(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 039916 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.28

(21) Номер заявки
201891016

(22) Дата подачи заявки
2016.10.21

(51) Int. Cl. ***C07D 413/14*** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФЕРРОПОРТИНА

(31) **15191176.5; 15191179.9**
(32) **2015.10.23**
(33) **EP**
(43) **2018.12.28**
(86) **PCT/EP2016/075306**
(87) **WO 2017/068090 2017.04.27**

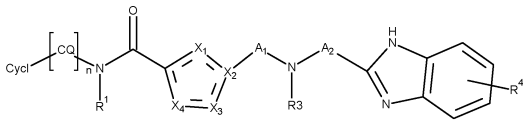
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИФОР (ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ) АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Дюрренбергер Франц (CH), Бургерт Михаель (DE), Буркхардт Сюзанна (CH), Бур Вильм (DE), Калогеракис Арис, Райм Штефан, Манолова Ваниа (CH), Бойс Сюзан (DE), Ярнольд Кристофер Джон, Пена Пола, Шепард Джон, Леччи Кристина, Джарьес-Пайк Ричард, Скотт Джон (GB)

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2006040646
ASHISH K. PATHAK ET AL.: "Solution-Phase Parallel Synthesis of Acyclic Nucleoside Libraries of Purine, Pyrimidine, and Triazole Acetamides", ACS COMBINATORIAL SCIENCE, vol. 16, no. 9, 8 September 2014 (2014-09-08), pages 485-493, XP055335717, US, ISSN: 2156-8952, DOI: 10.1021/co500067c, scheme 5; compound 159
DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 July 2015 (2015-07-08), XP002766065, retrieved from STN, Database accession no. 1797310-72-5, abstract
WO-A1-2011029832
WO-A1-2010078408
WO-A1-2015077655

(57) Изобретение касается новых соединений, имеющих общую формулу (A-II)



(A-II)

содержащих их фармацевтических композиций и их применения в качестве лекарственных средств, в частности для применения в качестве ингибиторов ферропортина, более конкретно для применения в целях профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, таких как, в частности, состояния перенасыщения железом, такие как, в частности, талассемия и гемохроматоз.

039916 B1

039916 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается новых соединений, имеющих общую формулу (A-I), предпочтительно общую формулу (A-II), фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, и их применения в качестве лекарственных средств, в частности применения в качестве ингибиторов ферропортина, более конкретно - для применения в целях профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина или нарушениями метаболизма железа, таких как, в частности, состояния перенасыщения железом, такие как, в частности, талассемия и гемохроматоз.

Предшествующий уровень техники

Железо является незаменимым микроэлементом почти для всех организмов и необходимо, в частности, для роста и образования элементов крови. Сбалансированность метаболизма железа в данном случае регулируется главным образом на уровне возврата железа из гемоглобина стареющих эритроцитов и всасывания поступающего с пищей железа в двенадцатиперстной кишке. Высвобождающееся железо всасывается в кишечнике, в частности с помощью специфических транспортных систем (DMT-1, ферропортин), поступает в кровеносную систему и доставляется в соответствующие ткани и органы (трансферрин, трансферриновые рецепторы).

В организме человека железо играет огромную роль, среди прочего, в переносе кислорода, усвоении кислорода, осуществлении функций клеток, таких как перенос электронов в митохондриях, когнитивных функциях и т.д., и в энергообмене в целом.

В среднем, тело человека содержит 4-5 г железа, которое присутствует в ферментах, в гемоглобине и миоглобине, а также в виде депонированного или резервного железа в форме ферритина и гемосидерина. Примерно половина этого железа, около 2 г, представляет собой железо гема, связанное в составе гемоглобина эритроцитов. Поскольку эритроциты имеют ограниченное время жизни (75-150 дней), необходимо непрерывное образование новых и удаление старых эритроцитов (свыше 2 миллионов эритроцитов образуются каждую секунду). Высокую регенеративную способность обеспечивают макрофаги, поглощающие старые эритроциты посредством фагоцитоза, лизирующие их и регенерирующие полученное таким образом железо для дальнейшего метаболизма железа. Таким образом покрывается большая часть ежедневной потребности железа для эритропоэза, равной 25 мг.

Ежедневная потребность в железе у взрослого человека составляет от 0,5 до 1,5 мг в день, детям и беременным женщинам необходимо 2-5 мг железа в день. Ежедневная потеря железа, например вследствие отслоения клеток кожи и эпителия, невелика. Повышенная потеря железа наблюдается, например, во время менструального кровотечения у женщин. В целом, потеря крови может заметно понизить содержание железа, поскольку с двумя миллилитрами крови теряется примерно 1 мг железа. У здорового взрослого человека ежедневная потеря железа, в норме составляющая около 1 мг, обычно восполняется за счет ежедневного поступления с пищей, что восполняет суточную потребность в железе до нормального уровня.

Уровень железа регулируется всасыванием, и процент всасывания железа из пищи составляет от 6 до 12%; в случае железодефицита процент всасывания возрастает до 25%. Уровень всасывания регулируется организмом в зависимости от потребности в железе и размера запасов железа. В ходе этого процесса организм человека усваивает ионы как двухвалентного, так и трехвалентного железа. Обычно соединения железа(III) растворяются в желудке при достаточно кислых значениях pH, и таким образом становятся доступны для всасывания. Всасывание железа осуществляется в верхнем отделе тонкого кишечника клетками слизистой. В ходе этого процесса трехвалентное железо, не входящее в состав гема, сначала восстанавливается в мембране клеток кишечника до Fe(II) для всасывания, например с помощью железо-редуктазы (связанный с мембраной дуоденальный цитохром b), так что затем оно может транспортироваться в клетки кишечника посредством транспортного белка DMT1 (переносчик двухвалентного металла 1). Напротив, железо гема поступает в энтероциты через клеточную мембрану без каких-либо изменений. В энтероцитах железо либо хранится в составе ферритина в качестве депонированного железа, либо выбрасывается в кровь транспортным белком ферропортином. В данном процессе центральную роль играет гепсидин, поскольку он представляет собой наиболее важный регулирующий фактор усвоения железа. Двухвалентное железо, транспортируемое в кровь ферропортином, превращают в трехвалентное железо оксидазы (церулоплазмин, гефестин), и затем трехвалентное железо транспортируется в соответствующие участки организма трансферрином (см., например, "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117, 2004, 285-297.)

Организмы млекопитающих неспособны активно выводить железо. Метаболизм железа главным образом контролируется гепсидином через клеточное высвобождение железа из макрофагов, гепатоцитов и энтероцитов.

Гепсидин представляет собой пептидный гормон, вырабатываемый в печени. Превалирующая активная форма содержит 25 аминокислотных остатков (см., например, статью "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". T. Ganz Blood 702,2003,783-8), хотя были обнаружены две формы, укороченные по амино-концу: гепсидин-22 и гепсидин-20. Гепсидин воздействует на всасывание железа через кишечник, через плаценту, и на высвобождение железа из ретикулоэндотелиальной системы. В организме гепсидин синтезируется из так называемого прогепсидина в печени, а про-

гепсидин кодируется так называемым геном HAMP. Образование гепсидина регулируется в прямой корреляции с уровнем железа в организме, т.е. если в организм поступает достаточное количество железа и кислорода, образуется повышенное количество гепсидина, а если поступление железа и кислорода низкое, или в случае повышенного эритропоэза, образуется меньше гепсидина. В слизистых клетках тонкого кишечника и в макрофагах гепсидин связывается с транспортным белком ферропортином, посредством которого фагоцитарно рециркулируемое железо обычно транспортируется из клеток в кровь.

Транспортный белок ферропортин представляет собой трансмембранный белок, содержащий 57 аминокислотных остатков, который образуется в печени, селезенке, почках, сердце, кишечнике и плаценте. В частности, ферропортин локализован в базолатеральной мембране эпителиальных клеток кишечника. Связанный таким образом ферропортин воздействует на экспорт железа в кровь. В данном случае, наиболее вероятно, что ферропортин транспортирует железо в виде Fe^{2+}. Если гепсидин связан с ферропортином, ферропортин транспортируется внутрь клетки, где происходит его разрушение, в результате чего затем полностью блокируется выход фагоцитарно рециклизованного железа из клеток. Если ферропортин инактивируется, например гепсидином, так что он не способен экспортировать железо, содержащееся в слизистых клетках, содержащееся в них железо теряется вследствие естественного выведения клеток со стулом. Таким образом, всасывание железа в кишечнике уменьшается, когда ферропортин инактивирован или подавлен, например гепсидином. Кроме того, ферропортин заметно локализован в ретикулоэндотелиальной системе (RES), к которой принадлежат также макрофаги. Гепсидин играет важную роль при ухудшении обмена железа при хроническом воспалении. В случае таких воспалений в частности повышается уровень интерлейкина-6, что приводит к росту содержания гепсидина. В результате этого повышенное количество гепсидина связывается с ферропортином макрофагов, тем самым блокируя высвобождение железа, что в итоге приводит к развитию анемии, вызванной воспалением (ACD или AI).

С другой стороны, если содержание железа в плазме крови понижается, то уменьшается выработка гепсидина в гепатоцитах печени, и поэтому высвобождается меньше гепсидина, соответственно инактивируется меньше ферропортина, что позволяет большему количеству накопленного железа транспортироваться в кровь.

Из сказанного выше становится понятно, что гепсидин-ферропортиновая система напрямую регулирует обмен железа и что нарушение механизма гепсидиновой регулировки напрямую влияет на обмен железа в организме. В принципе, механизм гепсидин-ферропортиновой регуляции работает на двух описанных ниже противоположных принципах:

С одной стороны, повышение содержания гепсидина приводит к инактивации ферропортина, что блокирует высвобождение накопленного железа из клеток в кровь, тем самым понижая содержание железа в крови. В патологических случаях пониженный уровень железа в крови приводит к пониженному содержанию гемоглобина, уменьшению выработки эритроцитов и, как следствие, к железодефицитной анемии.

С другой стороны, снижение содержания гепсидина приводит к повышению содержания активного ферропортина, что позволяет увеличить высвобождение накопленного железа и увеличить поступление железа, например из пищи, тем самым повышая уровень железа в крови. В патологических случаях повышенный уровень железа в крови приводит к перенасыщению железом.

Состояния и заболевания при перенасыщении железом характеризуются избыточным уровнем железа. Проблемы возникают из-за избыточного содержания железа в крови, которое приводит к появлению так называемого свободного железа (NTBI). Свободное железо быстро неспецифично поглощается органами, что ведет к накоплению железа в органах и тканях. Перенасыщение железом вызывает многие заболевания и нежелательные медицинские состояния, включая повреждения сердца, печени и эндокринной системы. Кроме того, накопление железа в мозге наблюдалось у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, такими как, например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Как особый вредоносный аспект избытка свободного железа следует упомянуть нежелательное образование радикалов. В частности, ионы железа(III) катализируют формирование (среди прочего, по реакции Фентона) активных форм кислорода (АФК). АФК вызывают повреждения ДНК, жиров, белков и углеводов, что оказывает долгосрочный эффект на клетки, ткани и органы. Образование АФК хорошо известно и описано в литературе как причина развития так называемого окислительного стресса.

Хорошо известный существующий в настоящее время метод лечения перенасыщения железом основан на концепции снижения количества железа в крови путем усиления выведения железа из организма. Старейший из известных и до сих пор рутинно применяемый метод для здоровых в других аспектах пациентов состоит в регулярной флеботомии (кровопускание). После первой постановки диагноза, флеботомию назначают обычно довольно часто, например 1 раз неделю, до приведения уровня железа к нормальному диапазону, после чего флеботомию назначают один раз в месяц или каждые три месяца, в зависимости от скорости накопления железа у конкретного пациента.

Для пациентов, не способных выдержать регулярные кровопускания, доступны к применению хелатирующие агенты. Например, дефероксамин (известный также как десферриоксамин B, N'-{5-[ацетил(гидрокси)амино]пентил}-N-[5-({4-[(5-аминопентил)(гидрокси)амино]-4-оксобутаноил}амино)-

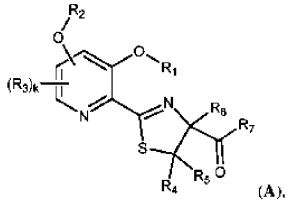
пентил]-N-гидроксисукцинамид или Desferal®), который представляет собой бактериальный сидерофор, известное лекарственное средство для применения в хелатирующей терапии. Дефероксамин связывает железо в кровеносной системе как хелатор и усиливает его выведение с мочой и калом. Типичное лечение хронического перенасыщения железом требует подкожного введения в течение 8-12 ч каждый день. Парэнтерально инъецируемые композиции солей десферриоксамина-В описаны, например, в WO 1998/25887.

Двумя новыми лекарственными средствами, лицензированными для применения у пациентов, которым делаются регулярные переливания крови для лечения талассемии, приводящие к развитию перенасыщения железом, являются деферасирокс и деферипрон.

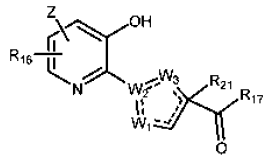
Деферасирокс (Exjade®, 4-(3,5-бис(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил) бензойная кислота), описанный, например, в WO 1997/49395, и деферипрон (Ferriprox®, 3-гидрокси-1,2-диметилпиридин-4(1H)-он) сходным образом работают как железо-хелатирующие агенты, и поэтому подходят для применения в качестве лекарственных соединений для железо-хелатирующей терапии.

Были описаны также другие соединения, выступающие в роли хелаторов железа, для лечения перенасыщения железом. Например, WO 2013/142258 касается инкапсулированных частиц диэтилентриаминпентаацетата (DTPA) и соли цинка. WO 2003/041709 касается 4-гидрокси-2-алкилхинолинов, таких как 4-гидрокси-2-нонилхинолин, в роли хелаторов железа. WO 1998/09626 касается хелатирующих агентов на основе дитиокарбаматсодержащих композиций для лечения состояний перенасыщения железом.

WO 2015/077655 касается производных десферритиоцина, имеющих общую формулу (A) или (J)



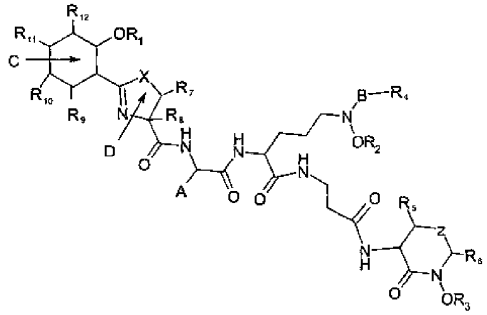
(A),



(J),

для применения в лечении заболеваний, связанных с перенасыщением железом. Согласно WO 2015/077655, было обнаружено, что указанные производные десферритиоцина работают как железо-хелатирующие агенты.

WO 2005/051411 касается новых антибиотиков или противогрибковых средств на основе оксахелина и его производных, имеющих формулу



которые были описаны как работающие в качестве хелаторов железа и подходящие для применения в лечении заболеваний, связанных с перенасыщением железом.

Недостатком лечения перенасыщения железом методом хелатирующей терапии является выведение хелатированного железа из организма тогда, когда перенасыщение железом уже произошло, вместо того, чтобы предотвращать наступление заболевания. Кроме того, известно, что применяемые лекарственные средства для железо-хелатирующей терапии обладают токсическим потенциалом.

Можно ожидать, что современные подходы последовательно заменят данный метод, в частности с ростом знаний об основополагающих механизмах и развитием подходящих методов терапии на основе этих знаний. Агонисты гепсидина или соединения, оказывающие подавляющий или поддерживающий эффект на биохимические пути регуляции обмена железа, в целом известны из предшествующего уровня техники.

Перенасыщение железом может происходить, например, в случае затруднения выработки гепсидина, например вследствие генетического дефекта, такого как известное заболевание, связанное с перенасыщением железом - гемохроматоз. Гемохроматоз представляет собой заболевание, связанное с перенасыщением железом, вызванное мутациями в генах, контролирующих синтез гепсидина, или в самом гене гепсидина. Низкие или нулевые уровни гепсидина у таких пациентов приводят к повышенным количествам активного ферропортина, что усиливает всасывание железа из пищи, приводя к сильному перенасыщению железом, вызывающему повреждения сердца, печени и эндокринной системы. Было показано, что белки-миметики гепсидина, т.е. белки, которые сходным образом связывают и инактивируют ферропортин, эффективно разворачивают процесс накопления железа в тканях у мышей с отключенным геном

гепсидина, модели Типа 2 (juvenile) гемохроматоза. (Ramos et al., Blood 2012).

При известном заболевании, вызванном перенасыщением железом - бета-талассемии, мутация в гене бета-глобина вызывает снижение выработки гемоглобина и неэффективный эритропоэз, неспособность выработать достаточное количество красных кровяных телец вследствие повреждения и гибели развивающихся красных кровяных телец в костном мозге. Это вызывает усиление скорости эритропоэза и снижение уровня гепсидина для того, чтобы сделать доступным больше железа для нужд усиленного эритропоэза. Этот неадекватный ответ приводит к перенасыщению железом из-за пониженного уровня гепсидина, что приводит к появлению повышенного количества активного ферропортина и усиленному усвоению железа из пищи, как описано выше. Красные кровяные тельца при талассемии имеют укороченное время полужизни вследствие токсичности разбалансированного соотношения альфа- и бета-субъединиц гемоглобина. Также в лечении бета-талассемии было описано применение белков гепсидин-миметиков, терапевтический смысл применения которых основан на повышении активности гепсидина, приводящем к ограничению уровня железа и уменьшении вызванных железом повреждений в красных кровяных тельцах. Введение белков гепсидин-миметиков мышам th3/+, в модели талассемии, не зависящей от переливаний крови, приводило к ослаблению симптомов неэффективного эритропоэза, увеличению времени жизни красных кровяных телец и ослаблению анемии. В этой модели, профилактика перенасыщения железом вследствие уменьшения всасывания железа из пищи была выявлена как дополнительный положительный эффект терапии миметиками гепсидина (Gardenghi et al., 2010; Casu et al. 2013).

Описанные методы терапии основаны на прямом вмешательстве в нарушенный путь обмена железа путем непосредственного воздействия через первичный регулятор гепсидин посредством введения миметика гепсидина или агониста гепсидина, т.е. воздействия посредством замещения или увеличения количества гепсидина. Этот подход основан на терапевтическом принципе лечения перенасыщения железом, т.е. повышенного уровня железа в крови, путем подавления ферропортина через механизм инактивации гепсидина, что приводит к блокированию избыточного всасывания железа.

Другими известными заболеваниями, связанными с перенасыщением железом, являются заболевания, связанные с неэффективным эритропоэзом, такие как миелодиспластический синдром (известный также как MDS или миелодисплазия), истинная полицитемия и т.д.

Кроме того, мутации в генах, участвующих в регулировке работы системных депо железа, таких как гепсидин (Hamp1), белок гемохроматоза (HFE), гемоювелин (HJV) и трансферриновый рецептор 2 (TFR2), вызывают перенасыщение железом у мышей и людей. Соответственно, можно указать заболевания, связанные с мутациями гена HFE, заболевания, связанные с хроническим гемолизом, серповидноклеточную анемию, нарушения мембраны эритроцитов, а также дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (дефицит G6PD), эритропоэтическую порфирию и атаксию Фридрейха. Кроме того, подтипы перенасыщения железом включают трансфузионное перенасыщение железом, интоксикацию железом, гемосидероз легких, остеопению, инсулинорезистентность, африканское перенасыщение железом, болезнь Галлервордена-Шпатца, гиперферритинемию, дефицит церулоплазмина, неонатальный гемохроматоз и нарушения в эритроцитах, включающие талассемию, альфа-талассемию, среднюю талассемию, серповидно-клеточную анемию и миелодиспластический синдром.

Другие заболевания и/или нарушения и/или болезненные состояния, связанные с повышенным уровнем железа, включают (но не ограничиваются только ими) заболевания, вызванные повышенным уровнем железа, включая атаксию, атаксию Фридрейха, возрастную макулодистрофию, возрастную катаракту, возрастные заболевания сетчатки и нейродегенеративные заболевания, где указанные нейродегенеративные заболевания включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию, синдром беспокойных ног и болезнь Хантингтона.

