали NTBC020 (штамм *E. coli*, экспрессирующий NDM-1, TEM-1 и CTX-M-15); NTBC035-2 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CMY-4 и SHV-11); NTBC104-1 (штамм *K. pneumoniae*, экспрес-

сирующий NDM-1 и SHV-11); NTBC123 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1); NTBC018 (штамм *S. freundii*, экспрессирующий VIM-2); NTBC024 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий VIM-19, TEM-1 и CTX-M-3); NTBC042 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1, TEM-1, CTX-M-15, SHV-12); NTBC055 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1); NTBC062 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий IMP-1 и TEM-1) и NTBC039 (штамм *K. oxytoca*, экспрессирующий IMP-28).

Результаты показаны ниже. Данные сгруппированы так, как приведено ниже: значения MIC меньше 1 мкг/мл обозначены (A); значения MIC в диапазоне 1-2 мкг/мл обозначены (B); значения MIC больше 2 мкг/мл (2-200 мкг/мл) обозначены (C).

Пример	Штамм									
	NTBC020	NTBC035-2	NTBC104-1	NTBC123	NTBC018	NTBC024	NTBC042	NTBC055	NTBC062	NTBC039
2	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
3	(C)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(C)
4	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
5	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(A)
7	(B)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
10	(C)	(B)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(B)
13	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
15	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(C)	(C)	(C)	(C)
16	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)
17	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(A)
19	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(A)
20	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)
22	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(C)	(B)	(C)	(B)	(B)
23	(C)	(B)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(C)
24	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(C)	(C)
25	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(B)	(B)	(B)	(B)
26	(A)	(A)	(B)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(C)
27	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
29	(C)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(C)	(B)	(B)
30	(C)	(C)	(B)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(B)
32	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
34	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
35	(C)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
36	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)
38	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(B)	(C)	(B)	(C)
41	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
43	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(C)
44	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(A)	(B)	(C)
45	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(B)	(B)	(B)	(B)
46	(C)	(B)	(C)	(C)	(B)	(B)	(A)	(A)	(B)	(C)

Пример 48. Сравнительное исследование 3. Связывание с белками плазмы крови.

Краткое описание протокола

Метод	Быстрый равновесный диализ
Образец	Плазма крови человека
Плазма	100%-ная плазма
Концентрация тестируемого соединения	10 мкМ
Буфер	Забуференный фосфатом физиологический раствор, pH 7,4
Продолжительность инкубирования	5 ч
Число повторов	2
Соединения для контроля качества (QC)	Варфарин
Конечная концентрация DMSO	меньше 0,1%
Метод анализа	LC-MS/MS

Методика анализа

Тестируемое соединение вносили в плазму крови с получением конечной концентрации 10 мкМ. В красную камеру вставки помещали аликвоту плазмы объемом 300 мкл, а в белую камеру вставки помещали 500 мкл PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор). Планшет инкубировали при

37°C в термосмесителе при 400 об/мин в течение 5 ч. После инкубирования образцы уравнивали по содержанию относительно содержимого противоположного образца (10 мкл плазмы/100 мкл забуференного образца сопоставляли со 100 мкл холостого буфера/10 мкл плазмы). Сопоставляемые по содержанию образцы осаждали 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образцы перемешивали вихревым способом при 1000 об/мин в течение 5 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант отделяли, разбавляли в 2 раза водой и анализировали на приборе для жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Холостые контрольные образцы обрабатывали незамедлительно после приготовления концентрированных рабочих растворов плазмы. Эти образцы служили в качестве показателя для расчета степени извлечения тестируемых соединений в %.

Подсчет и анализ и данных

Долю связавшегося с плазмой соединения в процентах рассчитывали в соответствии со следующими уравнениями:

$$\% \text{ несвязавшегося соединения} = 100 \cdot F_c / T_c,$$

$$\% \text{ извлеченного соединения} = 100 \cdot (F_c + T_c) / T_0,$$

где

T_c означает общую концентрацию соединения, определенную по рассчитанной концентрации на мембране со стороны плазмы;

F_c означает концентрацию свободного соединения, определенную по рассчитанной концентрации на мембране со стороны буфера;

T_0 означает общую концентрацию соединения, определенную перед диализом.

Для каждого набора, состоящего из дубликатов/соединения, определяли долю связавшегося соединения в процентах, долю несвязавшегося соединения в процентах и долю извлеченного соединения в процентах. Результаты представлены ниже.

4. Стабильность тестируемых соединений в плазме крови.

Краткое описание протокола

Концентрация тестируемого соединения	1 мкМ
Матрикс	Плазма крови человека
Продолжительность инкубирования	0, 1, 3 и 5 ч
Число повторов	2 для каждого момента времени
Соединения для QC	Пропантелин
Метод анализа	LC-MS/MS
Конечная точка	% оставшегося тестируемого соединения

Методика анализа

Тестируемое соединение и соединение для QC инкубировали в конечной концентрации 1 мкМ в плазме крови при 37°C на водяной бане со встряхиванием в режиме осторожного встряхивания. В заранее определенные моменты времени реакцию останавливали, используя 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и реакционную смесь центрифугировали при 4000×RCF (относительное центробежное ускорение) и 4°C в течение 20 мин. Супернатант отделяли и анализировали с использованием LC-MS/MS.