Гепсидин представляет собой защищающий хозяина белок, являющийся компонентом врожденной иммунной системы, которая осуществляет ответ вторгающимся организмам.

Сообщалось, что многие бактерии сильно зависят от поступления железа от хозяина (так называемые сидерофильные организмы) и выработали механизмы захвата железа из окружающих тканей. Возможность ограничить количество железа, доступного таким организмам, посредством применения ингибиторов ферропортина может стать эффективной вспомогательной терапией. Одним таким сидерофильным организмом является Vibrio vulnificus, вызывающий редкие, но чрезвычайно тяжелые инфекции в прибрежных населенных пунктах, часто у пациентов с недиагностированным перенасыщением железом. Исследования на животных, которым инокулировали летальные дозы Vibrio vulnificus, показали почти 100%-ную выживаемость при лечении белками, являющимися миметиками гепсидина, инактивирующими ферропортин, вне зависимости от того когда начинали лечение - до или после инфицирования (Arezes et al. 2015).

В качестве известных миметиков гепсидина можно указать так называемые мини-гепсидины, описанные, например, в WO 2013/086143. Мини-гепсидины представляют собой малоразмерные синтетические пептидные аналоги N-конца гепсидина, который отвечает за взаимодействие гепсидина с ферропортином. Мини-гепсидины были разработаны на основе открытия того факта, что первых 9 аминокислот гепсидина (DTHFPICIF) достаточно для проявления активности in vitro (измеряется по разрушению ферропортин-GFP). Мини-гепсидины содержат модифицированную последовательность девяти аминокислот

гепсидина для повышения устойчивости к протеолизу и усиления биофизического взаимодействия с ферропортином. Описано, что мини-гепсидины могут применяться для лечения состояний перенасыщения железом у людей, вызванных дефицитом гепсидина.

В WO 2015/069660 описаны способы усиления выработки гепсидина для лечения состояний перенасыщений железом посредством снижения содержания свободного железа (NTBI) введением модифицированного железосвязывающего/высвобождающего трансферрина.

Все описанные соединения, работающие как агонисты гепсидина, миметики гепсидина или ингибиторы ферропортина и т.д., являются соединениями с относительно высоким молекулярным весом, в особенности те, которые получают главным образом методами генной инженерии. Были описаны различные другие подходы на основе биомолекулярных взаимодействий и биомолекул. Недостатками являются сложное получение и высокая чувствительность таких биомолекулярных соединений. В частности, методы, основанные на антителах к ферропортину, недостаточно эффективны, поскольку подавляемый антителами ферропортин непрерывно воспроизводится организмом, и поэтому подавление недостаточно длительное для достижения целевого терапевтического эффекта.

Известны также низкомолекулярные соединения, которые участвуют в обмене железа и могут оказывать ингибирующий или промотирующий эффект.

Например, в WO 2008/151288, WO 2008/118790, WO 2008/115999 и WO 2008/109840 описаны соединения, работающие как ингибиторы транспортера двухвалентных металлов 1 (DMT1), и их применение для лечения таких нарушений обмена железа, как талассемия или гемохроматоз.

В WO 2008/123093 описан агент для профилактики или лечения состояний перенасыщения железом, представляющий собой 22 бета-метоксиолеан-12-ен-3 бета,24(4 бета)диол.

EP 1074254 и EP 1072265 касаются применения растительных полифенолов с катехиновой и флавоноидной структурой для лечения перенасыщения железом.

WO 2011/029832 касается тиазольных и оксазольных соединений, которые работают как антагонисты гепсидина и поэтому описаны как подходящие для лечения заболеваний, связанных с дефицитом железа. В этом документе описано, что гепсидин-антагонистическая активность ингибирует подавление ферропортина гепсидином, что представляет собой эффект, противоположный обнаруженному авторами настоящего изобретения для новых тиазольных и оксазольных соединений.

Химические соединения на основе структур, имеющих общие формулы по настоящему изобретению, до настоящего момента не были описаны в связи с их активностью в качестве ингибиторов ферропортина или для применения в профилактике и лечении нарушений метаболизма железа, связанных с повышенным уровнем железа, таких как перенасыщение железом.

В US 2004/0138268 A1, US 2011/0224136 A1, CN 103508957, WO 2006/062224 A1, WO 2015/051362 A1, EP 1953145 A1, WO 2009/154739 A2, GB 937878 A, WO 2011/023722 A1, WO 2010/020556 A1, WO 2005/011685 A1, WO 00/56724 A1, WO 2010/036632 A1, WO 2005/014576 A1, WO 2013/067578 A1, WO 2005/116355 A1 или в работе Zou Yiquan et al. "Discovery of pyrazole as C-terminus of selective BACE1 inhibitors"; Eur. J. of Medicinal Chemistry 68 (2013) 270-283, Tussing-Humphreys et al. "Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin" J. Academy of Nutrition and Dietetics (2012), Vol. 122, No. 3, 391-400, Riordan et al. "Bleomycin analogs. Synthesis and proton NMR spectral assignments of thiazole amides related to bleomycin A2 (1)"; J. Heterocyclic Chem. 18, 1213 (1981), Hideaki Sasaki "Synthesis of a novel бис(2,4'-bithiazole) derivative as a Co(II)-activated DNA cleaving agent"; Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1685-1687 (1994), и в работе Ballell et al. "Fueling open-source drug discovery. 177 small-molecule leads against tuberculosis"; ChemMedChem 2013, 8, 313-321 описаны соединения для различных медицинских применений и имеющие различные механизмы действия.

Сущность изобретения

Предметом настоящего изобретения является разработка, в частности, новых терапевтически эффективных соединений, которые могут применяться для эффективной терапии в целях профилактики и лечения нарушений метаболизма железа, связанных с повышенным уровнем железа, таких как, в частности, перенасыщение железом. В рамках другого предмета изобретения, указанные новые соединения должны демонстрировать мало побочных эффектов и иметь очень низкую токсичность и хорошую биодоступность и совместимость. Кроме того, данные новые соединения, в отличие от известных железохелатирующих соединений, должны быть подходящими для предотвращения повышения уровня железа и, тем самым, для профилактики соответствующих заболеваний, а не удаления избытка железа из организма, когда повышение уровня железа уже произошло. В рамках другого предмета изобретения, указанные новые соединения должны иметь определенную структуру (стехиометрию), их получение должно происходить с применением простых методик синтеза, они должны проявлять меньшую сензитивность и улучшенную продолжительную эффективность по сравнению с известными биомолекулярными соединениями, такими как антитела.

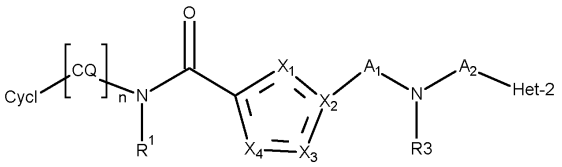
Указанный предмет изобретения был достигнут путем разработки новых соединений, имеющих указанные в настоящем тексте формулы, такие как, в частности, формула (A-I), предпочтительно формула (A-II), которые, как было обнаружено, работают в качестве ингибиторов ферропортина, и благодаря

этому могут применяться для подавления транспорта железа, и могут эффективно применяться в профилактике и лечении нарушений метаболизма железа, связанных с повышенным уровнем железа, таких как, в частности, перенасыщение железом, а также в профилактике и лечении заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, заболеваний, связанных или вызванных повышенным уровнем железа или перенасыщением железом, и заболеваний, связанных с неэффективным эритропоэзом.

Описание изобретения

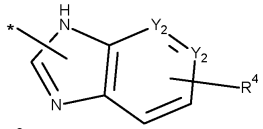
Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что определенные соединения, имеющие общую структурную формулу (A-I), работают как ингибиторы ферропортина, тем самым эффективно подавляя транспорт железа, и могут применяться в качестве лекарственных средств, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, заболеваний, связанных с неэффективным эритропоэзом, или нарушений метаболизма железа, приводящих к повышению уровня железа, таких как, в частности, состояния перенасыщения железом, такие как, в частности, талассемия и гемохроматоз. В особенности, новые соединения оказались подходящими для лечения талассемии и гемохроматоза. Указанные новые соединения также могут применяться для лечения заболеваний, вызванных патологически низким уровнем гепсидина, и для подавления транспорта железа.

Соответственно, настоящее изобретение касается новых соединений, имеющих общую формулу (A-I)



(A-I)

где Het-2 представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил, имеющий общую формулу



где * указывает точку связывания с A^2 и

R^4 означает 1, 2 или 3 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей: атом галогена, циано-группа, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенная алкокси-группа, и карбоксильная группа;

X^1 представляет собой C, N, S или O;

X^2 представляет собой C или N;

X^3 представляет собой C, N, S или O; и

X^4 представляет собой C, N или S,

при условии, что присутствуют от 1 до 3 гетероатомов X,

и где X^1, X^3 и X^4, когда они означают C или N, могут нести дополнительный заместитель, такой как, предпочтительно, атом водорода или заместитель из описанных выше для замещенного гетероарила;

R^1 выбран из группы, состоящей из

атома водорода и

необязательно замещенного алкила;

Cycl выбран из группы, состоящей из

замещенного арила и

замещенного или незамещенного гетероарила;

Q представляет собой атом водорода или

C_1-C_4-алкил, который может образовывать сопряженный 5- или 6-членный цикл с Cycl;

n равен 0 или целому числу от 1 до 8, предпочтительно n равен 0 целому числу от 1 до 4, предпочтительно n равен 0, 1, 2 или 3;

A^1 представляет собой необязательно замещенный алкандиил;

A^2 представляет собой необязательно замещенный алкандиил или прямую связь;

R^3 представляет собой атом водорода или необязательно замещенный алкил;

или A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-6-членное моно- или бициклическое кольцо;

или R^3 и A^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный цикл; и

Y^2 представляет собой C или N, где оба Y^2 могут представлять собой C или

один Y^2 может представлять собой N, и один Y^2 может представлять собой C;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В описании упомянутые выше группы-заместители имеют следующие значения:

Необязательно замещенный алкил предпочтительно включает линейный или разветвленный алкил, предпочтительно содержащий 1-8, более предпочтительно 1-6, особенно предпочтительно 1-4, еще более предпочтительно 1, 2 или 3 атома углерода.

Необязательно замещенный алкил также включает циклоалкил, содержащий предпочтительно 3-8, более предпочтительно 5 или 6 атомов углерода.

Примеры алкильных остатков, содержащих 1-8 атомов углерода, включают метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, н-пентильную группу, изопентильную группу, втор-пентильную группу, трет-пентильную группу, 2-метилбутильную группу, н-гексильную группу, 1-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 4-метилпентильную группу, 1-этилбутильную группу, 2-этилбутильную группу, 3-этилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 3,3-диметилбутильную группу, 1-этил-1-метилпропильную группу, н-гептильную группу, 1-метилгексильную группу, 2-метилгексильную группу, 3-метилгексильную группу, 4-метилгексильную группу, 5-метилгексильную группу, 1-этилпентильную группу, 2-этилпентильную группу, 3-этилпентильную группу, 4-этилпентильную группу, 1,1-диметилпентильную группу, 2,2-диметилпентильную группу, 3,3-диметилпентильную группу, 4,4-диметилпентильную группу, 1-пропилбутильную группу, н-октильную группу, 1-метилгептильную группу, 2-метилгептильную группу, 3-метилгептильную группу, 4-метилгептильную группу, 5-метилгептильную группу, 6-метилгептильную группу, 1-этилгексильную группу, 2-этилгексильную группу, 3-этилгексильную группу, 4-этилгексильную группу, 5-этилгексильную группу, 1,1-диметилгексильную группу, 2,2-диметилгексильную группу, 3,3-диметилгексильную группу, 4,4-диметилгексильную группу, 5,5-диметилгексильную группу, 1-пропилпентильную группу, 2-пропилпентильную группу, и т.д. Группы, содержащие 1-6, предпочтительно 1-4 атомов углерода, такие как, в частности, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, являются предпочтительными. C_1-C_3 алкил, в частности метил, этил и изопропил, являются более предпочтительными. Наиболее предпочтительными являются C_1 и C_2 алкил, такие как метил и этил.

Циклоалкильные остатки, содержащие 3-8 атомов углерода, предпочтительно включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу. Циклопропильная группа, циклобутильная группа, циклопентильная группа и циклогексильная группа являются предпочтительными. Циклопентильная группа и циклогексильная группа являются особенно предпочтительными.

Заместители в описанном выше необязательно замещенном алкиле предпочтительно включают 1-3 одинаковых или разных заместителей, более предпочтительно 1 или 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных, например, из группы, состоящей из следующих представителей: необязательно замещенный циклоалкил, определение которого приведено выше, гидрокси-группа, оксо-группа (=O), карбокси-группа, атом галогена, определение которого приведено ниже, циано-группа, алкокси-группа, определение которой приведено ниже, необязательно замещенный ацил, определение которого приведено ниже, необязательно замещенная ацилокси-группа, определение которого приведено ниже, необязательно замещенный арил, определение которого приведено ниже, необязательно замещенный гетероарил, определение которого приведено ниже, необязательно замещенный гетероциклил, определение которого приведено ниже, необязательно замещенная амино-группа, определение которой приведено ниже, необязательно замещенный алкил, арил или гетероциклилсульфонил ($R\text{-}SO_2$-), определение которого приведено ниже, а также алкиленовая группа, такая как, в частности, метиленовая группа, формирующая, например, метилен-замещенную этиленовую группу (CH_3-($C{=}CH_2$)- или , где * указывает место присоединения). Предпочтительно, 1-3 заместителя в алкиле выбраны из следующих: необязательно замещенный циклоалкил, гидрокси-группа, оксо-группа (=O), карбокси-группа, необязательно замещенная ацилокси-группа, атом галогена, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенная амино-группа, необязательно замещенный алкил, арил или гетероциклилсульфонил ($R\text{-}SO_2$-) и алкиленовая группа, такая как, в частности, метиленовая группа. Более предпочтительны 1-3 заместителя в алкиле, выбранные из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероциклила, и алкиленовая группа, такая как, в частности, метиленовая группа. Более предпочтителен один заместитель в алкиле. Наиболее предпочтителен один заместитель в алкиле, который представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, определение которых приведено ниже.

В контексте настоящего изобретения, атом галогена включает атом фтора, хлора, брома и иода, предпочтительно атом фтора или хлора, наиболее предпочтителен атом фтора.

Примеры линейного или разветвленного алкильного остатка, замещенного атомом галогена и содержащего 1-8 атомов углерода, включают фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, хлорметильную группу, дихлорметильную группу, трихлорметильную группу,

бромметильную группу, дибромметильную группу, трибромметильную группу, 1-фторэтильную группу, 1-хлорэтильную группу, 1-бромэтильную группу, 2-фторэтильную группу, 2-хлорэтильную группу, 2-бромэтильную группу, дифторэтильную группу, такую как 1,2-дифторэтильную группу, 1,2-дихлорэтильную группу, 1,2-дибромэтильную группу, 2,2-дифторэтильную группу, 2,2-дихлорэтильную группу, 2,2-дибромэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, гептафторэтильную группу, 1-фторпропильную группу, 1-хлорпропильную группу, 1-бромпропильную группу, 2-фторпропильную группу, 2-хлорпропильную группу, 2-бромпропильную группу, 3-фторпропильную группу, 3-хлорпропильную группу, 3-бромпропильную группу, 1,2-дифторпропильную группу, 1,2-дихлорпропильную группу, 1,2-дибромпропильную группу, 2,3-дифторпропильную группу, 2,3-дихлорпропильную группу, 2,3-дибромпропильную группу, 3,3,3-трифторпропильную группу, 2,2,3,3,3-пентафторпропильную группу, 2-фторбутильную группу, 2-хлорбутильную группу, 2-бромбутильную группу, 4-фторбутильную группу, 4-хлорбутильную группу, 4-бромбутильную группу, 4,4,4-трифторбутильную группу, 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутильную группу, перфторбутильную группу, 2-фторпентильную группу, 2-хлорпентильную группу, 2-бромпентильную группу, 5-фторпентильную группу, 5-хлорпентильную группу, 5-бромпентильную группу, перфторпентильную группу, 2-фторгексильную группу, 2-хлоргексильную группу, 2-бромгексильную группу, 6-фторгексильную группу, 6-хлоргексильную группу, 6-бромгексильную группу, перфторгексильную группу, 2-фторгептильную группу, 2-хлоргептильную группу, 2-бромгептильную группу, 7-фторгептильную группу, 7-хлоргептильную группу, 7-бромгептильную группу, перфторгептильную группу и т.д. Особенно следует упомянуть фторалкил, дифторалкил и трифторалкил, а трифторметил и моно- и дифторэтил являются предпочтительными. Особенно предпочтительным является трифторметил и 2,2-дифторэтил.

Примеры циклоалкильного остатка, замещенного галогеном и содержащего 3-8 атомов углерода, включают 2-фторциклопентильную группу, 2-хлорциклопентильную группу, 2-бромциклопентильную группу, 3-фторциклопентильную группу, 3-хлорциклопентильную группу, 3-бромциклопентильную группу, 2-фторциклогексильную группу, 2-хлорциклогексильную группу, 2-бромциклогексильную группу, 3-фторциклогексильную группу, 3-хлорциклогексильную группу, 3-бромциклогексильную группу, 4-фторциклогексильную группу, 4-хлорциклогексильную группу, 4-бромциклогексильную группу, дифторциклопентильную группу, дихлорциклопентильную группу, дибромциклопентильную группу, дифторциклогексильную группу, дихлорциклогексильную группу, дибромциклогексильную группу, трифторциклогексильную группу, трихлорциклогексильную группу, трибромциклогексильную группу и т.д.

Примеры гидрокси-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, которые содержат 1-3 гидроксильных остатка, такие как, например, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил и т.д. Гидроксиметил является предпочтительным.

Примеры оксо-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, где по меньшей мере один атом углерода замещен оксо-группой, формирующей карбонильную группу [-(C=O)-] в алкильной цепи, или алканоильной группой [алкил-(C=O)-)], такой как C_1-C_6 алканоил, такие как формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил и т.д. Предпочтительно оксо-замещение в алкильном остатке в форме карбонильной группы [-(C=O)-] или ацетильной группы, такой как [-(C=O)-CH_3] или [-(C=O)-CH_2-].

Примеры алкокси-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, которые содержат 1-3 алкокси-остатков, определение которых приведено ниже, таких как, например, метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтилен и т.д.

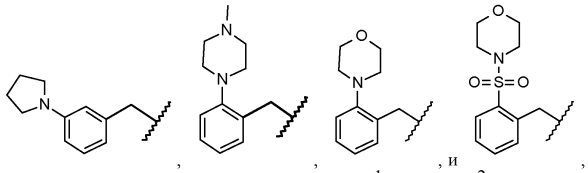
Примеры ацил-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, которые содержат 1-3 ацильных остатков, определение которых приведено ниже.

Примеры ацилокси-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, которые содержат 1-3, предпочтительно 1 ацилокси-остаток [-O-(C=O)-].

Примеры циклоалкил-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки содержащие 1-3, предпочтительно 1 (необязательно замещенную) циклоалкильную группу такую как, например, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил 2-циклогексилэтил, 2- или 3-циклопропилпропил, 2- или 3-циклобутилпропил, 2- или 3-циклопентилпропил, 2- или 3-циклогексилпропил и т.д. Предпочтительными являются циклопропилметил и циклогексилметил.

Примеры арил-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, содержащие 1-3, предпочтительно 1 (необязательно замещенную) арильную группу, определение которой приведено ниже, такую как, например, фенилметил, 1- или 2-фенилэтил, 2- или 3-фенилпропил и т.д., фенилметил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил и 2-фенилпропил являются предпочтительными. Также особенно предпочтительными являются алкильные группы, определение которых приведено выше, которые замещены замещенным арилом, определение которого приведено ниже, в частности фенилом, имеющим 1-3, предпочтительно 1 или 2 одинаковых или разных заместителей, предпочтительно выбранных их атома галогена, такого как предпочтительно F и Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, такого как предпочтительно метил, этил, галоген-замещенный алкил, такой как трифторметил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как метокси-группа, этокси-группа, галоген-замещенная алкокси-

группа, такая как дифторметокси-группа, трифторметокси-группа, необязательно замещенной амино-группы, такой как амино-группа (NH_2-) или моно- или ди-алкиламиногруппа, такая как предпочтительно диметиламино-группа, необязательно замещенной гетероциклильной группы, такой как пирролидинил, алкил-замещенный пиперазинил или морфолинил, или необязательно замещенной гетероциклил-сульфонильной группы, такой как N-морфолинил-сульфонил, формируя, в частности, алкильные группы, которые замещены замещенным арилом, согласно формулам

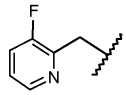


которые являются особенно предпочтительными для R^1 и/или R^2.

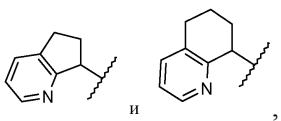
Примеры гетероциклил-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, содержащие 1-3, предпочтительно 1 (необязательно замещенную) гетероциклильную группу, определение которой приведено ниже, которая может быть замещена 1-3, предпочтительно 1 заместителем. Предпочтительно, гетероциклильная группа как заместитель в алкиле представляет собой, например, морфолинильную группу, пиперазинильную группу, пиперидинильную группу и т.д. Гетероциклильная группа, определение которой приведено выше, может иметь заместитель, и предпочтительный заместитель представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, предпочтительно метильную или этильную группу или трифторметильную группу. Особенно предпочтительной является пиперидинильная группа и метил-замещенная морфолинильная группа.

Примеры гетероарил-замещенного алкильного остатка включают указанные выше алкильные остатки, содержащие 1-3, предпочтительно 1 (необязательно замещенную) гетероарильную группу, определение которой приведено ниже, такую как, например, пиридинильную, пиридазинильную, пиримидинильную, пиразинильную, пиразолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, тиофенильную или оксазолильную группу, такую как пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, 2-пиридин-2-ил-этил, 2-пиридин-1-ил-этил, 2-пиридин-3-ил-этил, пиридазин-3-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиразин-2-ил-метил, пиразол-3-ил-метил, пиразол-4-ил-метил, пиразол-5-ил-метил, имидазол-2-ил-метил, имидазол-5-ил-метил, бензимидазол-2-ил-метил, тиофен-2-ил-метил, тиофен-3-ил-метил, 1,3-оксазол-2-ил-метил.

Предпочтительной является алкильная группа, которая замещена необязательно замещенным пиридазинилом, таким как, в частности, пиридазин-3-ил-метил и пиридазин-3-ил-этил, необязательно замещенным пиридинилом, таким как, в частности, необязательно замещенный пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, 2-пиридин-2-ил-этил, 2-пиридин-1-ил-этил, 2-пиридин-3-ил-этил, особенно предпочтительно необязательно замещенный пиридин-2-ил-метил и 2-пиридин-2-ил-этил, необязательно замещенный пиразол-3-ил-метил, пиразол-4-ил-метил, пиразол-5-ил-метил, пиразол-3-ил-этил, пиразол-4-ил-этил, пиразол-5-ил-этил. Особенно предпочтительным является замещенный пиридинил-алкил, такой как замещенный пиридинил-метил или замещенный пиридинил-этил, где 1, 2 или 3 заместителя выбраны из атом галогена, такого как фтор, C_1-C_3-алкила, такого как метил, и трифторметила. Особенно предпочтительным является фтор-замещенный пиридинил-алкил, такой как фтор-замещенный пиридинил-метил или фтор-замещенный пиридинил-этил. Наиболее предпочтителен фтор-замещенный пиридинил-метил, имеющий формулу



Примеры гетероарил-замещенной алкильной группы включают также, в частности, цикло-алкильный остаток, определение которого приведено выше, который связан с гетероарил-заместителем посредством образования сопряженного цикла с гетероарил-заместителем, определение которого приведено выше, предпочтительно сопряженный цикло-алкильный остаток представляет собой циклопентил или циклогексил. Кроме того, предпочтительно сопряженный гетероарил-заместитель представляет собой пиридинил, формирующий, например, сопряженные циклы, такие как циклопента-пиридинил и циклогекса-пиридинил, имеющие формулы

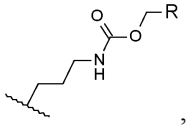


которые являются особенно предпочтительными для R^2, или группа Cycl-$[CQ]_n$, где Q представляет собой C_1-C_4-алкил, который формирует сопряженный 5- или 6-членный цикл с Cycl.

В каждом случае гетероциклил-заместитель в алкильном остатке, определение которому дано в настоящем тексте, может быть замещен 1-3, предпочтительно 1 или 2 одинаковыми или разными заместителями, которые предпочтительно выбраны из атома галогена, такого как предпочтительно F и Cl, циано-

группы, необязательно замещенного алкила, такого как предпочтительно метил, этил, галоген-замещенный алкил, такой как трифторметил, и гидрокси-замещенный алкил, такой как гидроксиметил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как предпочтительно метокси- и этокси-группа, оксо-группы (=O), гетероциклильной группы, определение которой приведено ниже, такой как N-морфолинильная группа, аминокарбонильной группы, необязательно замещенной амино-группы, такой как предпочтительно амино-группа (NH_2-) или моно- или ди-алкиламино-группа, такая как, предпочтительно, диметиламино-группа.

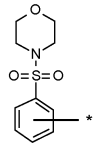
Примеры амино-замещенного алкильного остатка включают описанные выше алкильные остатки, содержащие 1-3, предпочтительно 1 (необязательно замещенную) амино-группу, определение которой приведено ниже, такие как, например, аминоалкил (NH_2-алкил) или моно- или диалкиламино-алкил, такие как аминометил, 2-аминоэтил, 2- или 3-аминопропил, метиламинометил, метиламиноэтил, метиламинопропил, 2-этиламинометил, 3-этиламинометил, 2-этиламиноэтил, 3-этиламиноэтил и т.д. или алкильную группу, которая может быть замещена необязательно замещенной алкилоксикарбониламино-группой, такой как группа, имеющая формулу



,

где R означает заместитель в алкиле, определение которого приведено выше, предпочтительно фенильную группу, такая группа особенно предпочтительна для R^3.

В контексте настоящего изобретения, необязательно замещенный арил предпочтительно включает: ароматические углеводородные остатки, содержащие 6-14 атомов углерода (исключая атомы углерода в возможных заместителях), которые могут быть моноциклическими или бициклическими, включая, например: фенил, нафтил, фенантренил и антраценил, которые необязательно могут быть замещены предпочтительно 1-3 одинаковыми или разными заместителями (например обозначенными R^6), выбранными из гидрокси-группы, атома галогена, определение которого приведено выше, циано-группы, необязательно замещенной амино-группы, определение которой приведено ниже, необязательно замещенного алкила, определение которого приведено выше, необязательно замещенного ацила, определение которого приведено ниже, и необязательно замещенной алкокси-группы, определение которой приведено ниже, необязательно замещенной арилокси-группы, определение которой приведено ниже, необязательно замещенной гетероциклилокси-группы, определение которой приведено ниже, необязательно замещенного арила, определение которого приведено в настоящем тексте, необязательно замещенного гетероциклила, определение которого приведено ниже. Предпочтителен необязательно замещенный фенил, такой как незамещенный фенил и фенил, который замещен 1-3, более предпочтительно 1 или 2 заместителями R^6, которые могут быть одинаковыми или разными. 1-3 фенильных заместителя (например, обозначенные как R^6) в частности выбраны из группы, состоящей из гетероциклила, определение которого приведено ниже, галогена, определение которого приведено выше, такого как, в частности, F, необязательно замещенной амино-группы, определение которой приведено ниже, такой как, в частности, ($-NH_2$) или моно- или диалкиламино-група, при этом диметиламино-группа является предпочтительной, циано-группы, необязательно замещенной алкокси-группы, определение которой приведено ниже, такой как, в частности, дифторметокси- и трифторметокси-группа, и необязательно замещенной сульфонильной группы, которая может, в частности, формировать группу



где * обозначает место связывания замещенного фенильного заместителя. Наиболее предпочтительным является галоген-замещенный фенил, алкокси-замещенный фенил и гидроксил-замещенный фенил. Указанные выше заместители в фениле являются особенно предпочтительными для группы "Cycl" в приведенных в настоящем тексте формулах, при этом замещенная арильная группа представляет собой замещенный фенил.

Примеры алкил-замещенной арильной группы предпочтительно включают арил, определение которому дано выше, который замещен линейным или разветвленным алкилом, содержащим 1-8, предпочтительно 1-4 атомов углерода, как описано выше. Толуоил является предпочтительным алкиларилом.

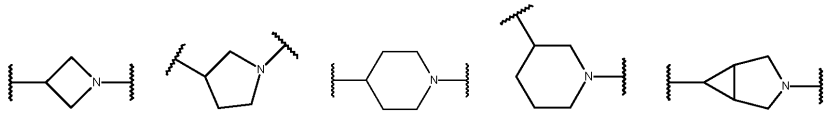
Примеры гидрокси-замещенной арильной группы предпочтительно включают арил, определение которому дано выше, который замещен 1-3 гидроксильными остатками, такой как, например, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 2,4-ди-гидроксифенил, 2,5-ди-гидроксифенил, 2,6-ди-гидроксифенил, 3,5-ди-гидроксифенил, 3,6-ди-гидроксифенил, 2,4,6-три-гидроксифенил и т.д.

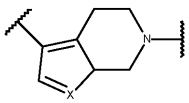
Примеры галоген-замещенной арильной группы предпочтительно включают арил, определение которому дано выше, который замещен 1-3 атомами галогена, такой как, например, 2-хлор- или фторфенил, 3-хлор- или фторфенил, 4-хлор- или фторфенил, 2,4-ди-(хлор- и/или фтор)фенил, 2,5-ди-(хлор- и/или

фтор)фенил, 2,6-ди-(хлор- и/или фтор)фенил, 3,5-ди-(хлор- и/или фтор)фенил, 3,6-ди-(хлор- и/или фтор)фенил, 2,4,6-три-(хлор- и/или фтор)фенил и т.д.

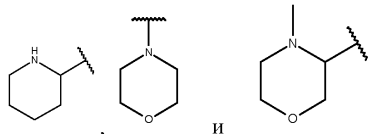
Примеры алкокси-замещенной арильной группы предпочтительно включают арил, определение которому дано выше, который замещен 1-3 алкоксиостатками, как описано выше, такой как, предпочтительно, 2-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-этоксифенил, 3-этоксифенил, 4-этоксифенил, 2,4-ди-метоксифенил и т.д., а также дифторметоксифенил и трифторметоксифенил.

В контексте настоящего изобретения, необязательно замещенный гетероциклил предпочтительно включает насыщенные или ненасыщенные моно- или бициклические 4-8-членные гетероциклические остатки, которые содержат 1-3, предпочтительно 1-2 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из N, O и S, и которые необязательно могут быть замещены предпочтительно 1-3 заместителями, определения которых аналогичны заместителям для необязательно замещенного гетероциклила. 4-, 5- и 6-членные насыщенные или ненасыщенные моно- или бициклические необязательно замещенные гетероциклические остатки являются предпочтительными, и их примеры включают азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил и т.д., такие как азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-тиофен-2-ил, тетрагидро-тиофен-3-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил и т.д., которые необязательно могут быть сконденсированы с ароматическими циклами. Особенно предпочтительными являются азетидинильные, пирролидинильные, пиперидинильные и морфолинильные остатки. Особенно предпочтительными являются приведенные ниже гетероциклические остатки, которые могут быть замещенными, как описано выше:

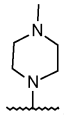

, , , , и



(где X представляет собой N, O или S, предпочтительно S), которые являются особенно предпочтительными для A^1, и


, и

особенно предпочтительны для R^1 и/или R^2, и

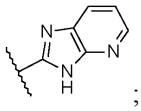

,

который особенно предпочтителен в качестве заместителя в арильной группе.

Предпочтительные заместители в гетероциклильных остатках представляют собой алкильную группу, такую как, предпочтительно, метил и этил, гидроксильную группу и оксо-группу (=O).

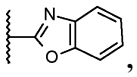
В контексте настоящего изобретения, необязательно замещенный гетероарил включает гетероароматические углеводородные остатки, содержащие 4-9 атомов углерода в цикле, которые дополнительно предпочтительно содержат 1-3 одинаковых или разных гетероатомов из ряда S, O, N в цикле, и поэтому предпочтительно формируют 5-12-членные гетероароматические остатки, которые могут предпочтительно быть моноциклическими, но также и бициклическими. Предпочтительные ароматические гетероциклические остатки включают пиридил (пиридинил), пиридил-N-оксид, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиенил (тиофенил), фурил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тиазолил, оксазолил или изоксазолил, индолизинил, индолил, бензо[b]тиенил, бензо[b]фурил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил, хиназолинил, хиноксалинил. 5- или 6-членные ароматические гетероциклы являются предпочтительными, такие как представители группы 5-членных гетероарилов, например тиазолил, такой как тиазол-2-ил, 2-тиазол-2-ил, 2-тиазол-4-ил, тиенил (тиофенил), такой как тиен-3-ил, пиразолил, такой как 1-пиразол-4-ил, 3-пиразол-5-ил, имидазолил, такой как имидазол-2-ил, 2-имидазол-4-ил, 1-имидазол-4-ил, триазолил, такой как 1-триазол-3-ил, 1-триазол-4-ил, такой как 1,2,4-триазол-3-ил или 1,2,3-триазол-4-ил, оксазолил, такой как 2-оксазол-4-ил, 2-оксазол-5-ил, оксадиазолил, такой как 1,2,4-оксадиазол-3-ил, и представители группы 6-членных гетероарилов, например пиридил (пиридинил) такой как пирид-1-ил, пирид-2-ил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, 2-пирид-4-ил, 2-пирид-6-ил, 3-пирид-5-ил (пиридин-1-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-пиридин-4-ил, 2-пиридин-6-ил, 3-пиридин-5-

ил), пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, и представители группы бициклических гетероароматических остатков, в частности бензимидазолил, такой как бензимидазол-2-ил, бензимидазол-4-ил, бензимидазол-5-ил, а также бензимидазол-пиридинил, имеющий формулу



;

или бензоксазол-2-ил, имеющий формулу



,

или бензимидазол, формирующий сопряженное кольцо с гетероциклильным остатком, определение которого приведено выше.

Указанные выше гетероарильные группы могут иметь один или больше, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1 или 2 одинаковых или разных заместителей, которые в частности выбраны из атом галогена, такого как, предпочтительно, F и Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, определение которого приведено выше, такого как, предпочтительно, метил, этил, н-пропил, изопропил, галоген-замещенный алкил, такой как дифторметил или трифторметил, гидрокси-замещенный алкил, такой как гидроксиметил, аминокарбонил-замещенный алкил, такой как аминокарбонилметил, карбоксил-замещенный алкил, такой как карбоксилметил, алкенильной группы, такой как пропенил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как, предпочтительно, метокси- и этокси-группа, гидроксильной группы (-OH), оксо-группы (=O), карбоксильной группы [-(C=O)-OH], гетероциклильной группы, определение которой приведено выше, такой как N-морфолинильная группа, аминокарбонильной группы, такой как NH_2-(C=O)-, необязательно замещенной амино-группы, такой как, предпочтительно, амино-группа (NH_2-) или моно- или ди-алкиламино-группа, такая как, предпочтительно, диметиламино-группа.

В частности, примеры алкил-замещенной гетероарильной группы предпочтительно включают описанный выше гетероарил, который замещен линейным или разветвленным, необязательно замещенным описанным выше алкилом, содержащим 1-8, предпочтительно 1-4, атомов углерода, такой как, в частности, метилимидазолил, такой как, в частности, N-метилимидазолил, метилбензимидазолил, такой как, в частности, N-метилбензимидазолил, 5-метилбензимидазолил, 4-трифторметилбензимидазолил, 5-трифторметилбензимидазолил,

N-аминокарбонилметилбензимидазолил, N-карбоксилметиламинокарбонил, N-метилпиразолил, 1(N),5-диметилпиразолил, метилпиридинил, такой как 2-метилпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 3-метилпиридин-2-ил, 3-метилпиридин-3-ил, 3-метилпиридин-4-ил, 4-метилпиридин-2-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 6-метилпиридин-2-ил и т.д., диметилпиридинил, такой как 3,5-диметилпиридин-2-ил, 4,6-диметилпиридин-3-ил, трифторметилпиридинил, в частности 3- или 4-трифторметилпиридин-2-ил, 6-трифторметилпиридин-3-ил, 3-гидроксиметилпиридин-2-ил, 5-метилпиримидин-2-ил и т.д.

Примеры галоген-замещенной гетероарильной группы предпочтительно включают описанный выше гетероарил, который замещен 1-3, предпочтительно 1 или 2 атомами галогенов, такими как, предпочтительно, F и/или Cl, включая, в частности, фторпиридинил, такой как 3-фтор-пиридин-2-ил, 4-фтор-пиридин-2-ил, 5-фтор-пиридин-2-ил, 6-фтор-пиридин-2-ил, 3-хлор-пиридин-2-ил, 4-хлор-пиридин-2-ил, 5-хлор-пиридин-2-ил, 6-хлор-пиридин-2-ил, 2-фтор-пиридин-3-ил, 4-фтор-пиридин-3-ил, 5-фтор-пиридин-3-ил, 6-фтор-пиридин-3-ил, 2-хлор-пиридин-3-ил, 4-хлор-пиридин-3-ил, 5-хлор-пиридин-3-ил, 6-хлор-пиридин-3-ил, 2-фтор-пиридин-4-ил, 3-фтор-пиридин-4-ил, 5-фтор-пиридин-4-ил, 6-фтор-пиридин-4-ил, 2-хлор-пиридин-4-ил, 3-хлор-пиридин-4-ил, 5-хлор-пиридин-4-ил, 6-хлор-пиридин-4-ил и т.д., дифторпиридинил, такой как 3,5-дифторпиридин-2-ил, фтор-хлор-пиридинил, такой как 3-хлор-5-фтор-пиридин-2-ил и т.д.

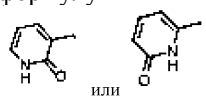
Примеры галоген- и алкил-замещенной гетероарильной группы предпочтительно включают описанный выше гетероарил, который замещен 1-3 атомами галогенов, такими как, предпочтительно, F и/или Cl, и 1-3 линейными или разветвленными, необязательно замещенными описанными выше алкильными остатками, такие как, в частности, 3-фтор-6-метилпиридин-2-ил, 3-хлор-5-трифторметилпиридин-2-ил.

Более предпочтительные примеры замещенных гетероарильных групп включают метоксипиридинил, такой как 3-, 4-, 5- или 6-метоксипиридин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-метоксипиридин-3-ил, 2-, 3-, 5- или 6-метоксипиридин-4-ил и т.д., гидроксипиридинил, такой как 3-, 4-, 5- или 6-гидроксипиридин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-гидроксипиридин-3-ил, 2-, 3-, 5- или 6-гидроксипиридин-4-ил и т.д., оксо-пиридинил, такой как 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил и т.д., аминопиридинил, такой как 6-диметиламинопиридин-3-ил, аминокарбонилпиридинил, такой как 6-аминокарбонилпиридин-3-ил, цианопиридинил, такой как 3-, 4-, 5- или 6-цианопиридин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-цианопиридин-3-ил, 2-, 3-, 5- или 6-цианопиридин-4-ил и т.д., а также 2-морфолин-4-ил-пиридин-4-ил.