Подсчет и анализ и данных

Для определения доли оставшегося тестируемого соединения/соединения для QC в процентах в соответствии с описанной выше методикой использовали приведенное далее уравнение:

$$\% \text{ оставшегося тестир. соединения} = \frac{\text{Соотношение площадей пиков на момент времени (мин)}}{\text{Соотношение площадей пиков на момент времени 0 мин}} \times 100$$

Результаты представлены ниже.

Проводили исследования для сравнения соединений по изобретению со схожими по структуре соединениями ("соед. х"). Эксперименты проводили так, как описано выше. Данные сгруппированы так, как приведено ниже.

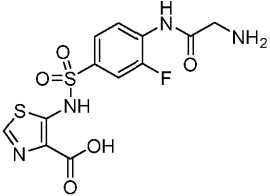
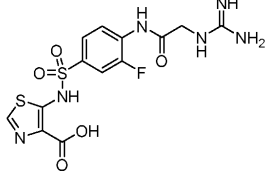
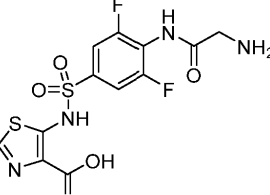
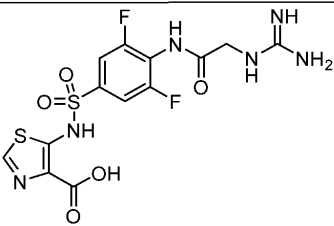
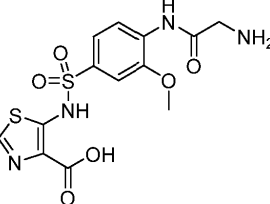
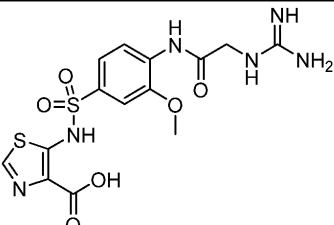
в случае VIM-1 значения K_i меньше 0,15 мкМ обозначены (++++); значения K_i в диапазоне 0,15-0,3 мкМ обозначены (+++); значения K_i в диапазоне 0,3-0,5 мкМ обозначены (++); значения K_i больше 0,5 мкМ (0,5-1 мкМ) обозначены (+);

в случае в случае IMP-1 значения K_i меньше 0,15 мкМ обозначены (++++); значения K_i в диапазоне 0,15-0,6 мкМ обозначены (+++); значения K_i в диапазоне 0,6-5 мкМ обозначены (++); значения K_i больше 5 мкМ (5-10 мкМ) обозначены (+);

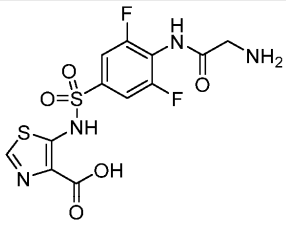
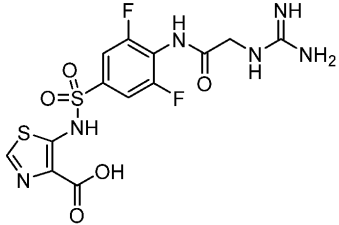
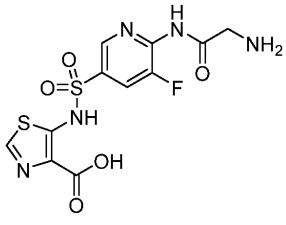
в случае VIM-2 значения K_i меньше 0,02 мкМ обозначены (++++); значения K_i в диапазоне 0,02-

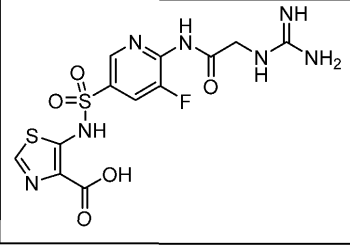
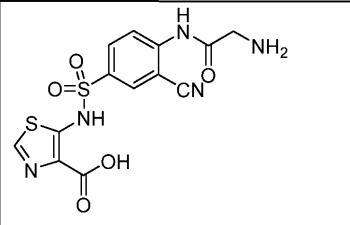
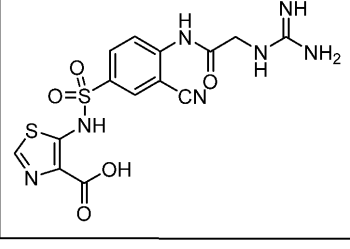
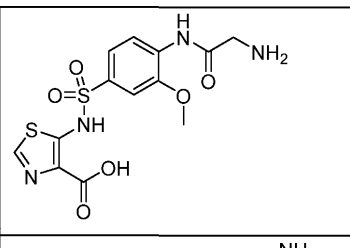
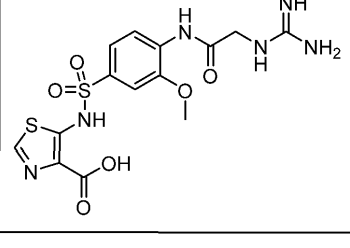
0,05 мкМ обозначены (+++); значения K_i в диапазоне 0,05-0,1 мкМ обозначены (++); значения K_i больше 0,1 мкМ (0,1-0,15 мкМ) обозначены (+);

в случае NDM-1 значения K_i меньше 0,03 мкМ обозначены (++++); значения K_i в диапазоне 0,03-0,1 мкМ обозначены (+++); значения K_i в диапазоне 0,1-0,3 мкМ обозначены (++); значения K_i больше 0,5 мкМ (0,3-2 мкМ) обозначены (+).

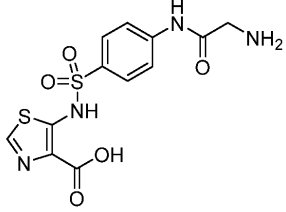
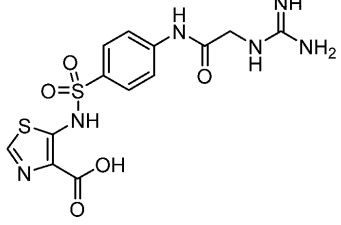
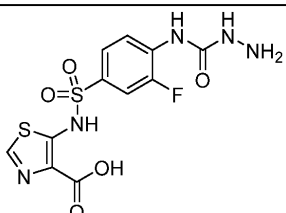
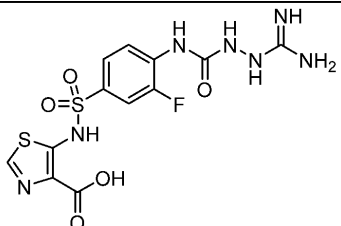
Пример		Стабильность в плазме крови человека	Связывание с белками плазмы крови человека
Соед. А		29% оставшегося через 2 часа	90,3%
Соед. примера 7		100% оставшегося через 5 часов	60,8%
Соед. В		0% оставшегося через 5 часов	Данные отсутствуют
Соед. примера 2		73% оставшегося через 2 часа	81%
Соед. Е		29% оставшегося через 2 часа	Данные отсутствуют
Соед. примера 16		89% оставшегося через 2 часа	Данные отсутствуют

MBL-ингибирующее действие наблюдали для соединения примера 7.

Пример		K _i (мкМ)			
		VIM-1	IMP-1	VIM-2	NDM-1
Соед. В		++	++	+	++++
Соед. примера 2		++	++	++	++++
Соед. С		+	++	+	++

Соед. примера 3		++	++	+++	++
Соед. D		+	+++	+++	+++
Соед. примера 5		+++	+++	+++	+++
Соед. E		++	++	ND	++
Соед. примера 16		++++	+++	++++	+++

Соед. F		+++	ND	+++	+++
Соед. примера 17		++++	++++	++++	+++
Соед. G		++	+++	+++	+++
Соед. примера 18		++++	++++	++++	+++

Соед. Н		+	+	+++	++
Соед. примера 20		+++	ND	ND	++
Соед. I		+	++	ND	++
Соед. примера 29		+++	++	+++	++++

ND: не определено.

Также было обнаружено, что соединения по изобретению демонстрируют более хорошее ингибирование ферментов (более низкие значения K_i) и более хорошее усиление действия лекарственного средства (более низкие значения MIC) в отношении вышеупомянутых ферментов MBL (VIM/IMP/NDM) и штаммов бактерий по сравнению с структурно родственными аналогами, у которых отсутствует мотив $-C(NR)-NR_2$.

Как нетрудно увидеть, соединения по изобретению обладают улучшенными свойствами по сравнению со аналогичными по структуре соединениями. Это открытие удивительно не в последнюю очередь потому, что мотив $-C(NR)-NR_2$, общий для соединений по изобретению, может быть подвержен быстрому гидролизу, поэтому можно было бы ожидать, что данные соединения будут непригодными для применения такого типа, которое описано в данной заявке. Тот факт, что этот мотив может быть введен не только без ущерба для эффективности соединений, но также и с повышением стабильности в плазме крови и эффективности, является, таким образом, неожиданным.

5. Фармакокинетические (ФК) исследования.

Соединение А и соединение примера 7 вводили внутривенно (в.в.) в дозе 1 мг/кг самцам мышей альбиносов Swiss. Измеренные ФК параметры показаны в приведенной ниже таблице.

Соединение	C_0 (нг/мл)	AUC (нг·ч/мл)	Cl (мл/мин/кг)
Соединение А	17	9	819
Соединение примера 7	1814	1036	16

C_0 означает концентрацию в плазме крови; AUC означает площадь под кривой; Cl означает клиренс. Следует отметить, что в случае одной и той же дозировки

- 1) при использовании соединения примера 7 достигается максимальная концентрация, более чем в 100 раз превышающая таковую по сравнению с соединением А;
- 2) при использовании соединения примера 7 достигается площадь под фармакокинетической кривой (AUC, результат интегрирования кривой зависимости концентрации от времени), более чем в 100 раз превышающая таковую для соединения А;
- 3) соединение примера 7 выводится из крови примерно в 50 раз медленнее, чем соединение А.

Эти данные согласуются с данными *in vitro*, полученными в отношении стабильности в плазме крови, и они подтверждают, что стабильность в плазме крови является ограничивающим фактором в отношении возможности соединения А быть полезным в исследованиях эффективности на животных.

6. Исследования эффективности *in vivo*.

Мышей инфицировали путем введения в бедро *K. pneumoniae* NTBC104. МИС меропенема для этого штамма составляет 64 мкг/мл ввиду продуцирования данным штаммом NDM-1. МИС меропенема в присутствии соединения примера 2 в концентрации 8 мг/мл составляет 4 мкг/мл.

В конце эксперимента (через 9 ч после инфицирования) животных умерщвляли и измеряли число колониеобразующих единиц (CFU) для количественной оценки бактериальной нагрузки (степени заражения). Меропенем в дозе 30 мг/кг снижал бактериальную нагрузку незначительно, в то время как комбинация меропенема в дозе 30 мг/кг с соединением примера 2 в дозе 30 мг/кг существенно снижала бактериальную нагрузку по сравнению с одним только меропенемом, что демонстрирует уменьшение CFU до $1,6 \log_{10}$. Результаты показаны на фиг. 1.