В случае когда R^4 представляет собой 1-3, предпочтительно 1 или 2 одинаковых или разных замес-

тителей в бициклической гетероарильной группе Het-2 согласно любым указанным в настоящем тексте общим формулам, указанные заместители в гетероариле предпочтительно выбраны из атома галогена, такого как предпочтительно F и Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, определение которого приведено выше, такого как предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, галоген-замещенного алкила, такого как дифторметил или трифторметил, аминокарбонил-замещенного алкила, такого как аминокарбонилметил, карбоксил-замещенного алкила, такого как карбоксилметил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как предпочтительно метокси- и этокси-группа, и карбоксильной группы [-(C=O)-OH]. Наиболее предпочтительно, R^4 означает 1 или 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из F, Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, такого как метил и трифторметил, аминокарбонил-замещенного алкила, такого как аминокарбонилметил, карбоксил-замещенного алкила, такого как карбоксилметил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как метокси-группа, и карбоксильной группы [-(C=O)-OH].

В случае когда R^5 представляет собой 1-4, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1 или 2 одинаковых или разных заместителей в гетероарильной группе Cycl согласно любым указанным в настоящем тексте общим формулам, указанные заместители в гетероариле предпочтительно выбраны из атома галогена, такого как предпочтительно F и Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, определение которого приведено выше, такого как предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, галоген-замещенного алкила, такого как дифторметил или трифторметил, гидрокси-замещенного алкила, такого как гидроксиметил, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как предпочтительно метокси- и этокси-группа, оксо-группы (=O), гетероциклильной группы, определение которой приведено выше, такой как N-морфолинильная группа, аминокарбонильной группы, такой как NH_2-(C=O)-, необязательно замещенной амино-группы, такой как предпочтительно амино-группа (NH_2-) или моно- или ди-алкиламино-группа, такая как предпочтительно диметиламино-группа. Наиболее предпочтительно, R^5 означает 1 или 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из F, Cl, циано-группы, необязательно замещенного алкила, такого как метил, трифторметила и гидроксиметила, необязательно замещенной алкокси-группы, такой как метокси-группа, оксо-группы (=O), формирующей, например, оксо-замещенный гетероарил, имеющий общую формулу



,

гетероциклильной группы, такой как N-морфолинильная группа, аминокарбонильной группы, такой как H_2-(C=O)-, необязательно замещенной амино-группы, такой как ди-алкиламино-группа, такая как диметиламино-группа.

Необязательно замещенный ацил в данном случае и ниже по тексту включает формил (-CH(=O)), необязательно замещенный алифатический ацил (алканоил = алкил-CO, где необязательно замещенный алкил имеет указанное ранее для алкильной группы значение), необязательно замещенный ароматический ацил (ароил = арил-CO-, где необязательно замещенный арил имеет указанное ранее для арильной группы значение), необязательно замещенный гетероароматический ацил (гетероароил = гетероарил-CO-, где необязательно замещенный гетероарил имеет указанное ранее для гетероарильной группы значение), или гетероциклический ацил (гетероциклоил = гетероциклил-CO-, где необязательно замещенный гетероциклил имеет указанное ранее для гетероциклильной группы значение). Алифатический ацил = алканоил = алкил-CO- является предпочтительным.

Необязательно замещенная амино-группа по настоящему изобретению предпочтительно включает: амино-группу (-NH_2), необязательно замещенную моно- или диалкиламино-группу (алкил-NH-, (алкил)$_2$N-), где "алкил" имеет приведенное выше определение для необязательно замещенного алкила. Также включены необязательно замещенные моно- или диариламино-, моно- или дигетероариламино- и моно- или дигетероциклиламино радикалы или смешанные необязательно замещенные алкилариламино-, алкилгетероариламино- и алкилгетероциклиламино радикалы, где применимы указанные выше определения для необязательно замещенного алкила, арила, гетероарила и гетероциклила. Согласно настоящему изобретению, амино-группа включает также группу -NH-.

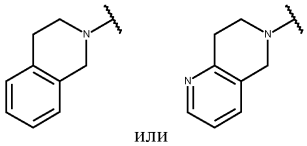
Необязательно замещенная амино-группа предпочтительно представляет собой необязательно замещенную моно- или диалкиламино-группу (алкил-NH-, (алкил)$_2$N-), в частности с 1-8, предпочтительно 1-6, более предпочтительно 1-3 атомами углерода, как указано выше. Наиболее предпочтительная необязательно замещенная амино-группа представляет собой моно- или диметиламино-группу и моно- или этиламино-группу. Наиболее предпочтительной является амино-группа (-NH_2) или (-NH-) и диметиламино-группа.

В контексте настоящего изобретения, необязательно замещенный алкандиил предпочтительно представляет собой двухвалентный линейный или разветвленный алкандиильный радикал, содержащий 1-7, предпочтительно 1-6, более предпочтительно 1-4 атомов углерода, который может необязательно иметь 1-3, предпочтительно 1 или 2 заместителя, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидрокси-группы, оксо-группы (формирующей карбонильную или ацильную группу) и амино-группы,

определение которых приведено выше. В качестве предпочтительных примеров можно указать: метилен, этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-2,3-диил, бутан-1,1-диил, бутан-2,2-диил, бутан-3,3-диил, пентан-1,5-диил и т.д. Особенно предпочтительным является метилен, этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-2,2-диил и бутан-2,2-диил. Наиболее предпочтительными являются метилен и этан-1,2-диил.

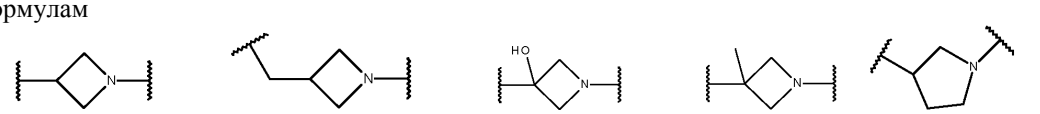
Предпочтительным замещенным алкандиильным радикалом является гидрокси-замещенный алкандиил, такой как гидроксил-замещенный этандиил, оксо-замещенный алкандиил, такой как оксо-замещенный метиленовый или этандиильный радикал, формирующий карбонильную или ацильную (ацетильную) группу, галоген-замещенная алкандиильная группа, такая как алкандиильная группа, замещенная одним или двумя галогеновыми атомами, выбранными из F и Cl, предпочтительно 2,2-дифторэтандиил, или алкандиильная группа, которая замещена оксо- и амино-группой, формируя аминокарбонильную группу, такую как предпочтительно группа [-(C=O)-NH-].

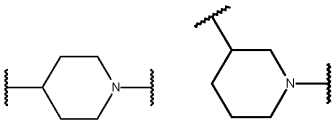
Согласно настоящему изобретению, заместители R^1 и R^2 или соответствующая группа -$[CQ]_n$-, где Q представляет собой C_1-C_4-алкил, могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать необязательно замещенный 3-6-членный цикл, который может необязательно содержать дополнительные гетероатомы. R^1 и R^2 (или группа -$[CQ]_n$-, где Q представляет собой C_1-C_4-алкил) могут предпочтительно вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формировать 5- или 6-членный цикл, который может содержать дополнительные гетероатомы, предпочтительно один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O. Наиболее предпочтительно, R^1 и R^2 (или группа -$[CQ]_n$-, где Q представляет собой C_1-C_4-алкил) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формирует 6-членный цикл, который не содержит дополнительных гетероатомов, формируя N-пиперидинильный цикл или 6-членный цикл, который содержит один дополнительный гетероатом O, формируя N-морфолинильный цикл. В частности, такой N-пиперидинильный цикл может быть замещен арилом или гетероарилом, определение которых приведено выше, предпочтительно фенилом или пиперидинилом, формируя бициклическую структуру согласно формулам



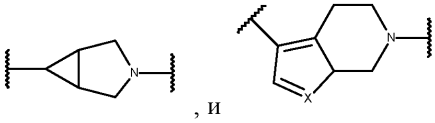
или

Согласно настоящему изобретению, возможно также, что A^1, когда он представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, определение которой приведено выше, и R^3, когда он представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определение которой приведено выше, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-6-членный алифатический моно- или бициклический цикл, который может быть замещен 1-3 заместителями, определение которых приведено выше, такими как например заместители, отвечающие приведенным ниже формулам

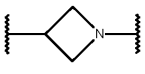




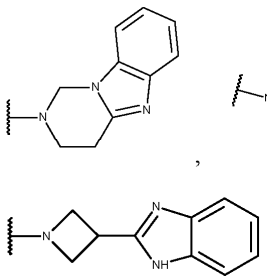
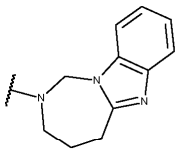
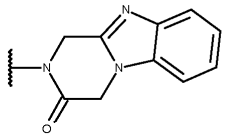
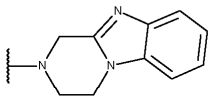
и



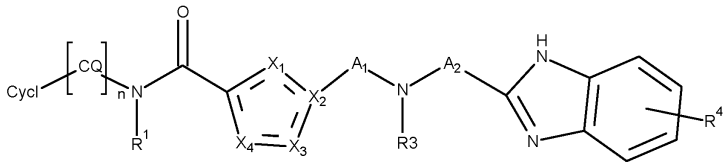
, и

(где X представляет собой N, O или S, предпочтительно S), где  является предпочтительным.

В контексте настоящего изобретения, возможно также, что R^3 и A^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный цикл, где опциональные заместители предпочтительно выбраны из гетероарила, определение которого приведено выше, и оксо-группы. Заместитель в гетероариле может также формировать конденсированный цикл с 4-7-членным циклом, образованным R^3 и A^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены. Примеры включают остатки, отвечающие приведенным ниже формулам:


, 
, 
, 
и

В другом аспекте, настоящее изобретение касается новых соединений, имеющих общую формулу (A-II)



(A-II)

где R^4 означает 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих представителей:

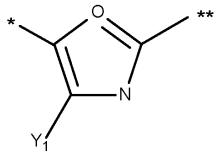
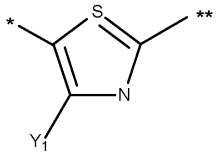
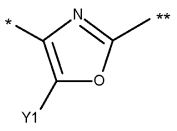
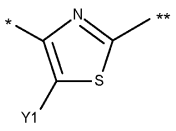
атом галогена,

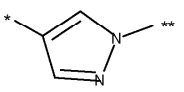
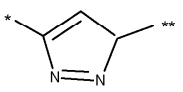
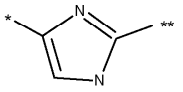
циано-группа, линейный или разветвленный C_1-C_3-алкил, несущий 0, 1, 2 или 3 атома галогена,

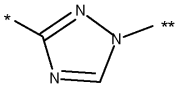
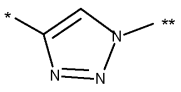
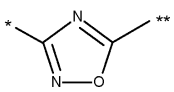
C_1-C_2-алкокси-группа и

карбоксильная группа;

X^1, X^2, X^3 и X^4 выбраны из C, N, S или O с образованием группы, выбранной из:


, 
, 
, 
,


, 
, 
,


, 
, 

и где X^1, X^3 и X^4, когда они представляют собой C или N, не замещены или несут дополнительный заместитель, выбранный их галогена, C_1-C_3-алкила, несущего 0, 1, 2 или 3 атома галогена; и где

Y^1 представляет собой

атом водорода,

галоген или

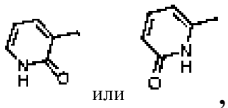
C_1-C_3-алкил, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена;

R^1 выбран из группы, состоящей из

атома водорода и

линейного или разветвленного C_1-C_3-алкила;

Cycl выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из S, O и N, где возможные заместители выбраны из атома галогена, циано, незамещенного C_1-C_3-алкила или C_1-C_3-алкила, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена или гидрокси группы, C_1-C_3-алкокси, оксо-группы (=O), образуя оксо-замещенный гетероарил формулы


или
,

группы N-морфолинила, группы аминокарбонила NH_2-(C=O)-, или диметиламино группы;

Q представляет собой атом водорода или

C_1-C_4-алкил, который может образовывать сопряженный 5- или 6-членный цикл с Cycl;

n равен 0 или целому числу от 1 до 2;

A^1 представляет собой незамещенный линейный C_1-C_4-алкандиил;

A^2 представляет собой линейный или разветвленный незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкандиил, где возможные заместители выбраны из 1 или 2 галогенов, и оксо-группы или прямую связь;

R^3 представляет собой атом водорода или незамещенный или замещенный линейный C_1-C_3-алкил, где возможные заместители выбраны из группы бензимидазолила, группы циклопропила и амино группы NH_2; или

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное или замещенное 4-6-членное моно- или бициклическое кольцо, где возможные заместители выбраны из метила, этила и гидроксильной группы; или

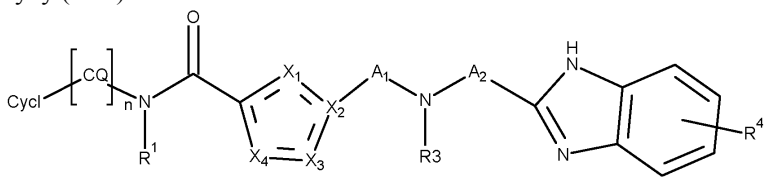
R^3 и A^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный 4-членный цикл, где возможные заместители выбраны из гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из S, O и N, и оксо-группы;

или его фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные варианты осуществления

Вариант осуществления A-2.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-II)



(A-II)

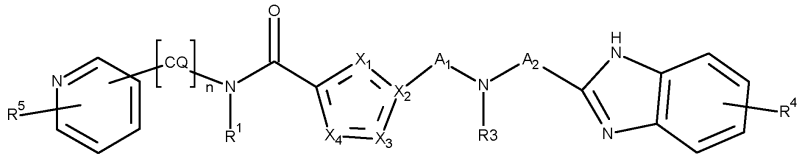
где Cycl, Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, R^4 и n имеют значения, указанные выше для формулы (A-I); или их фармацевтически приемлемых солей.

Вариант осуществления A-3.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-I) и (A-II), описание которых приведено выше, где Cycl представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, определение которого приведено выше. Гетероарил может быть замещен 1-4, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1 или 2 заместителями R^5, определение которого приведено выше и ниже в контексте соединений, имеющих общие формулы (A-IIIa) (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc) и (A-IVd).

Вариант осуществления A-3b.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-I) и (A-II), описание которых приведено выше, где Cycl представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, который выбран из замещенного или незамещенного пиридинила, с формированием соединений, имеющих формулу (A-IIIb)



(A-IIIb)

где Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 и n имеют значения, указанные выше для формулы (A-I) или (A-II), и где R^5 означает 1-4, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1 или 2 необязательных заместителей, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей:

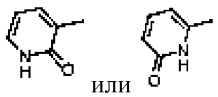
атом галогена, предпочтительно F и Cl,

необязательно замещенный алкил, предпочтительно метил, трифторметил, гидроксиметил,

гидрокси-группа,

алкокси-группа, предпочтительно метокси-группа,

оксо-группа (=O), формирующая замещенную пиридинильную группу, имеющую общую формулу



или

амино-группа, такая как $-NH_2$, моно- или диалкиламино-группа, предпочтительно диалкиламино-группа,

аминокарбонильная группа, предпочтительно NH_2-(C=O)-,

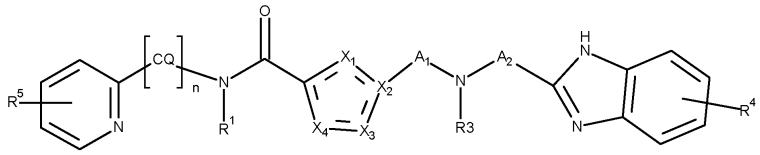
циано-группа и

гетероциклильная группа, предпочтительно морфолинильная группа,

или их фармацевтически приемлемых солей.

Вариант осуществления A-4b.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-IVb)



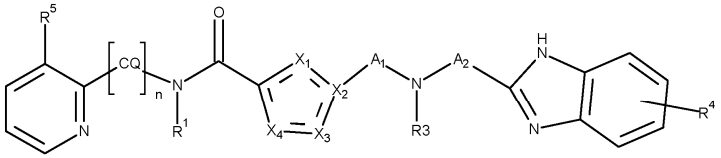
(A-IVb)

где Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 и n имеют значения, указанные выше для формулы (A-I), (A-II) или (A-IIIb), и где R^5 имеет значение, указанное выше для формулы (A-IIIb) соответственно; или их фармацевтически приемлемых солей.

Особенно предпочтительно, в любых соединениях, имеющих общие формулы (A-IIIb) или (A-IVb), R^5 означает 1-3, более предпочтительно 1 или 2 заместителя, еще более предпочтительно 1 заместитель, которые могут независимо иметь указанные выше значения.

Вариант осуществления A-4d.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулы (A-IIIb) или (A-IVb), где R^5 означает 1 заместитель, формируя соединения, имеющие формулу (A-IVd)



(A-IVd)

где Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 и n имеют значения, указанные выше для формулы (A-I), (A-II), (A-IIIb) и (A-IVb), и где R^5 имеет значение, указанное выше для формулы (A-IIIb) и (A-IVb) соответственно; или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительно, в любом из перечисленных выше вариантов осуществления один или больше заместителей R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей:

атом галогена, предпочтительно F и Cl,

необязательно замещенный алкил, предпочтительно метил, трифторметил, гидроксиметил,

гидрокси-группа и

алкокси-группа, предпочтительно метокси-группа.

Более предпочтительно, в любом из перечисленных выше вариантов осуществления один или больше заместителей R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей:

атом галогена, предпочтительно F и Cl, и

необязательно замещенный алкил, предпочтительно метил, трифторметил, гидроксиметил.

Еще более предпочтительно, в любом из перечисленных выше вариантов осуществления один или больше заместителей R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей: атом галогена, предпочтительно F и Cl, наиболее предпочтительным является F.

Вариант осуществления A-5.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-I) и (A-II), описание которых приведено выше, где Cycl представляет собой замещенный арил, определение которого приведено выше, который замещен 1-3, предпочтительно 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих представителей:

гидрокси-группа,

атом галогена, предпочтительно F и Cl, предпочтительно F,

циано-группа,

необязательно замещенный алкил,

необязательно замещенная амино-группа, такая как ($-NH_2$) или моно- или диалкиламино-группа, предпочтительно диметиламино-группа,

необязательно замещенный ацил,

необязательно замещенная алкокси-группа, предпочтительно метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа,

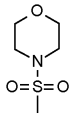
необязательно замещенная арилокси-группа,

необязательно замещенная гетероциклилокси-группа,

необязательно замещенный арил и

необязательно замещенный гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный пирролинил, морфолинил и пиперазинил,

необязательно замещенная сульфонильная группа, такая как предпочтительно гетероциклил-замещенный сульфонил, предпочтительно имеющий общую формулу

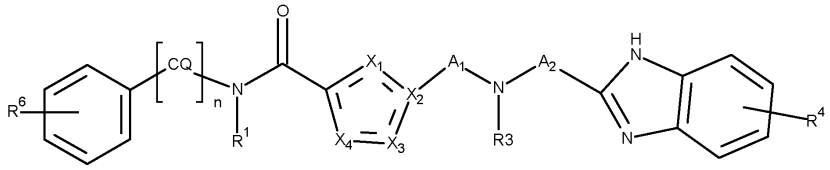


такими как предпочтительно 1-3, предпочтительно 1 или 2 заместителя R^6, определение которого приведено выше и ниже в контексте соединений, имеющих общую формулу (A-Vb);

или их фармацевтически приемлемых солей.

Вариант осуществления A-5b.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений, имеющих формулу (A-I) и (A-II), описание которых приведено выше, где Cycl представляет собой замещенный арил, выбранный из замещенного фенила, формируя соединения, имеющие формулу (A-Vb):



(A-Vb)

где Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 и n имеют значения, указанные выше для формулы (A-I) и (A-II), и где R^6 имеет указанное выше значение, и в частности означает 1-3, предпочтительно 1 или 2 заместителя, более предпочтительно 1 заместитель, выбранный из группы, состоящей из следующих представителей:

гидрокси-группа,

атом галогена, предпочтительно F и Cl, предпочтительно F,

циано-группа,

необязательно замещенный алкил,

необязательно замещенная амино-группа, такая как ($-NH_2$) или моно- или диалкиламино-группа, предпочтительно диметиламино-группа,

необязательно замещенный ацил,

необязательно замещенная алкокси-группа, предпочтительно метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа,

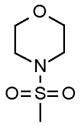
необязательно замещенная арилокси-группа,

необязательно замещенная гетероциклилокси-группа,

необязательно замещенный арил и

необязательно замещенный гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный пирролинил, морфолинил и пиперазинил,

необязательно замещенная сульфонильная группа, такая как предпочтительно гетероциклил-замещенный сульфонил, предпочтительно имеющий общую формулу



или их фармацевтически приемлемых солей.