В тех же экспериментальных условиях соединение примера 7 вызывало уменьшение CFU до $1,7 \log_{10}$ по сравнению с одним только меропенемом. Соединение А не подходило для исследований эффективности, поскольку по результатам *in vitro* и ФК исследований было высказано предположение относительно возможной неудачи при использовании этого соединения в исследованиях эффективности, поэтому проведение такого эксперимента было бы неэтичным.

В тех же условиях соединение примера 26 вызывало уменьшение CFU до $1,8 \log_{10}$ по сравнению с одним только меропенемом.

7. Расширенный анализ профиля МИС в отношении MBL-экспрессирующих клинических штаммов

С целью оценки сферы действия и усиления действия меропенема при использовании вместе с соединениями по изобретению исследовали восприимчивость около 200 клинических изолятов. Критерии отбора для панели заключались в том, что клинический штамм должен был обладать резистентностью к карбапенемам, но экспрессировать только NDM-варианты фермента, а не ферменты сериновые бета-лактамазы с карбапенемазной активностью, такие как KPC или OXA.

В случае использования соединений либо примера 2, либо примера 26 в концентрации 8 мкг/мл действие меропенема усиливается до такой степени, что без малого 90% штаммов демонстрируют МИС для меропенема, составляющую 8 мкг/мл, в то время как один только меропенем в той же концентрации способен остановить рост только менее чем у 1% штаммов, и в рамках параметров данного эксперимента прекращение роста у 90% всех штаммов не могло быть достигнуто с использованием одного только меропенема. Результаты показаны на фиг. 2.

Пример 49.

1. Комбинированная терапия соединениями по изобретению совместно с ингибиторами SBL и антибиотиками.

Как обсуждалось выше, бактерии демонстрируют резистентность к антибиотикам посредством механизмов, включающих как модификацию биологической мишени, в результате чего снижается аффинность связывания с антибиотиком, так и продуцирование ферментов, которые инактивируют антибактериальное лекарственное средство, таких как ферменты бета-лактамазы (в том числе как серин-β-лактамазы, SBL, так и металло-β-лактамазы, MBL). Предполагаемая стратегия, учитывающая такую резистентность, заключается в назначении комбинированной терапии, содержащей агенты, которые ингибируют ферменты, инактивирующие антибиотик, совместно с самим антибиотиком. Другими словами, можно сохранить антибактериальное действие лекарственного средства, используя подход с применением двойной комбинации антибиотика с лекарственным средством, которое ингибирует инактивирующий фермент.

Комбинации ингибиторов сериновых β-лактамаз с антибиотиками известны. Например, была разработана двойная комбинация, содержащая природный продукт стрептомицетов клавулановую кислоту, ингибитор сериновых β-лактамаз, вместе с β-лактамным антибиотиком амоксициллином, под названием аугментин. Совсем недавно в клинику был введен авибактам, ингибитор сериновых β-лактамаз с улучшенным по сравнению с клавулановой кислотой спектром в отношении ингибирования сериновых β-лактамаз в комбинации с цефалоспориновым β-лактамным антибиотиком цефтазидимом (совместно известны как авиказ). Однако эти комбинации не обладают эффективностью при лечении бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые экспрессируют ферменты MBL, поскольку ингибиторы SBL обычно неактивны в отношении таких ферментов.

Дополнительная сложность вследствие наличия двух различных категорий ферментов β-лактамаз, присутствующих в случае бактериальных инфекций, возникает в связи с тем, что в настоящее время клинике не доступны ни диагностические тесты, позволяющие очень быстро установить точный механизм обусловленной β-лактамазами резистентности, ни обладающие двойным действием ингибиторы ферментов как сериновых, так и металло-β-лактамаз. Действительно, в настоящее время не существует никакого одобренного к применению в клинике ингибитора металло-β-лактамаз, учитывающего проблему, связанную с ферментами металло-β-лактамазами, даже если бы был доступен быстрый диагностический тест,

позволяющий отличить обусловленную ферментами SBL резистентность от таковой, обусловленной ферментами MBL.

Теперь авторы изобретения убеждены в том, что продукт, представляющий собой фармацевтическую комбинацию антибиотика, ингибитора сериновых β -лактамаз и ингибитора металло- β -лактамаз (так называемую тройную комбинацию), может устранить необходимость идентификации того, продуцирует ли резистентная бактерия, вызывающая конкретную инфекцию, фермент сериновую β -лактамазу или металло- β -лактамазу (или их обоих, в возрастающем количестве высокорезистентных штаммов). В этом отношении имеются три возможных сценария для анализа β -лактамазного профиля резистентных к карбапенемам энтеробактерий (CRE). Микроорганизмы группы 1 имеют либо исключительно ферменты металло- β -лактамазы, либо смесь ферментов металло- β -лактамаз и сериновых β -лактамаз, однако резистентность главным образом обусловлена металло- β -лактамазой. Микроорганизмы группы 2 имеют только ферменты сериновые β -лактамазы. Микроорганизмы группы 3 имеют как ферменты металло- β -лактамазы, так и сериновые β -лактамазы, и оба типа ферментов играют существенную роль в возникновении резистентности.

В этом примере используются следующие сокращения:

CMY: β -лактамаза класса C;

TEM: β -лактамаза класса A;

SHV: β -лактамаза класса A (с вариацией по сульфгидрильной группе);

CTX-M: β -лактамаза класса A (CTX для цефотаксимазы и M для β -лактамазы Мюнхена);

OSBL: β -лактамазы "старого спектра";

OXA: β -лактамаза класса D (оксациллиназа);

ACT-TYPE: β -лактамаза класса C (бета-лактамаза AmpC-типа);

KPC: β -лактамаза класса A (карбапенемаза *K. pneumoniae*);

VIM: Верона-интегрон-кодируемая металло- β -лактамаза;

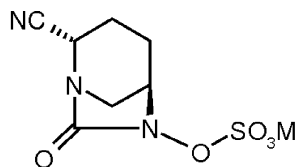
NDM: металло- β -лактамаза Нью-Дели;

IMP: металло- β -лактамаза имипенемаза.

Эксперименты проводили с использованием "метода микроразведений в бульоне" в соответствии с протоколами M07-A8, утвержденными Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Серийные разведения меропенема (тего) готовили в 96-луночных планшетах с использованием бульона Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (CAMHB); устанавливали диапазон концентраций от 0,03 до 512 мг/л. Соединения (вышеупомянутое соединение примера 2 и/или WCK4234) добавляли в концентрации, указанной в приведенной ниже таблице. Мутность бактериального инокулята каждого штамма (клинических изолятов) корректировали к стандарту мутности 0,5 по МакФарланду в физиологической сыворотке (0,9% NaCl), затем разбавляли 1:100 в CAMHB и добавляли в каждую лунку, получая конечное количество бактериальных клеток 5×10^5 CFU/лунка. После инкубирования в течение 18-20 ч в камере с нагреванием при 37°C оценивали ингибирование роста на основании отсутствия какого-либо роста бактерий.

За минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) принимают наименьшую концентрацию антибиотика, при которой тестируемый микроорганизм не демонстрирует видимого роста; результаты подтверждали путем измерения оптической плотности (OD) при 600 нм на спектрофотометре.

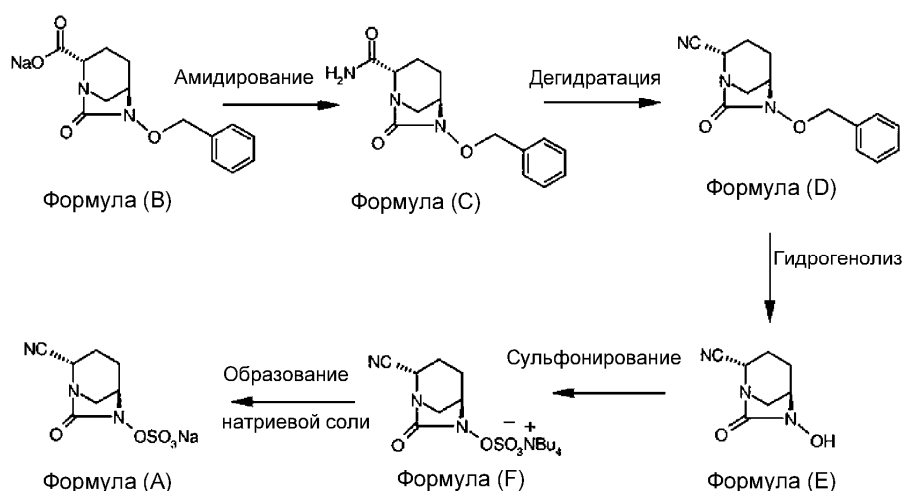
Ингибитор SBL WCK4234 синтезировали в соответствии с методикой, описанной в WO 2015/114595.



WCK4234

M: H (WCK4234) или Na (натриевая соль WCK4234).

Кратко, WCK4234 и его натриевую соль синтезировали, следуя опубликованным в литературе методикам (WO 2105114595), заключительные стадии которых показаны ниже:



Соединение формулы (B) получали путем синтеза, подробно описанного Ball M. и др. в Organic Process Research and Development (2016), 1799.

В этих экспериментах использовали приведенные ниже клинические штаммы.

Группа 1 (штаммы, резистентность которых обусловлена главным образом ферментами металло- β -лактамазами):

NTBC020 (штамм *E. coli*, экспрессирующий NDM-1, TEM-1 и CTX-M-15); NTBC035-2 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CMY-4 и SHV-11); NTBC104-1 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1 и SHV-11); NTBC123 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1); NTBC062 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий IMP-1 и TEM-1); NTBC024 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий VIM-19, TEM-1 и CTX-M-3); NTBC042 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1, TEM-1, CTX-M-15, SHV-12); NTBC055 (штамм *E. coli*, экспрессирующий VIM-1); и NTBC039 (штамм *K. oxytoca*, экспрессирующий IMP-28).

Группа 2 (штаммы, резистентность которых обусловлена ферментами сериновыми β -лактамазами):

NTBC091-1 (штамм *E. coli* экспрессирующий KPC-2 и TEM-1); NTBC093 (штамм *E. cloacae*, экспрессирующий KPC-2 и TEM-1); NTBC096-1 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий OXA-181 и SHV-11); NTBC099 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий KPC-3, SHV-11 и TEM-1); и NTBC189 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий TEM-OSBL, CTX-M-14 и OXA-48).