Более предпочтительно R^6 означает 1 или 2 заместителя, предпочтительно R^6 означает 1 заместитель, выбранный из группы, состоящей из следующих представителей:

гидрокси-группа,

атом галогена, предпочтительно F и Cl, предпочтительно F,

циано-группа,

необязательно замещенный алкил,

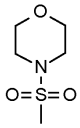
необязательно замещенная амино-группа, такая как ($-NH_2$) или моно- или диалкиламино-группа, предпочтительно диметиламино-группа,

необязательно замещенная алкокси-группа, предпочтительно метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа,

необязательно замещенный гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный пирролинил, морфолинил и пиперазинил, и

необязательно замещенная сульфонильная группа, такая как предпочтительно гетероциклил-

замещенный сульфонил, предпочтительно имеющий общую формулу



Еще более предпочтительно R^6 означает 1 заместитель, выбранный из группы, состоящей из следующих представителей:

атом галогена, предпочтительно F и Cl, предпочтительно F,

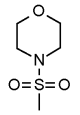
циано-группа,

необязательно замещенная амино-группа, такая как ($-NH_2$) или моно- или диалкиламино-группа, предпочтительно диметиламино-группа,

необязательно замещенная алкокси-группа, предпочтительно метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа,

необязательно замещенный гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный пирролинил, морфолинил и пиперазинил, и

необязательно замещенная сульфонильная группа, такая как предпочтительно гетероциклил-замещенный сульфонил, предпочтительно имеющий общую формулу



Еще более особенно предпочтительно, в соединениях, имеющих формулу (A-I) и соответствующих вариантам осуществления A-2, A-3, A-3b, A-4b, A-4d, A-5 и A-5b, по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую алкильную группу, замещенную циклической группой "Cycl", включая группу-$[CQ]_n$-, где Q = H или C_1-C_4-алкил, и результирующий алкильный остаток представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную алкандиильную группу, определение которого приведено выше, которая предпочтительно выбрана из следующих:

метилен,

этан-1,2-диил,

этан-1,1-диил,

пропан-1,3-диил,

пропан-1,1-диил,

пропан-1,2-диил и

пропан-2,2-диил; или

(в частности, когда Q представляет собой C_1-C_4-алкил) необязательно замещенную циклоалкильную группу, определение которого приведено выше, которая предпочтительно выбрана из

циклопропана и

циклогексана;

которая в более предпочтительном варианте осуществления может предпочтительно формировать конденсированный бициклический цикл с Cycl, представляющим собой 6-членный гетероарил, определение которого приведено выше. Более предпочтительным является необязательно замещенный алкандиильный остаток, определение которого приведено выше. Еще более предпочтительно, такой необязательно замещенный алкандиильный остаток выбран из группы, состоящей из метилена, этан-1,2-диила, этан-1,1-диила и пропан-2,2-диила; более предпочтительно метилена или этан-1,2-диила; наиболее предпочтительным является метилен.

Особенно предпочтительно, в соединениях по настоящему изобретению, таких как, в частности, соединения, отвечающие формулам (A-I) и (A-II), и в описанных выше вариантах осуществления A-2, A-3, A-3b, A-4b, A-4d, A-5 и A-5b, каждый A^1 и A^2 представляют собой необязательно замещенный алкандиил, определение которого приведено выше, и они одинаковые или разные и независимо выбраны из необязательно замещенного метилена и этан-1,2-диила, или A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-6-членное моно- или бициклическое кольцо, предпочтительно 4- или 6-членное моно- или бициклическое кольцо, более предпочтительно 4-членное кольцо, определение которого приведено выше.

Более предпочтительно

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой метилен,

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил,

A^1 представляет собой метилен, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил,

A^1 представляет собой этан-1,2-диил, и A^2 представляет собой метилен,

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-6-членное алифатическое моно- или бициклическое кольцо, предпочтительно 4-членное кольцо, и A^2 представляет собой метилен, или

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное

4-6-членное алифатическое моно- или бициклическое кольцо, предпочтительно 4-членное кольцо, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил; более предпочтительно

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил,

A^1 представляет собой этан-1,2-диил, и A^2 представляет собой метилен или

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил; еще более предпочтительно

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил, или

A^1 представляет собой этан-1,2-диил, и A^2 представляет собой метилен.

В более предпочтительном варианте соединений по настоящему изобретению, отдельные заместители имеют следующие значения в каждом случае.

1. a) X^1 представляет собой O, X^3 представляет собой N, и X^2 и X^4 представляет собой C, и/или

b) X^1 представляет собой N, X^3 представляет собой O, и X^2 и X^4 представляют собой C, и/или

c) X^1 представляет собой N, X^3 представляет собой S, и X^2 и X^4 представляет собой C, и/или

d) X^2 и X^4 представляют собой N, и один из X^1 и X^3 представляет собой N, а оставшийся представляет собой C, и/или

e) X^1 и X^4 представляют собой N, X^2 представляет собой C, и X^3 представляет собой O;

особенно предпочтительным является гетероциклический 5-членный цикл, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, триазола, оксадиазолила, а также

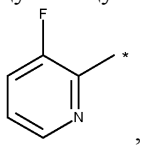
изооксазолил и изотиазолил.

2. Y^1 представляет собой атом водорода, необязательно замещенный алкил, определение которого приведено выше, предпочтительно C_1, C_2 или C_3-алкил, определение которого приведено выше, более предпочтительно метил.

3. n равно 1.

4. Q представляет собой H.

5. Cycl представляет собой группу, имеющую общую формулу



,

где * указывает место присоединения.

6. Один из R^1 и R^2 обозначен как R^1* и представляет собой атом водорода, и один из R^1 или R^2 обозначен как R^2* и выбран из атома водорода и необязательно замещенного алкила, определение которого приведено выше, предпочтительно арил-замещенного алкила и гетероарил-замещенного алкила, где арильный и гетероарильный заместитель каждый может нести от 1 до 3 заместителей, значение которых приведено выше. Особенно предпочтительным является случай, когда по меньшей мере один из R^1 или R^2, который обозначен как R^2*, представляет собой необязательно замещенный арил-метил или необязательно замещенный гетероарил-метил, наиболее предпочтительным является необязательно замещенный гетероарил-метил и замещенный фенил.

7. A^1 и A^2 представляют собой необязательно замещенный алкандиил, и они одинаковые или разные и независимо выбраны из следующих вариантов:

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой метилен,

A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил,

A^1 представляет собой метилен, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил,

A^1 представляет собой этан-1,2-диил, и A^2 представляет собой метилен,

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, и A^2 представляет собой метилен, или

A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил.

Особенно предпочтительным является случай, когда A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил, или когда A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил.

8. R^3 представляет собой атом водорода или необязательно замещенный алкил, определение которого приведено выше, или A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, предпочтительно атом водорода.

9. Ar может представлять собой Het-1, определение которого приведено выше, и предпочтительно представляет собой необязательно замещенный моно- или бициклический гетероарил, определение которого приведено выше, предпочтительно необязательно замещенный бензимидазолил, определение которого приведено выше.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^1 и R^2 разные, при этом один из них представляет собой атом водорода, а другой представляет собой необязательно замещенный алкил. Более

предпочтительно, один из R^1 и R^2 представляет собой атом водорода, а другой представляет собой алкильный остаток, который замещен

необязательно замещенной арильной группой, определение которой приведено выше, предпочтительно необязательно замещенной фенильной группой, определение которой приведено выше, или

необязательно замещенной гетероарильной группой, определение которой приведено выше, предпочтительно

необязательно замещенной пиридинильной группой,

необязательно замещенной пиридазинильной группой,

необязательно замещенной пиримидинильной группой,

необязательно замещенной пиразолильной группой,

необязательно замещенной имидазолильной группой.

Еще более предпочтительно, один из R^1 и R^2 представляет собой атом водорода, а другой представляет собой алкильный остаток, который замещен

необязательно замещенной фенильной группой,

необязательно замещенной пиридинильной группой,

необязательно замещенной пиридазинильной группой,

необязательно замещенной пиримидинильной группой,

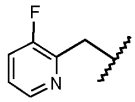
Еще более предпочтительно, один из R^1 и R^2 представляет собой атом водорода, а другой представляет собой алкильный остаток, который замещен

необязательно замещенной фенильной группой, предпочтительно замещенной фенильной группой, определение которой приведено выше, или

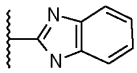
необязательно замещенной пиридинильной группой,

где необязательно замещенная пиридинильная группа в качестве заместителя для алкильного остатка в одном из R^1 и R^2 является наиболее предпочтительной.

Более предпочтительно, выбрана галоген-замещенная пиридинильная группа, такая как, в частности, пиридинильная группа, замещенная одним фторным заместителем, такая как, в частности, группа, имеющая формулу

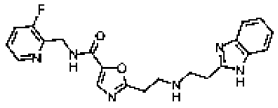
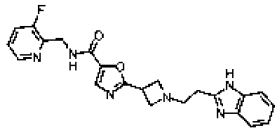
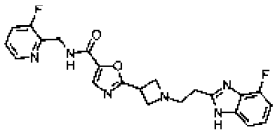
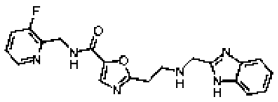
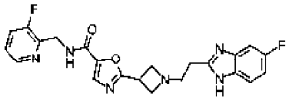
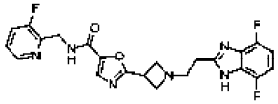
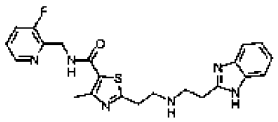
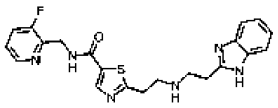


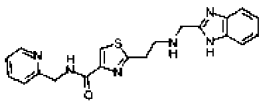
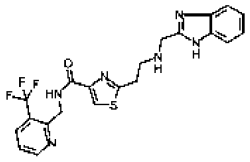
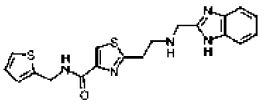
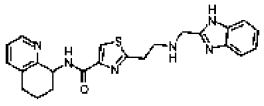
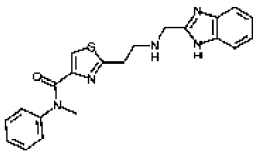
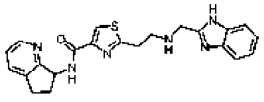
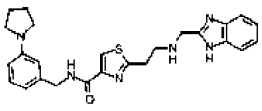
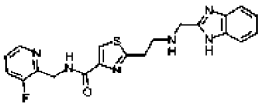
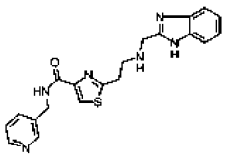
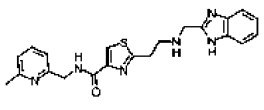
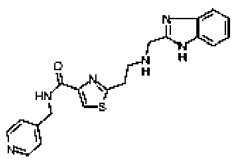
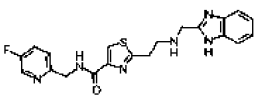
Еще более предпочтительно, когда в описанных вариантах осуществления Ar представляет собой бициклический гетероарил, такой как, в частности, бензимидазол, в частности бензимидазол-2-ил, имеющий формулу

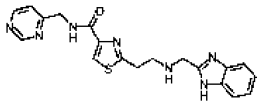
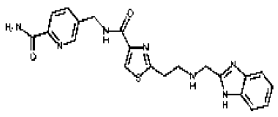
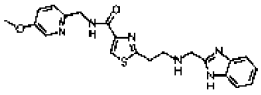
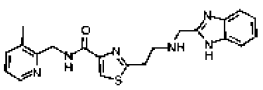
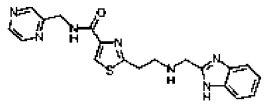
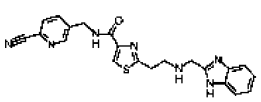
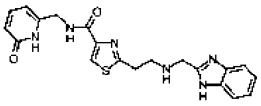
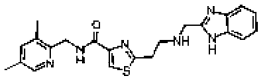
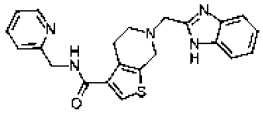
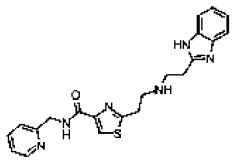
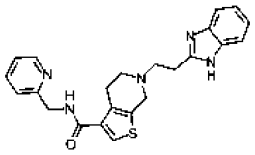
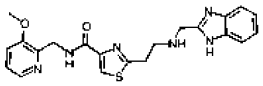


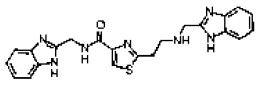
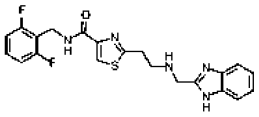
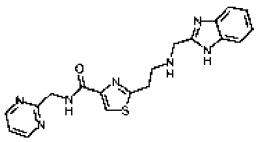
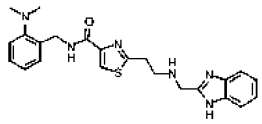
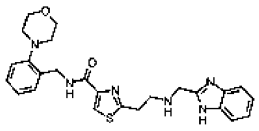
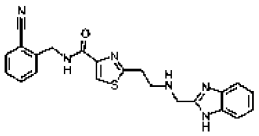
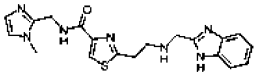
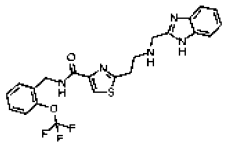
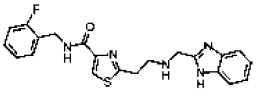
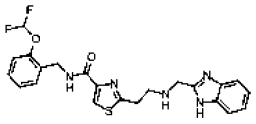
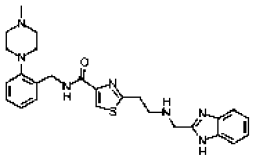
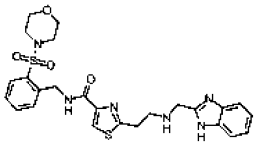
Более предпочтительно A^1 и A^2 каждый представляют собой необязательно замещенный алкандиил, определение которого приведено выше, такой как, очень предпочтительно, когда A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой метилен, или A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил, или A^1 представляет собой метилен, а A^2 представляет собой этан-1,2-диил, или A^1 представляет собой этан-1,2-диил, а A^2 представляет собой метилен, более предпочтительно когда A^1 и A^2 одинаковые и представляют собой этан-1,2-диил, или когда A^1 представляет собой этан-1,2-диил, а A^2 представляет собой метилен, или когда A^1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-членный моноциклический цикл, и A^2 представляет собой этан-1,2-диил.

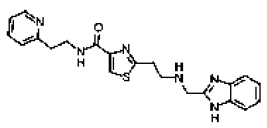
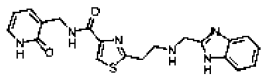
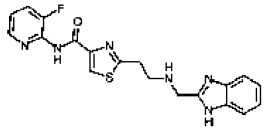
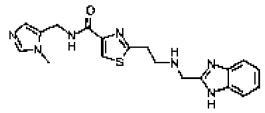
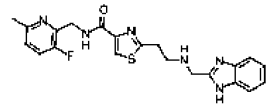
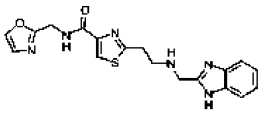
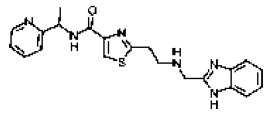
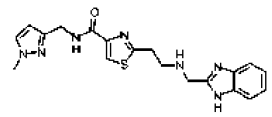
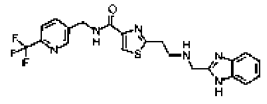
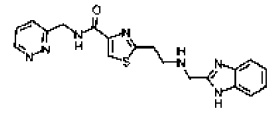
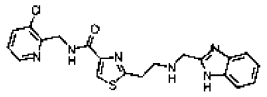
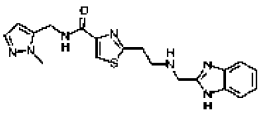
Особенно предпочтительно соединения согласно настоящему изобретению выбраны из соединений:

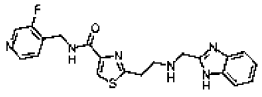
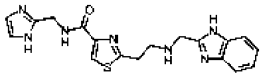
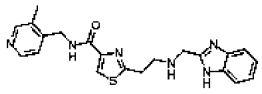
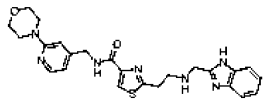
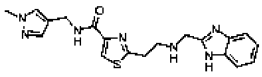
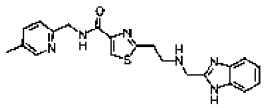
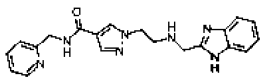
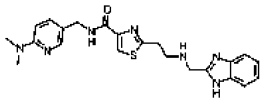
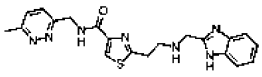
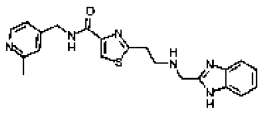
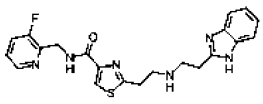
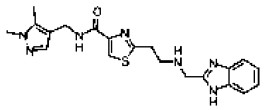
Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

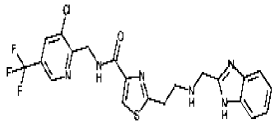
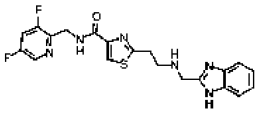
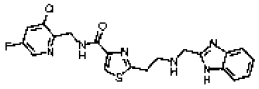
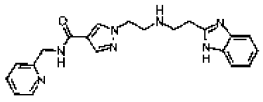
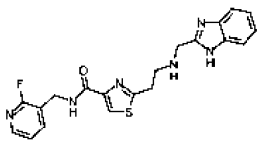
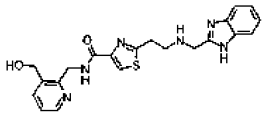
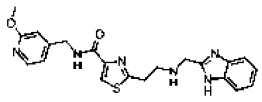
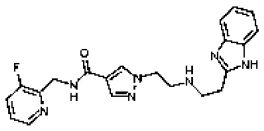
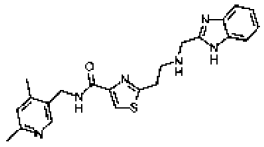
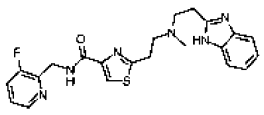
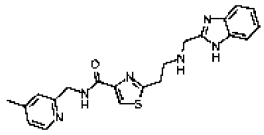
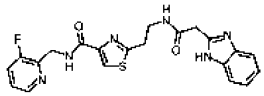
12		37	
16		38	
19		39	
21		40	
35		42	
36		43	