Группа 3 (штаммы, резистентность которых обусловлена ферментами как сериновыми, так и металло- β -лактамазами):

NTBC019 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CTX-M-15 и OXA-181); NTBC185 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий SHV-OSBL, TEM-OSBL, NDM-1 и OXA-48); NTBC186 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий ACT-TYPE, VIM-1 и OXA-48); NTBC187 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий SHV-OSBL, NDM-1 и OXA-48); и NTBC188 (штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1 и KPC-2).

Результаты представлены ниже. Данные сгруппированы так, как приведено ниже: значения MIC меньше 1 мкг/мл обозначены (A); значения MIC 1 или 2 мкг/мл обозначены (B); значения MIC 4 или 8 мкг/мл обозначены (C); и значения MIC, превышающие или равные 16 мкг/мл, обозначены (D).

Штамм	MIC			
	mero/ мкг/мл	mero + WCK4234 (4 мкг/мл)	mero + соед. примера 2 (8 мкг/мл)	mero + WCK4234 (4 мкг/мл) + соед. примера 2 (8 мкг/мл)
<i>Группа 1</i>				
NTBC020	128	(D)	(A)	(A)
NTBC035-2	64	(D)	(B)	(B)
NTBC104-1	64	(D)	(A)	(A)
NTBC123	128	(D)	(C)	(C)
NTBC062	4	(C)	(B)	(B)
NTBC024	16	(D)	(A)	(A)
NTBC042	8	(C)	(B)	(B)
NTBC055	4	(C)	(B)	(B)
<i>Группа 2</i>				
NTBC091-1	4	(A)		
NTBC093	128	(A)		
NTBC096-1	16	(A)		
NTBC099	128	(A)		
NTBC189	16	(A)		
<i>Группа 3</i>				
NTBC019	64	(D)	(B)	(A)
NTBC185	128	(D)	(D)	(C)
NTBC186	16	(C)	(C)	(C)
NTBC187	128	(D)	(D)	(C)
NTBC188	32	(C)	(C)	(A)

Как можно видеть, для штаммов группы 1 и группы 2 применение двойной комбинации меропенема и соответствующего ингибитора β -лактамазы приводит к необходимому уменьшению MIC.

Для микроорганизмов группы 3 результаты указывают на то, что комбинация ингибитора MBL по изобретению и ингибитора SBL (WCK4234) вместе с меропенемом способна в необходимой степени уменьшать MIC.

1. Обсуждение.

В относящейся к антибактериальным средствам области не существует какого-либо известного примера применения тройной терапии, специально предназначенной для устранения бактериальной инфекции. Имеется один известный пример применения тройной терапии для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GORD), при которой, как полагают, компонентом расстройства является инфекция *H. pylori*, а также язв желудка, но в этом случае согласно указаниям Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендовано лечение тройной комбинацией противоязвенного ингибитора протонного насоса вместе с двумя антибиотиками (амоксциллином и кларитромицином). Ни в разработке, ни в клинике нет какой-либо тройной комбинации антибактериальных лекарственных средств или антибактериальных лекарственных средств вместе с такими адъювантами как ингибитор ферментов β -лактамаз.

Одно из важных преимуществ предлагаемой тройной комбинации по изобретению заключается в том, что при столкновении со штаммом CRE и необходимостью быстро оказать лечение, которое является существенным для выживания пациента, применение такой тройной комбинации означает, что в принципе нет необходимости ждать получения микробиологических и молекулярных характеристик элементов резистентности перед началом лечения. Таким образом, тройная комбинация, описанная в данной заявке, полезна для предупреждения или лечения любой бактериальной инфекции, поскольку она устраняет необходимость в предварительной идентификации бактериального штамма.

2. Другие данные.

Для демонстрации преимуществ тройной комбинации по изобретению проводили дополнительные эксперименты.

Эксперименты проводили так, как описано выше. Соединения (соединения примеров 2 и 26) тестировали в концентрации 8 мкг/мл. Авибактам и WCK4234 тестировали в концентрации 4 мкг/мл. Для них определяли значения MIC.

Тестируемые штаммы экспрессировали как одну карбапенемазу из класса В (MBL), так и одну из класса А или D (сериновую бета-лактамазу).

NTBC19 представляет собой штамм *K. pneumoniae*, экспрессирующий NDM-1, CTXM-15 и OXA-181.

NTBC188 представляет собой штамм *E. cloacae*, экспрессирующий NDM-1 и KPC-2.

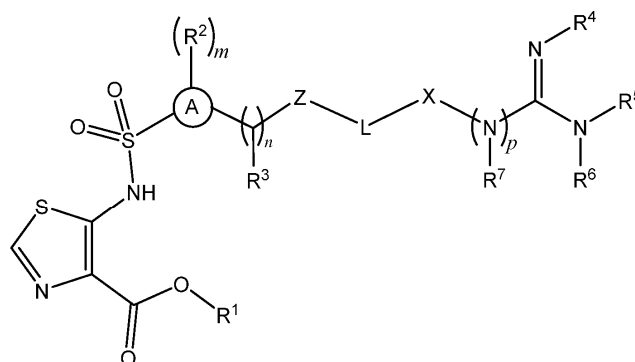
Данные сгруппированы так, как приведено ниже: значения MIC ≤ 0,5 мкг/мл обозначены (А); значения MIC в диапазоне 1-4 мкг/мл обозначены (В); значения MIC ≥ 8 мкг/мл (8-512 мкг/мл) обозначены (С). Результаты показаны в приведенной ниже таблице.

	NTBC19	NTBC188
Меропенем	(С)	(С)
Меропенем + авибактам	(С)	(С)
Меропенем + WCK4234	(С)	(С)
Меропенем + соединение примера 2	(В)	(С)
Меропенем + соединение примера 2 + авибактам	(А)	(А)
Меропенем + соединение примера 2 + WCK4234	(А)	(А)
Меропенем + соединение примера 26	(В)	(С)
Меропенем + соединение примера 26 + авибактам	(А)	(А)
Меропенем + соединение примера 26 + WCK4234	(А)	(А)

Данные с очевидностью показывают, что использование тройной комбинации: (1) меропенема; (2) соединения по изобретению, такого как соединение примера 2 или соединение примера 26; и (3) ингибитора SBL, такого как авибактам или WCK4234, приводит к благоприятному уменьшению значений MIC для обоих протестированных штаммов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой тиазол формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль



[ФОРМУЛА (I)]

где

R¹ представляет собой H;

(A) представляет собой циклическую группу, выбранную из C₆-C₁₀арильной группы и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N;

каждый R² независимо выбран из

(1) галогена или R⁸, где каждый R⁸ независимо выбран из CN и -C(O)NR^fR^g, где каждый из R^f и R^g представляет собой H;

(2) O(C₁₋₃алкил), который, возможно, может быть замещен 3 галогеновыми заместителями;

m равно 0, 1 или 2;

R³ представляет собой атом водорода;

n равно 0 или 1;

Z представляет собой связь или выбран из -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)NR¹¹-, -NR¹⁰C(O)O- и -NR¹⁰C(O)S-;

L представляет собой связь или представляет собой C₁₋₃алкилен; или L представляет собой -C(R¹⁰)=N-;

X представляет собой связь или, если L отличается от связи или $-C(R^{10})=N-$, то X представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}-$, $-O-$ и $-C(NR^{10})-$;

p равно 0 или 1;

A

i) R^4 представляет собой H и R^5 выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила, который незамещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$;

или R^4 совместно с R^5 образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

ii) R^6 выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила, который не замещен или замещен $-NR^{10}R^{11}$; и R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила;

или R^6 совместно с R^7 , если он присутствует, образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; или

B

R^4 представляет собой H;

R^5 совместно с R^6 образует, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце и содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N; и

R^7 , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1-C_3 алкила;

каждый R^{10} и R^{11} представляет собой H.

2. Соединение по п.1, где A представляет собой циклическую группу, выбранную из фенильной группы и 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где A выбран из фенила, пиридазина, пиридина и тиазола.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где A представляет собой фенил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где каждый R^2 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-C(O)NR^fR^g$, при этом каждый из R^f и R^g представляет собой H; $-OCF_3$ и $-OCH_3$.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где каждый R^2 представляет собой фтор.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где n равно 0.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где Z представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где Z выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где L представляет собой связь.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где L представляет собой C_{1-3} алкилен.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где X представляет собой связь.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где p равно 1 и R^7 представляет собой H или метил.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где R^4 представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где R^5 представляет собой H и R^6 представляет собой H или метил.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где

R^1 представляет собой H;

A представляет собой фенильную группу;

m равно 2;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген;

n равно 0;

Z выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;

L представляет собой связь или представляет собой C_{1-3} алкилен;

X представляет собой связь;

p равно 1; и R^4 представляет собой H;

R^5 выбран из H, $-CN$ и C_1-C_2 алкила;

R^6 представляет собой H или метил, R^7 представляет собой H или метил.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где

R^1 представляет собой H;

A представляет собой фенил;

m равно 2;

каждый R^2 представляет собой фтор;

n равно 0;

Z представляет собой $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;

L представляет собой связь;

X представляет собой связь;
 p равно 1, и R⁷ представляет собой H;
 R⁴ представляет собой H;
 R⁵ представляет собой H;
 R⁶ представляет собой H.

18. Соединение по любому из пп.1-17, где R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷, если он присутствует, каждый представляет собой атом водорода.

19. Соединение по п.1, выбранное из

5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[2-гуанидиноацетил)амино]метил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(гуанидинометил)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтилсульфанилкарбониламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[2-[(2-амино-2-иминоэтил)амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-карбамоил-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-циано-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтоксикарбониламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-гуанидинофенил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[2-(2-карбамимидоилгидразино)-2-оксоэтил]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-хлор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-метоксифенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(2-карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-((2E)-2-(карбамимидоилгидразино)ацетил)амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-3,5-дифторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[6-[(2-гуанидиноацетил)амино]пиридазин-3-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(2-амино-2-иминоэтил)карбамоиламино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(3-амино-3-иминопропаноил)амино]-3,5-дифторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[3-(диметиламино)-3-иминопропаноил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидинооксиацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-[(2-гуанидиноацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-[(N-цианокрбамимидоил)амино]ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(3-амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(карбамимидоилкарбамоиламино)-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

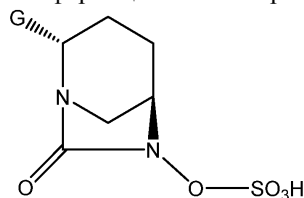
5-[[4-[[2R)-2-гуанидинопропаноил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(4-амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-2,5-дифторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