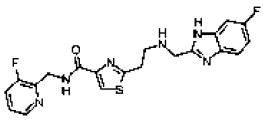
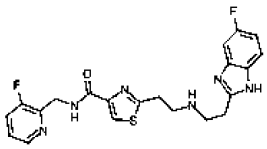
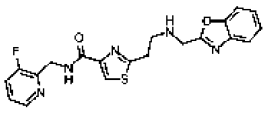
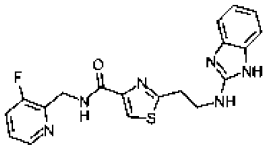
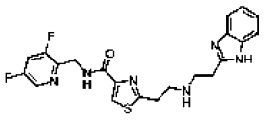
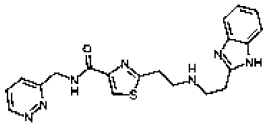
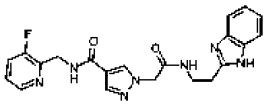
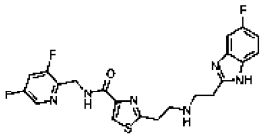
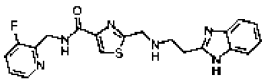
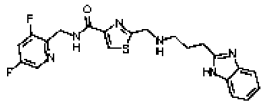
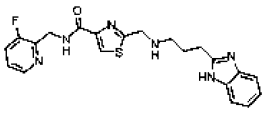
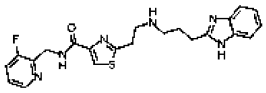
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	

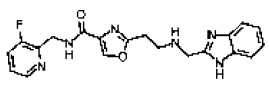
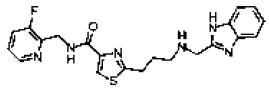
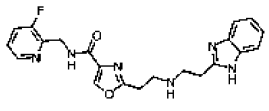
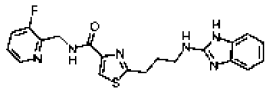
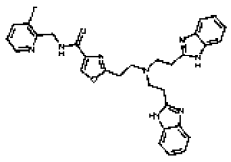
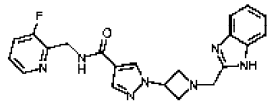
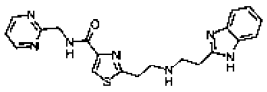
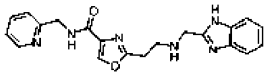
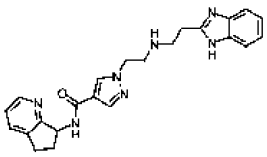
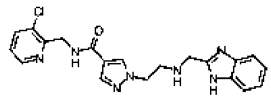
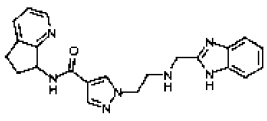
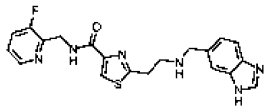
60		69	
61		70	
63		71	
64		72	
65		74	
68		75	

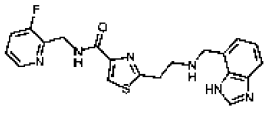
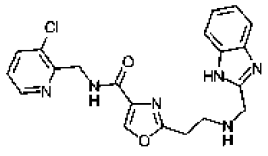
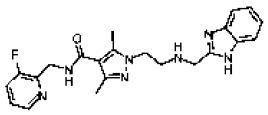
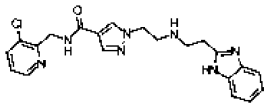
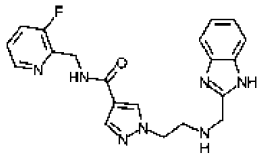
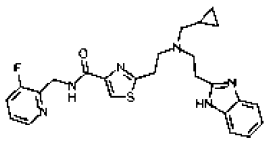
76		83	
77		84	
79		85	
80		86	
81		87	
82		88	

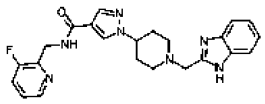
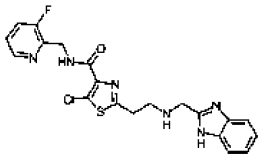
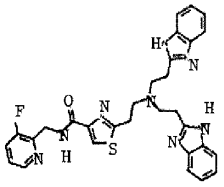
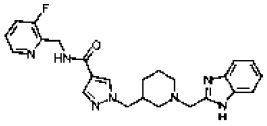
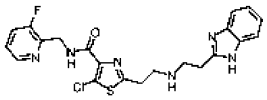
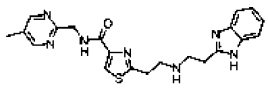
89		95	
90		96	
91		97	
92		98	
93		99	
94		100	

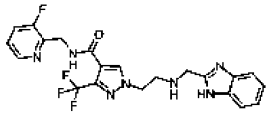
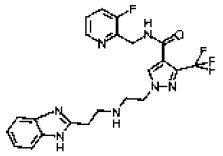
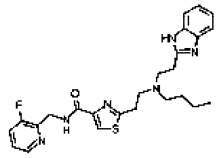
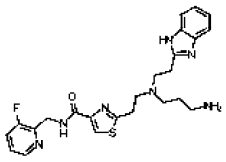
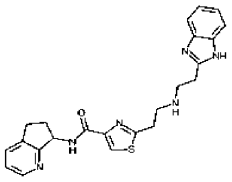
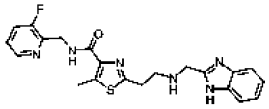
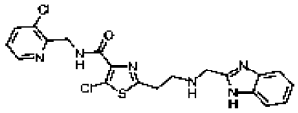
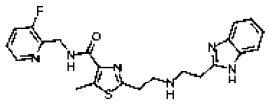
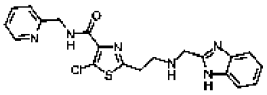
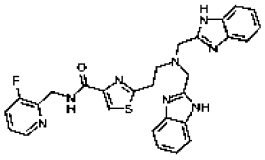
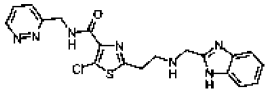
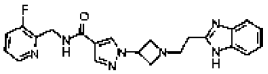
101		108	
102		109	
103		110	
104		111	
105		112	
106		113	

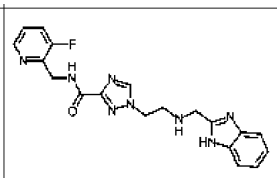
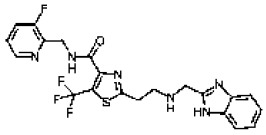
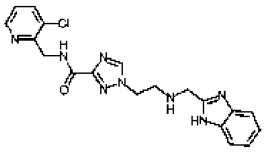
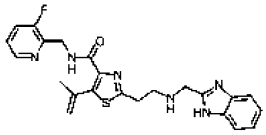
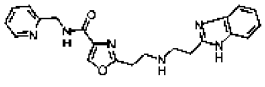
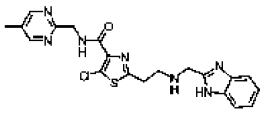
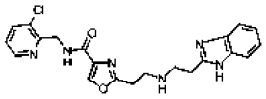
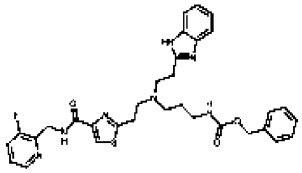
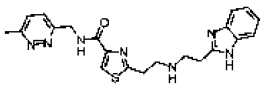
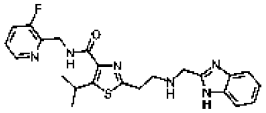
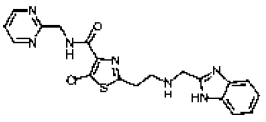
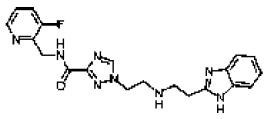
114		120	
115		121	
116		122	
117		123	
118		124	
119		125	

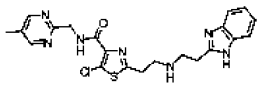
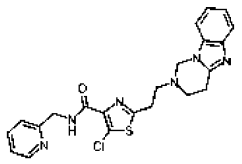
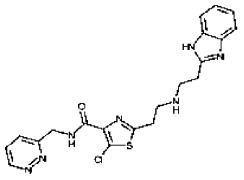
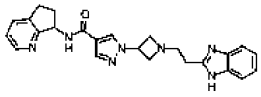
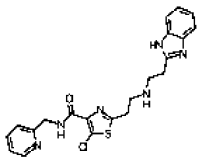
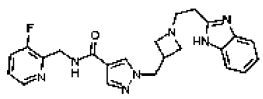
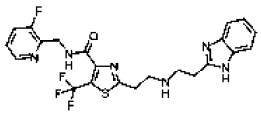
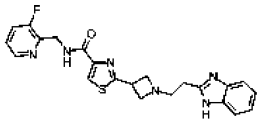
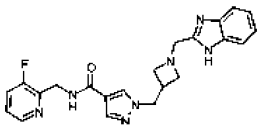
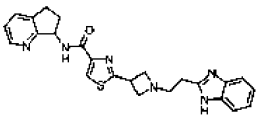
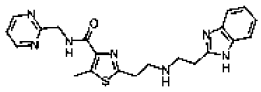
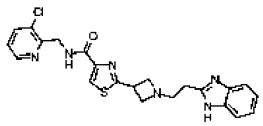
126		134	
127		135	
128		136	
129		137	
131		138	
132		139	

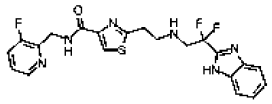
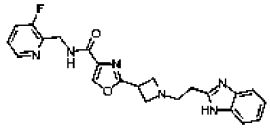
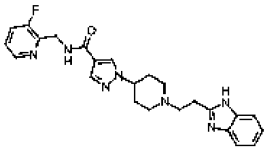
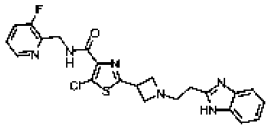
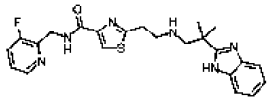
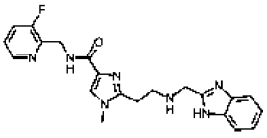
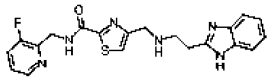
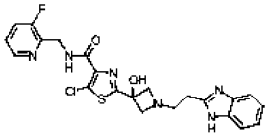
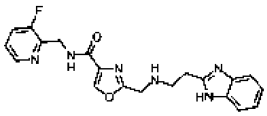
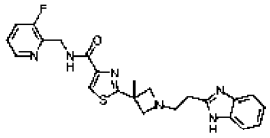
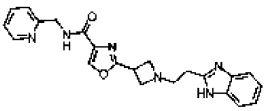
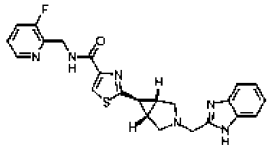
140	
141	
142	
144	
145	
148	

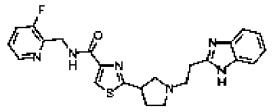
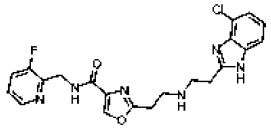
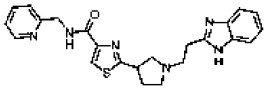
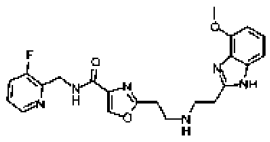
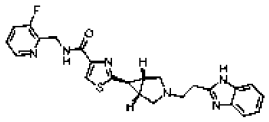
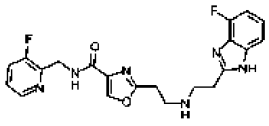
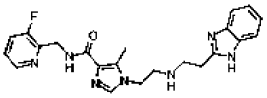
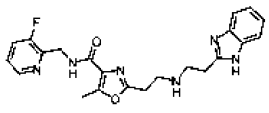
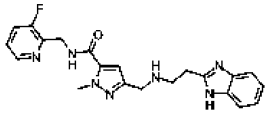
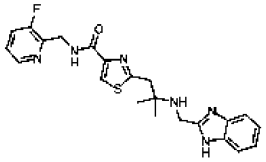
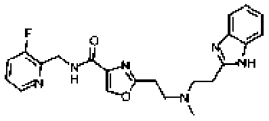
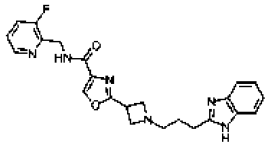
150	
151	
152	
153	
154	
155	

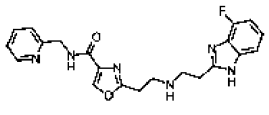
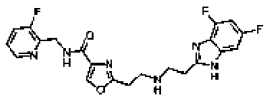
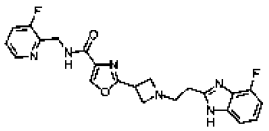
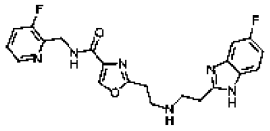
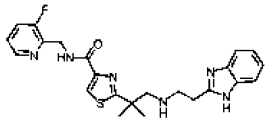
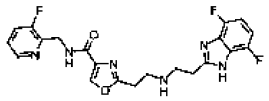
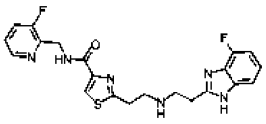
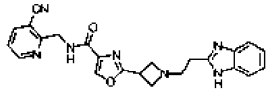
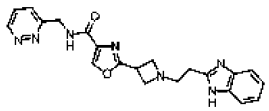
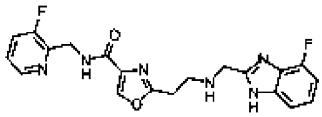
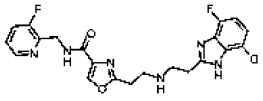
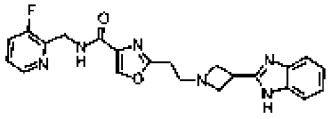
156		162	
157		163	
158		164	
159		165	
160		166	
161		167	

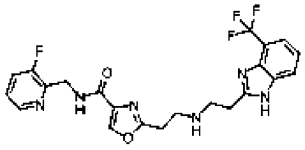
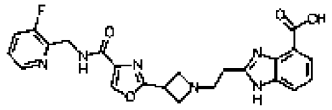
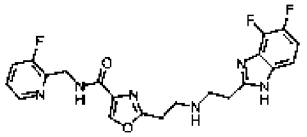
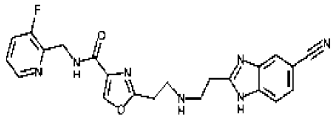
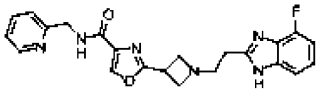
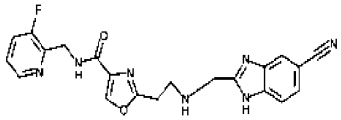
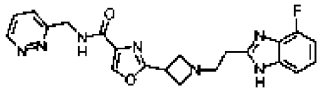
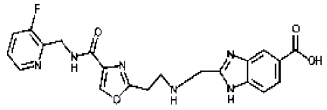
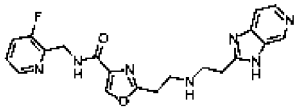
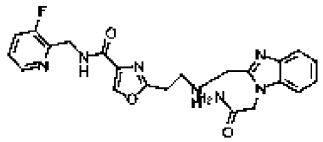
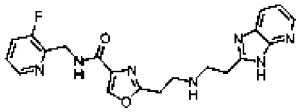
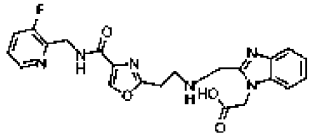
169		176	
170		177	
171		178	
173		179	
174		180	
175		181	

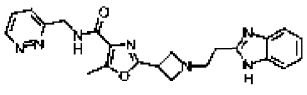
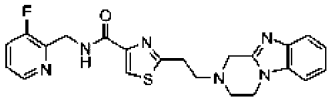
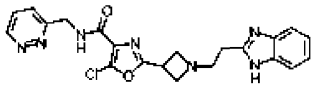
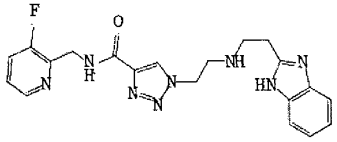
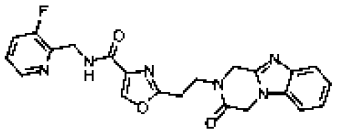
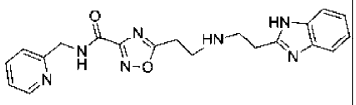
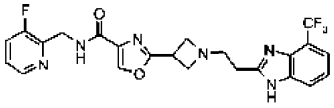
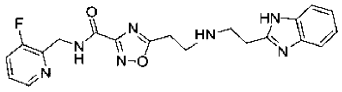
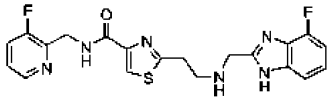
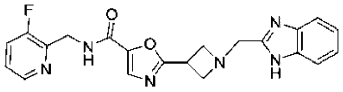
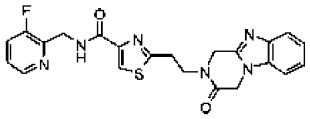
182		189	
183		191	
184		192	
186		193	
187		194	
188		195	

196		208	
198		209	
199		210	
205		211	
206		212	
207		213	

214		226	
215		227	
218		228	
219		230	
220		231	
223		233	

236		249	
239		250	
242		251	
243		252	
244		253	
247		255	

256		264	
257		265	
258		266	
261		267	
262		268	
263		269	

270		276	
271		277	
272		278	
273		279	
274		280	
275			

или их фармацевтически приемлемых солей.

Более предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (A-II), где Cycl представляет собой необязательно замещенный, необязательно конденсированный гетероарил, такие как примеры № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 и 280.

Более предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (A-II), где Cycl представляет собой необязательно замещенный, необязательно конденсированный 6-членный гетероарил, такие как примеры № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186,187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 и 280.

Более предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (A-II), где Cycl представляет собой необязательно замещенную, необязательно конденсированную пиридинильную группу, такие как

примеры № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 и 280.

Кроме того, являются предпочтительными соединения, где R^1/R^2 представляет собой фторзамещенную пиридинильную группу, такие как примеры № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 40, 94, 112, 113, 114, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 169, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 193, 196, 199, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 218, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279 и 280.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают, например, соли с подходящими анионами, такими как карбоксилаты, сульфонаты, сульфаты, хлориды, бромиды, иодиды, фосфаты, тартраты, метансульфонаты, гидроксиэтансульфонаты, глицинаты, малеаты, пропионаты, фумараты, толуолсульфонаты, бензолсульфонаты, трифторацетаты, нафталиндисульфонаты-1,5, салицилаты, бензоаты, лактаты, соли яблочной кислоты, соли 3-гидрокси-2-нафтоевой кислоты-2, цитраты и ацетаты.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению также включают, например, соли с подходящими фармацевтически приемлемыми основаниями, такие как, например, соли с гидроксидами щелочных или щелочно-земельных металлов, такими как NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$ и т.д., аминными соединениями, такими как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, метилглюкамин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, N-метилпиперидин, 2-амино-2-метил-пропанол-(1), 2-амино-2-метил-пропандиол-(1,3), 2-амино-2-гидроксил-метил-пропандиол-(1,3) (TRIS) и т.д.

В зависимости от своих структур, соединения по настоящему изобретению могут существовать в стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры) в присутствии асимметричных атомов углерода. Настоящее изобретение включает применение энантиомеров или диастереомеров, а также их смесей. Энантиомерно-чистые формы можно получить стандартными способами оптического расщепления, такими как дробная кристаллизация диастереомеров, полученных реакцией с оптически чистыми соединениями. Поскольку соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает применение всех таутомерных форм.

Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой смеси различных возможных изомерных форм, в частности стереоизомеров, таких как, например, E- и Z-, син- и анти-, а также оптические изомеры. Настоящее изобретение охватывает E-изомеры, а также Z-изомеры, а также оптические изомеры и любые смеси перечисленных изомеров.

Новые соединения по настоящему изобретению могут иметь аморфную, кристаллическую или частично кристаллическую форму, или они могут существовать в виде гидратов.

Было неожиданно обнаружено, что новые соединения, имеющие формулу (A-I), и описанные выше другие варианты осуществления работают в качестве ингибиторов ферропортина, и поэтому могут применяться в качестве лекарственного средства, например, в частности, в качестве ингибиторов ферропортина.