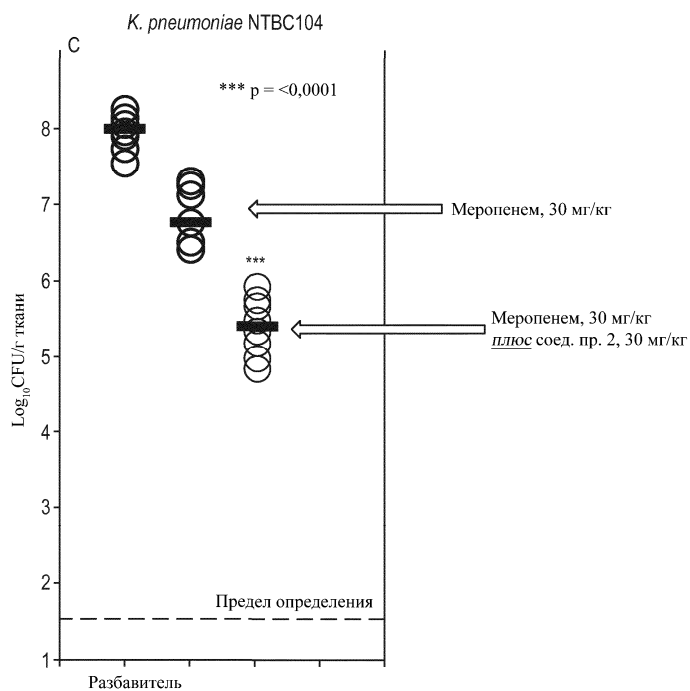
- 5-[[2,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[3-фтор-4-[[2-[(N-метилкарбамимидоил)амино]ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[3-фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[4-[[2-[(карбамимидоил(метил)амино]ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[4-[[2-[[N-(2-аминоэтил)карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[5-фтор-6-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[3-фтор-4-(3-гуанидинопропаноиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[4-[(3-амино-3-иминопропаноил)амино]-3-фторфенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
 и его фармацевтически приемлемые соли.
20. Соединение, которое представляет собой 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
21. Соединение по п.20, которое представляет собой 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновую кислоту.
22. Соединение по п.20, которое представляет собой натриевую соль 5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.
23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.
24. Фармацевтическая композиция по п.23, дополнительно содержащая β -лактамный антибиотик.
25. Фармацевтическая композиция по п.24, где β -лактамный антибиотик выбран из карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов и пенемов.
26. Фармацевтическая композиция по п.24, где β -лактамный антибиотик представляет собой меропенем.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23-26, дополнительно содержащая ингибитор серин- β -лактамазы.
28. Фармацевтическая композиция по п.27, где ингибитор серин- β -лактамазы представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль



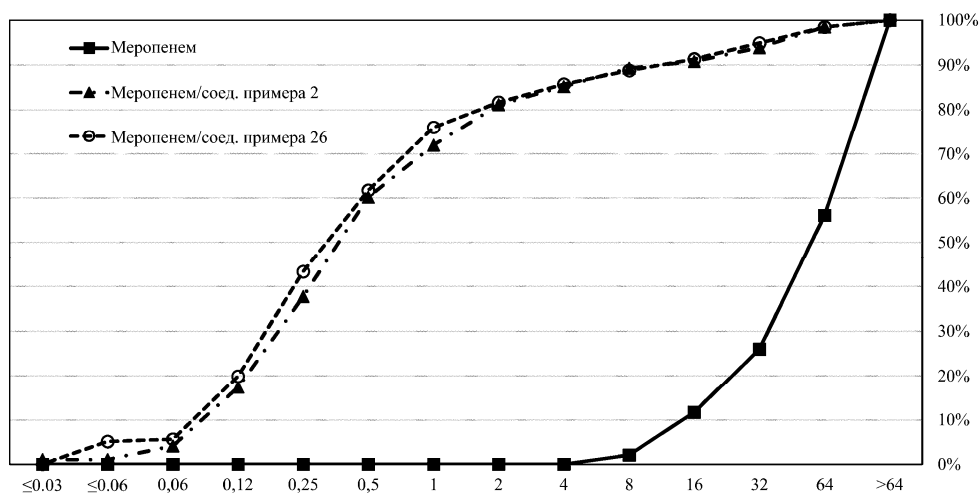
[ФОРМУЛА (II)]

- где
 G выбран из -CN и -C(O)NR^jR^k;
 R^k выбран из -W и -Q-W; где W выбран из 5-6-членного гетероцикла, R^j и -N(R^j)₂; и Q выбран из -NR^jC(O)-, -C(O)-NR^j-, C₁₋₃алкилена, -O-C₁₋₃алкилена и -N(R^j)-C₁₋₃алкилена;
 каждый R^j выбран из H и незамещенного C₁₋₃алкила, предпочтительно H.
29. Фармацевтическая композиция по п.28, где ингибитор серин- β -лактамазы выбран из WCK4234, авибактама, релебактама, зидебактама и накубактама или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно WCK4234 или его фармацевтически приемлемой соли.
30. Применение соединения по любому из пп.1-22 для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.
31. Применение соединения по любому из пп.1-22 для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.
32. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.23-29 для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.
33. Применение по п.30 или 32, где бактериальная инфекция вызвана действием бактерий, выбранных из энтеробактерий, псевдомонад и мораксел.
34. Применение по п.31, где бактерии выбраны из энтеробактерий, псевдомонад и мораксел.
35. Применение по п.33 или 34, где бактерии, выбранные из энтеробактерий, псевдомонад и мораксел, выбраны из *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter baumannii*.

36. Применение по п.30 или 32, где бактериальная инфекция вызвана действием резистентных к карбапенемам энтеробактерий.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2