Как уже разъяснено выше, ферропортин представляет собой переносящий железо белок, ответственный за поглощение высвобожденного железа через кишечник и его перенос в кровеносную систему, обеспечивая поступление железа в соответствующие органы и ткани. Инактивация или подавление ферропортина делает невозможным экспорт железа, тем самым уменьшая всасывание железа в кишечнике. В контексте настоящего изобретения, подавление ферропортина включает подавление транспорта железа из клеток в кровеносную систему и подавление всасывания железа в кишечнике. Подавление транспорта железа и/или возврата железа может достигаться по различным механизмам, включая, например, подавление железотранспортной активности ферропортина и соответствующее подавление возврата железа, запуск интернализации, разложения и/или снижения уровня ферропортина, введение агонистов гепсидина, т.е. соединений, конкурирующих с гепсидином или подавляющих связывание гепсидина с ферропортином.

Ингибирование ферропортина можно оценить, измеряя ингибирование осуществляемого ферропортином транспорта железа в анализе вызванного железом ответа (BLAzer-тест), подробнее описанного ниже в примерах. Кроме того, ингибирование ферропортина можно оценить, измеряя интернализацию и/или разложение ферропортина в ходе анализа интернализации и разложения ферропортина (Ferroportin Internalization and Degradation Assay (FACS)), или анализа убиквитинирования и разложения ферропортина (Ferroportin Ubiquitination and Degradation), каждый из которых подробнее описан ниже в примерах.

Кроме того, ингибирование ферропортина можно оценить, измеряя активность в качестве агониста гепсидина, например оценивая способность связываться с гепсидином в тесте интернализации гепсидина (Hepcidin Internalization Assay (J774)), подробнее описанного ниже в примерах. Кроме того, ингибирование ферропортина можно определить, подтвердив ингибирование связывания гепсидина с ферропортином, например в биофизическом тесте связывания ферропортина с гепсидином (Biophysical Ferroportin-Hepcidin Binding Assay (Hep Bind FP)), подробнее описанном ниже в примерах. Кроме того, ингибирование ферропортина можно оценить, измеряя активность соединения в плане его способности блокировать экспорт железа с ферропортином, например в тесте на подавление выведения железа, подробнее описанном ниже в примерах.

Таким образом, ингибирование ферропортина по настоящему изобретению можно, в частности, определить по проявлению ферропортин-ингибирующей активности по меньшей мере в одном из перечисленных выше тестов, а именно:

Ингибирование осуществляемого ферропортином транспорта железа в анализе вызванного железом ответа (BLAzer-тест): значение IC_{50} [мкМ] не больше 100 (≤ 100), предпочтительно не больше 50 (≤ 50), более предпочтительно ниже 50 (< 50).

Анализ интернализации и разложения ферропортина (FACS): значение EC_{50} [мкМ] не больше 100 (≤ 100), предпочтительно не больше 50 (≤ 50), более предпочтительно ниже 50 (< 50).

Анализ убиквитинирования и разложения ферропортина: визуально оцениваемый эффект в вестерн-блоттинге "+ сравнимый с гепсидином", "+/- промежуточный эффект" и "+/+/- более сильный промежуточный эффект", предпочтительным является эффект "+" или "+/+/-", наиболее предпочтительным является эффект "+".

Тест интернализации гепсидина (J774): значение IC_{50} не больше 100 (≤ 100), предпочтительно не больше 50 (≤ 50), более предпочтительно ниже 50 (< 50).

Биофизический тест связывания ферропортина с гепсидином: значение IC_{50} не больше 100 (≤ 100), предпочтительно не больше 50 (≤ 50), более предпочтительно ниже 50 (< 50).

Подавление выведения железа: значение IC_{50} не больше 100 (≤ 100), предпочтительно не больше 50 (≤ 50), более предпочтительно ниже 50 (< 50).

Ингибирование ферропортина можно также определять в моделях in vivo, как подробнее описано ниже в примерах. Подходящие in vivo модели могут включать, например, исследование гипоферремии у интактных мышей посредством измерения снижения уровня железа в крови; исследование предотвращения всасывания железа у анемичных крыс посредством измерения ингибирования железа в крови; исследование коррекции гипоферремии у бета2-микроглобулин-дефицитных мышей посредством измерения снижения уровня железа в крови; исследование предотвращения перенасыщения железом у бета2-микроглобулин-дефицитных мышей посредством измерения общего содержания железа в селезенке или печени; исследование улучшений при анемии, неэффективном эритропоэзе и перенасыщении железом в мышиной модели средней β-талассемии.

Активность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов ферропортина можно, в частности, определить методами, описанными ниже в примерах.

Как уже описано выше, ингибирование ферропортина может осуществляться, например, гепсидином, который, таким образом, является важнейшим фактором регуляции всасывания железа, ингибирования ферропортина и блокировки переноса железа из клеток в кровеносную систему. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что несколько описанных в настоящем тексте соединений выступают в роли миметиков гепсидина или агонистов гепсидина, что также входит в ингибирование ферропортина в контексте настоящего изобретения.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут также применяться для подавления транспорта железа из клеток в кровеносную систему и ингибирования всасывания железа в кишечнике, а также в качестве миметиков гепсидина или агонистов гепсидина.

Благодаря активности соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов ферропортина, соединения по настоящему изобретению также особенно хорошо подходят для применения в подавлении транспорта железа, осуществляемого ферропортином, и, как следствие, для применения в целях профилактики и/или лечения нарушений метаболизма железа, приводящих к повышению уровня железа, заболеваний, связанных с повышенным уровнем железа или вызванных и, повышенного всасывания железа или перенасыщения железом, таких как, в частности, перенасыщение тканей железом, заболеваний, связанных с неэффективным эритропоэзом, или заболеваний, вызванных пониженным уровнем гепсидина. Кроме того, соединения по настоящему изобретению подходят для применения во вспомогательной терапии, осуществляемой за счет ограничения количества железа, доступного для патогенных микроорганизмов, таких как бактерии Vibrio vulnificus, что позволяет осуществлять профилактику или лечение инфекций, вызванных указанными патогенными микроорганизмами.

В настоящем контексте, заболевания, связанные, родственные, вызываемые или приводящие к повышению уровня железа, усилению всасывания железа, перенасыщению железом (например, перенасыщение тканей железом) или неэффективному эритропоэзу включают талассемию, гемоглобинопатию,

такие как болезнь гемоглобина E (HbE), болезнь гемоглобина H (HbH), гемохроматоз, гемолитическая анемия, такая как серповидно-клеточная анемия и врожденная дизэритропоэтическая анемия.

Заболевания, связанные, родственные, вызываемые или приводящие к повышению уровня железа, усилению всасывания железа, перенасыщению железом (например, перенасыщение тканей железом) также включают нейродегенеративные заболевания, такие как, например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, где описанные в настоящем тексте соединения рассматриваются как эффективные за счет ограничения накопления или роста содержания железа в тканях или клетках.

Соединения по настоящему изобретению также подходят для применения в целях профилактики и/или лечения образования радикалов, активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса, вызванных избытком железа или перенасыщения железом, а также для профилактики и/или лечения повреждений сердца, печени и эндокринной системы, вызванных избытком железа или перенасыщением железом, а также для профилактики и/или лечения воспаления, инициированного избытком железа или перенасыщения железом.

Заболевания, связанные с неэффективным эритропоэзом, включают, в частности, миелодиспластический синдром (MDS, миелодисплазия) и истинную полицитемию, а также врожденную дизэритропоэтическую анемию.

Другие болезни, нарушения и/или болезненные состояния включают перенасыщения железом, вызванные мутациями в генах, участвующих в регулировке работы системных депо железа, таких как гепсидин (Hamp1), белок гемохроматоза (HFE), гемоювелин (HJV) и трансферриновый рецептор 2 (TFR2), такие как, в частности, заболевания, связанные с мутациями гена HFE и HJV, заболевания, связанные с хроническим гемолизом, серповидно-клеточную анемию, нарушения мембраны эритроцитов, дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (дефицит G6PD), эритропоэтическую порфирию, атаксию Фридрейха, а также такие подтипы перенасыщения железом, как трансфузионное перенасыщение железом, интоксикация железом, гемосидероз легких, остеопения, инсулинорезистентность, африканское перенасыщение железом, болезнь Галлервордена-Шпатца, гиперферритинемия, дефицит церулоплазмина, неонатальный гемохроматоз и нарушения в эритроцитах, включающие талассемию, включая альфа-талассемию, бета-талассемию и дельта-талассемию, серповидно-клеточную анемию и миелодиспластический синдром.

Другие заболевания и/или нарушения и/или болезненные состояния, связанные с повышенным уровнем железа, включают (но не ограничиваются только ими) заболевания, вызванные повышенным уровнем железа, включая атаксию, атаксию Фридрейха, возрастную макулодистрофию, возрастную катаракту, возрастные заболевания сетчатки и нейродегенеративные заболевания, такие как пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, синдром беспокойных ног и болезнь Хантингтона.

Соединения по настоящему изобретению могут также быть подходящими для применения в профилактике и лечении заболеваний, вызванных недостатком гепсидина.

В свете вышесказанного, другой предмет настоящего изобретения касается лекарственного средства, содержащего одно или больше описанных выше соединений, такого как, в частности, лекарственное средство для профилактики и лечения по любым из описанных выше показаний, состояний, нарушений или заболеваний.

Другой предмет настоящего изобретения касается фармацевтических композиций и лекарственных средств, содержащих одно или больше описанных выше соединений по настоящему изобретению, а также, необязательно, один или больше фармакологически приемлемых носителей и/или вспомогательных соединений и/или растворителей. Другой предмет настоящего изобретения касается фармацевтических композиций и лекарственных средств, содержащих одно или больше описанных выше соединений по настоящему изобретению, а также, необязательно, одно или больше дополнительных фармацевтически эффективных соединений. Указанные фармацевтические композиции содержат, например, до 99 вес.%, или до 90 вес.%, или до 80 вес.%, или до 70 вес.% соединений по настоящему изобретению, остальное количество составляют фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества и/или растворители и/или опциональные дополнительные фармацевтически эффективные соединения.

В контексте настоящего изобретения, фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или растворители представляют собой стандартно применяемые фармацевтические носители, вспомогательные вещества или растворители, включая различные органические или неорганические носители и/или вспомогательные вещества, обычно использующиеся в фармацевтике, в частности для приготовления твердых медицинских препаратов. Примеры включают наполнители (такие как сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция, карбонат кальция; связующие вещества, такие как целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полипропилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза, крахмал; вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как крахмал, гидролизованный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмал, натрия гликоль крахмал, бикарбонат натрия, фосфат кальция, цитрат кальция; лубриканты, такие как стеарат магния, тальк, лаурилсульфат натрия; ароматизаторы, такие как лимонная кислота, ментол, глицин, апельсиновый порошок; консерванты, такие как бензоат натрия, бисульфит натрия, парабен (например, метилапарбен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен); стабилизаторы, такие как лимонная кислота, цитрат натрия, уксусная кислота и мно-

гоосновные карбоновые кислоты из титриплексной серии, такие как, например, диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTPA); суспендирующие средства, такие как метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, стеарат алюминия; диспергирующие средства; разбавители, такие как вода, органические растворители; воски, жиры и масла, такие как пчелиный воск, масло какао; полиэтиленгликоль; белый вазелин и т.д.

Жидкие лекарственные препараты, такие как растворы, суспензии и гели, обычно содержат жидкий носитель, такой как вода и/или фармацевтически приемлемые органические растворители. Кроме того, такие жидкие препараты могут также содержать pH-регуляторы, эмульгаторы или диспергирующие средства, буферные вещества, консерванты, увлажняющие вещества, желатинизирующие вещества (например, метилцеллюлоза), красители и/или ароматизаторы. Композиции могут быть изотоническими, то есть они могут иметь одинаковое с кровью осмотическое давление. Изотоничность композиций можно регулировать с помощью хлорида натрия и других фармацевтически приемлемых веществ, таких как, например, декстроза, мальтоза, борная кислота, тартрат натрия, пропиленгликоль и другие неорганические и органические растворимые вещества. Вязкость жидких композиций можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых загустителей, таких как метилцеллюлоза. Другие подходящие загустители включают, например, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер и т.п. Предпочтительная концентрация загустителя зависит от выбранного вещества.

Фармацевтически приемлемые консерванты могут применяться для увеличения срока хранения жидких композиций. Подходящим средством является бензиловый спирт, хотя также могут применяться разнообразные консерванты, включая, например, парабены, тимеросал, хлорбутанол и бензалкония хлорид.

Упомянутые выше фармацевтические композиции могут применяться, например, для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, интравагинального, интрабуккального, чрезкожного, подкожного, кожно-слизистого, перорального, ректального, чрезкожного, местного, внутрикожного, внутрижелудочного введения, и выпускаться, например, в виде пилюль, таблеток, таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток, покрытых пленкой, многослойных таблеток, препаратов с замедленным высвобождением для перорального, подкожного или накожного применения (в частности, в виде пластыря), препаратов замедленного всасывания, драже, суппозиториев, гелей, кремов, сиропа, гранулята, суппозиториев, эмульсий, дисперсий, микрокапсул, микропрепаратов, нанопрепаратов, липосомных препаратов, капсул, капсул с энтеросолюбильным покрытием, порошков, порошков для ингаляций, микрокристаллических препаратов, спреев для ингаляций, порошков, капель, назальных капель, назальных спреев, аэрозолей, ампул, растворов, соков, суспензий, растворов для вливания или растворов для инъекций и т.д.

Другой предмет настоящего изобретения касается лекарственных средств или комбинированных препаратов, содержащих одно или больше соединений по настоящему изобретению и по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение, такое как, в частности, соединение для профилактики и лечения перенасыщения железом и связанных с ним симптомов, предпочтительно железо-хелатирующее соединение, или соединение для профилактики и лечения любых описанных выше состояний, нарушений или заболеваний, такое как, в частности, фармацевтически активное соединение для профилактики и лечения талассемии, гемохроматоза, нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона) и связанных с ними симптомов.

Другой предмет настоящего изобретения касается применения описанных выше соединений в комбинированной терапии (доза с фиксированным соотношением компонентов или свободная комбинация дозировок для последовательного введения) с одним или двумя другими активными ингредиентами (лекарственными соединениями). Такая комбинированная терапия включает совместное введение соединений по настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения (лекарственного средства). Комбинированная терапия дозами с фиксированным соотношением компонентов включает введение соединений по настоящему изобретению с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически активным соединением в виде дозы с фиксированным соотношением компонентов. Комбинированная терапия в виде свободной комбинации дозировок для последовательного введения включает совместное введение соединений по настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения с произвольными дозировками соответствующих соединений, либо одновременным введением индивидуальных соединений, или путем последовательного применения индивидуальных соединений, распределенного во времени. Указанное по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение (лекарственное средство) включает, в частности, лекарственные средства для уменьшения перенасыщения железом (например Tmprss6-ASO) или хелаторы железа, в частности куркумин, SSP-004184, деферитрин, деферасирокс, дефероксамин и/или деферипрон, или антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин, противодиабетические средства, такие как агонисты GLP-1 рецептора, антибиотики, такие как ванкомицин (Van) или тобрамицин, лекарственные средства для лечения малярии, противораковые препараты, противогрибковые средства, лекарственные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (например агонисты допамина, такие как леводопа), противовирусные средства, такие как интерферон-а или рибавирин, или иммуносупрессанты (циклоспорин А

или производные циклоспорина А), железосодержащие добавки, витаминные добавки, стимуляторы выработки эритроцитов, противовоспалительные средства, антитромболитики, статины, сосудосуживающие средства и инотропные соединения.

Другой предмет настоящего изобретения касается применения описанных выше комбинаций для профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, таких как, в частности, состояния перенасыщения железом, такие как, в частности, талассемия и гемохроматоз, и других заболеваний, как описано в настоящем тексте.

Другой предмет настоящего изобретения касается применения описанных в настоящем тексте соединений в отдельности или в составе описанной в настоящем тексте комбинированной терапии, в комбинации с переливанием крови.

Соединения, лекарственные средства или комбинированные препараты согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, а также внутривенно.

В этих целях, соединения по настоящему изобретению предпочтительно вводят в состав лекарственных средств или фармацевтических композиций в форме пилюль, таблеток, таких как кишечнорастворимые таблетки, таблеток с пленочной оболочкой и многослойных таблеток, препаратов с замедленным высвобождением для перорального введения, депонированных препаратов, драже, гранул, эмульсий, дисперсий, микрокапсул, микропрепаратов, нанопрепаратов, липосомных препаратов, капсул, таких как кишечно-растворимые капсулы, порошков, микрокристаллических препаратов, эпипастических препаратов, капель, ампул, растворов, суспензий, растворов для инфузии или растворов для инъекций, или в форме препаратов, подходящих для ингаляций.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения вводят в форме таблеток или капсул. Они могут представлять собой, например, кислотоустойчивые формы или формы с pH-зависимым покрытием.

Соединения по настоящему изобретению в качестве действующего вещества можно вводить, например, в составе однократной дозы от 0,001 до 500 мг/кг веса тела, например 1-4 раза в сутки. Однако дозировку можно повышать или понижать в зависимости от возраста, веса тела, состояния пациента, степени тяжести заболевания и или способа введения.

Соответственно, другой предмет настоящего изобретения касается описанных выше соединений, лекарственных средств, композиций и комбинированных препаратов для приготовления лекарственных препаратов, в частности для профилактики и лечения по любым описанным выше показаниям, состояниям, нарушениям или заболеваниям, в частности для перорального или парентерального введения.

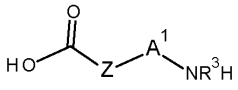
Другой предмет настоящего изобретения касается способа профилактики и лечения, в частности, для профилактики и/или лечения нарушений метаболизма железа, связанных или приводящих к повышению уровня железа, и в частности перенасыщения железом, заболеваний, связанных или приводящих к повышению уровня железа или перенасыщению железом, нарушений хранения железа, связанных или приводящих к повышению уровня железа, и заболеваний, связанных с неэффективным эритропоэзом, где указанный способ включает введение пациенту (человеку или животному), нуждающемуся в таком лечении, описанного выше соединения, лекарственного средства, композиции или комбинированного препарата.

В данном контексте, заболевания, ассоциированные, связанные, вызываемые или приводящие к повышению уровня железа или перенасыщению железом, соответствуют указанным выше.

Другой предмет настоящего изобретения касается применения описанных выше соединений для приготовления лекарственного препарата, в частности для профилактики и лечения по любым описанным выше показаниям, состояниям, нарушениям или заболеваниям.

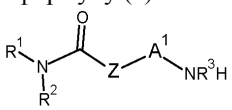
Соединения по настоящему изобретению, имеющие общую структурную формулу (A-I) и (A-II), можно в целом получить описанными ниже способами и как показано в общих методиках (общие схемы). Соответственно, другим предметом настоящего изобретения является описанный в настоящем тексте способ получения соединений, имеющих общую формулу (A-I), который включает:

a) реакцию соединений, имеющих формулу (a)

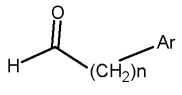

(a)

с соединениями, имеющими формулу (b) $NH\text{-}R^1R^2$,

с получением соединений, имеющих формулу (c)


(c)

b) дальнейшую реакцию указанных соединений (c) с соединениями, имеющими формулу (d)


(d),

где n = 0-7, предпочтительно 0-5, предпочтительно 0-1 или 2,

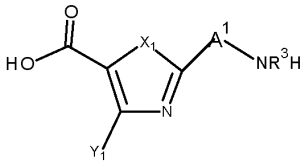
с получением соединений, имеющих формулу (A-I);

где R^1, R^2, Z, A^1, R^3 и Ar имеют указанные выше значения.

В принципе, указанный порядок стадий является оптимальным. Также возможно начинать с реакции соединений (a) с соединениями (d), с последующей реакцией с соединением (b), с получением соединений, имеющих формулу (A-I). Возможны несколько дополнительных промежуточных стадий, и несколько промежуточных соединений получают, как подробно описано ниже в примерах. Несколько промежуточных соединений также являются новыми соединениями, которые входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Другим предметом настоящего изобретения является описанный в настоящем тексте способ получения соединений, имеющих общую формулу (A-II), который включает:

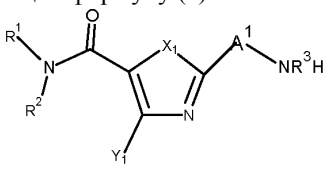
a) реакцию соединений, имеющих формулу (a)



(a)

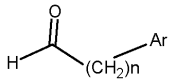
с соединениями, имеющими формулу (b) $NH\text{-}R^1R^2$,

с получением соединений, имеющих формулу (c)



(c)

b) дальнейшую реакцию указанных соединений (c) с соединениями, имеющими формулу (d)



(d)

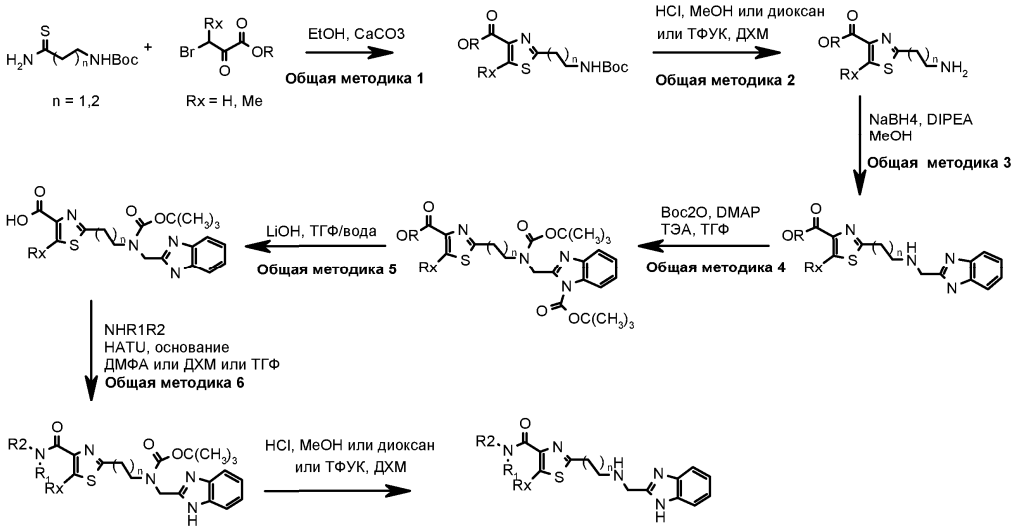
где n = 0-7, предпочтительно 0-5, предпочтительно 0-1 или 2,

с получением соединений, имеющих формулу (A-II);

где X^1, Y^1, R^1, R^2, Z, A^1, R^3 и Ar имеют указанное в настоящем тексте значение.

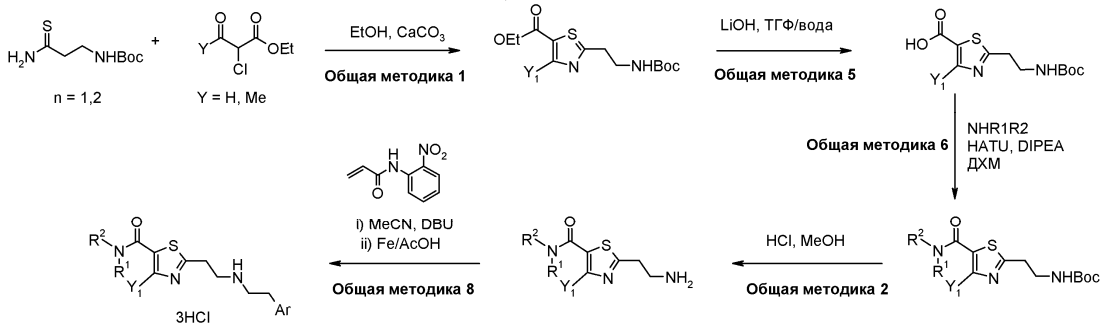
В принципе, указанный порядок стадий является оптимальным. Также возможно начинать с реакции соединений (a) с соединениями (d), с последующей реакцией с соединением (b), с получением соединений, имеющих формулу (A-II). Возможны несколько дополнительных промежуточных стадий, и несколько промежуточных соединений получают как подробно описано ниже в примерах. Несколько промежуточных соединений также являются новыми соединениями, которые входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Общая схема 1



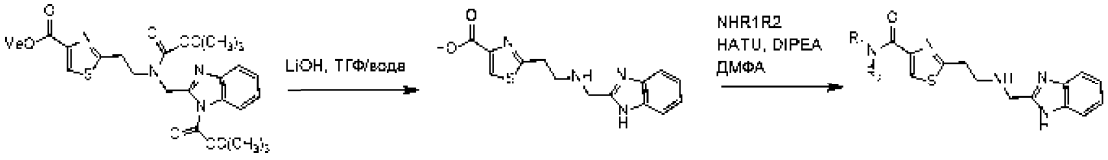
где Rx означает опциональный заместитель в X^4 и соответствует Y^1, n представляет собой целое число, как указано в контексте для A^1.

Общая схема I-1

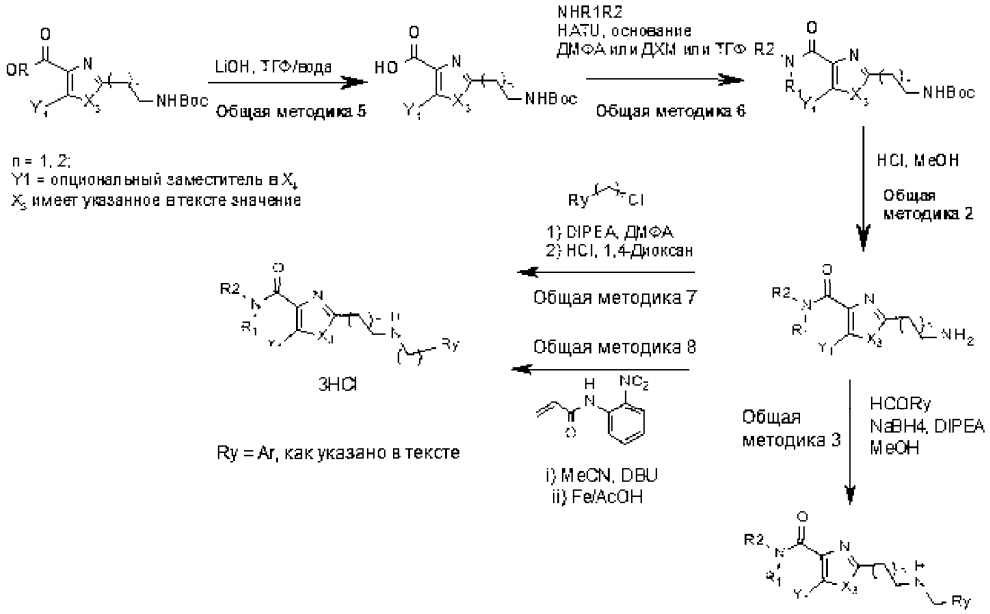


где Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

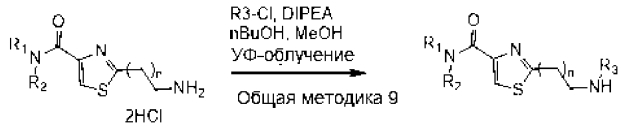
Общая схема 2



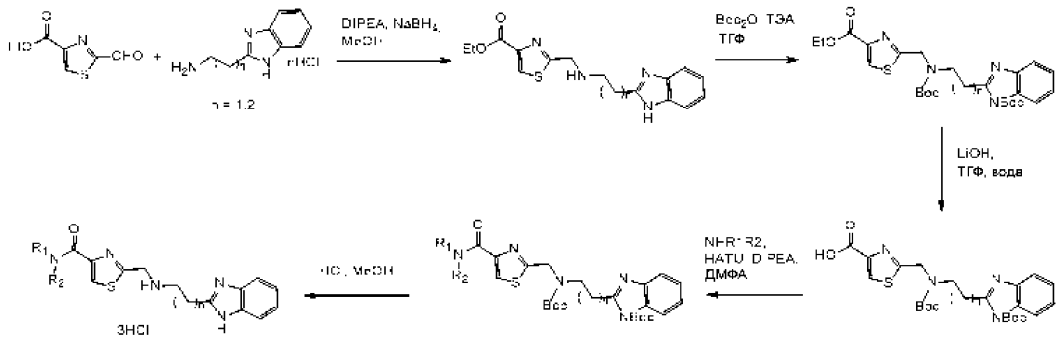
Общая схема 4



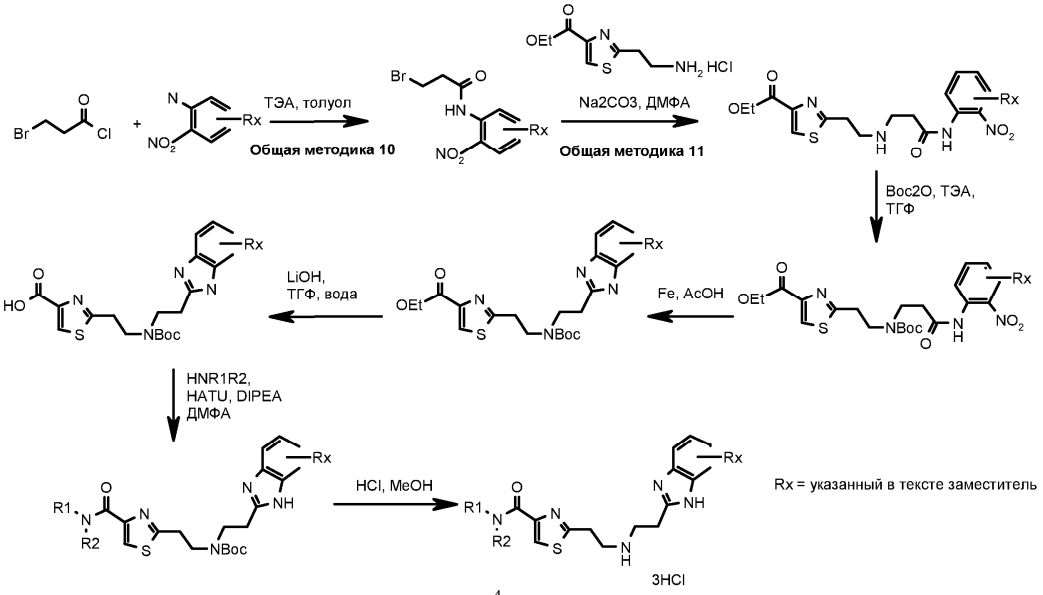
Общая схема 6



Общая схема 7

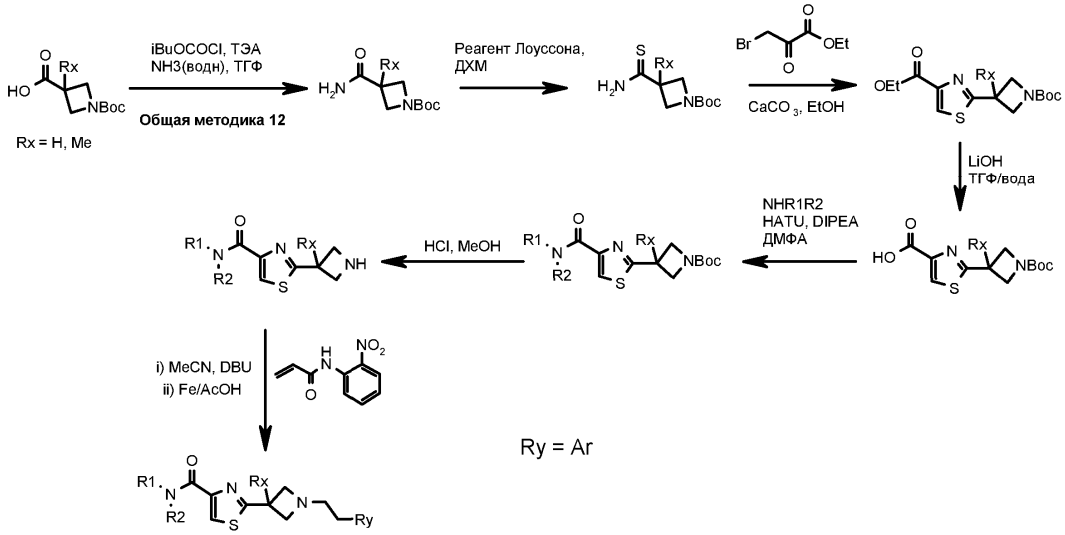


Общая схема 8



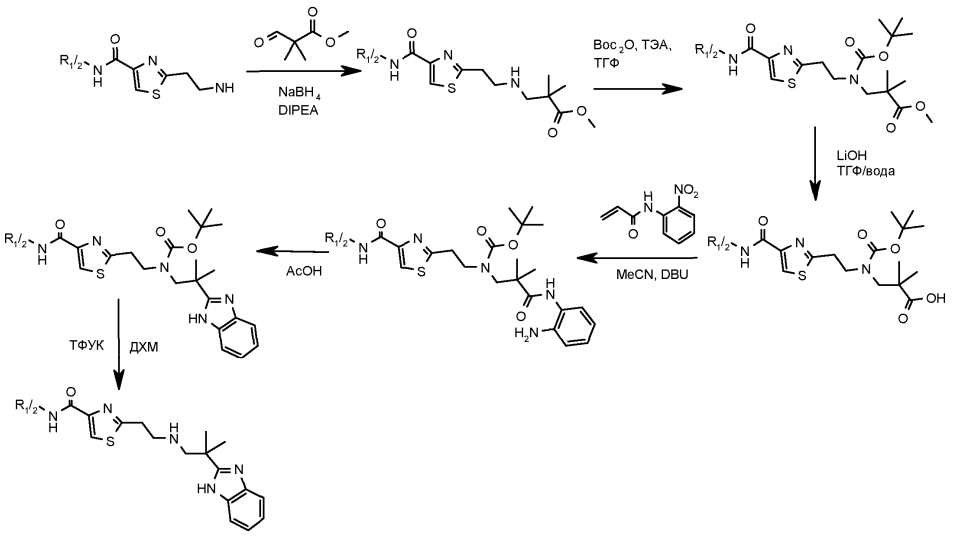
где Rx означает опциональный заместитель R^4 в Ar = Het-2.

Общая схема 9

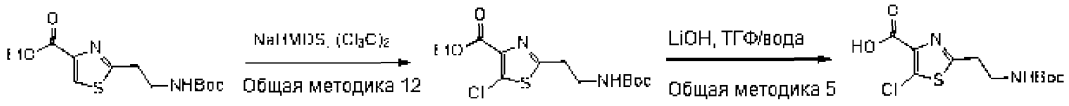


Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

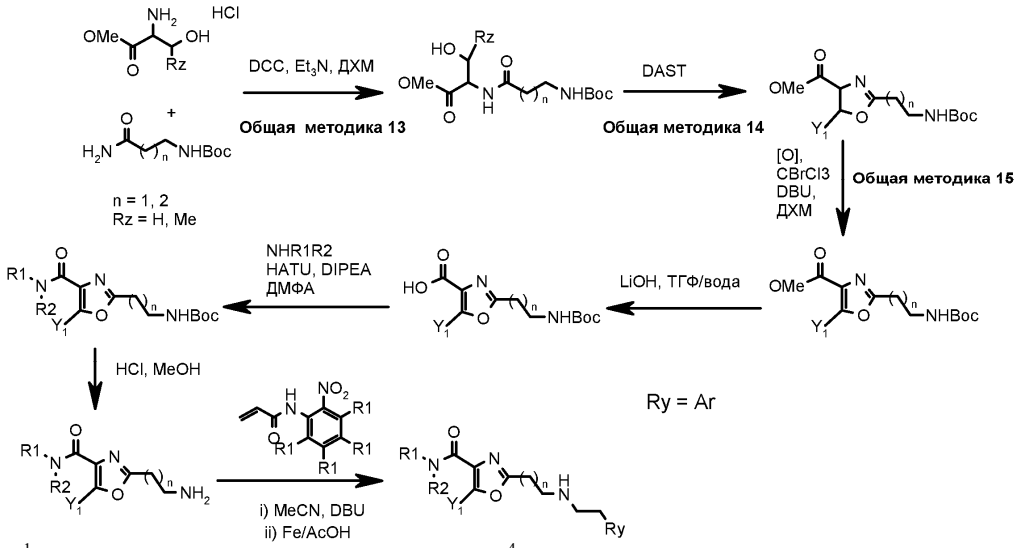
Общая схема 10



Общая схема 11

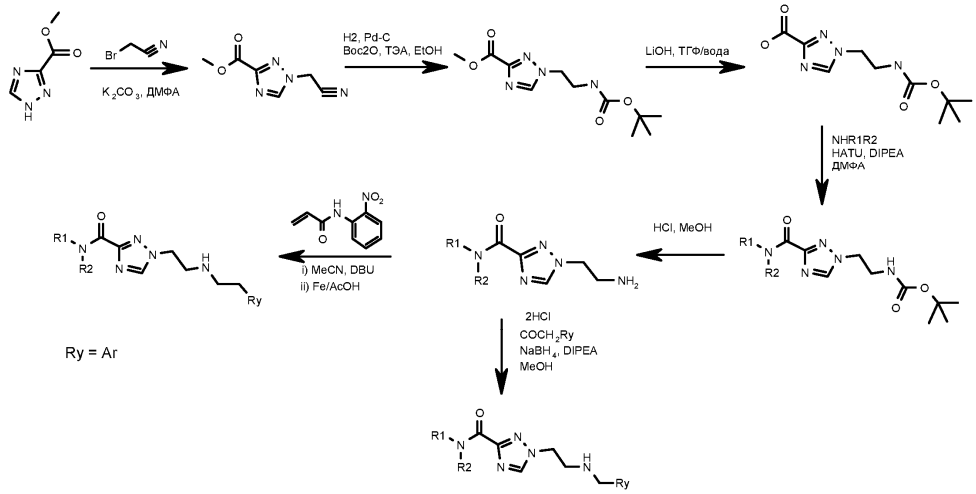


Общая схема 12



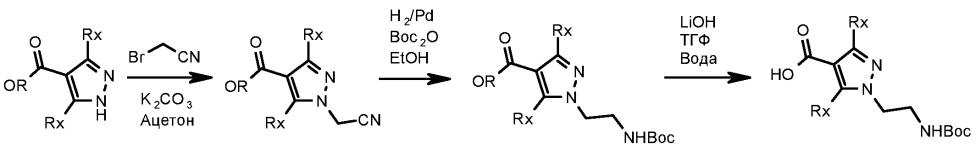
где Y^1 означает опциональный заместитель в X^4, Rx означает опциональный заместитель в фениле, Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 13



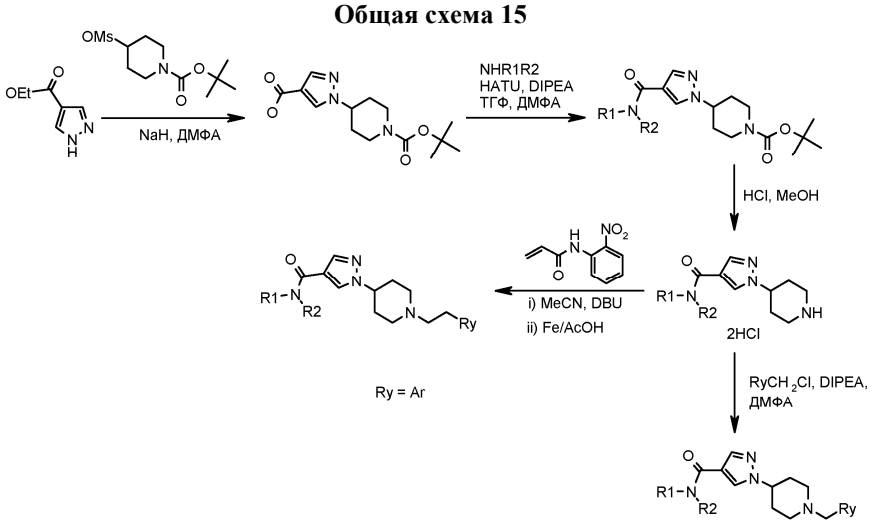
Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 14



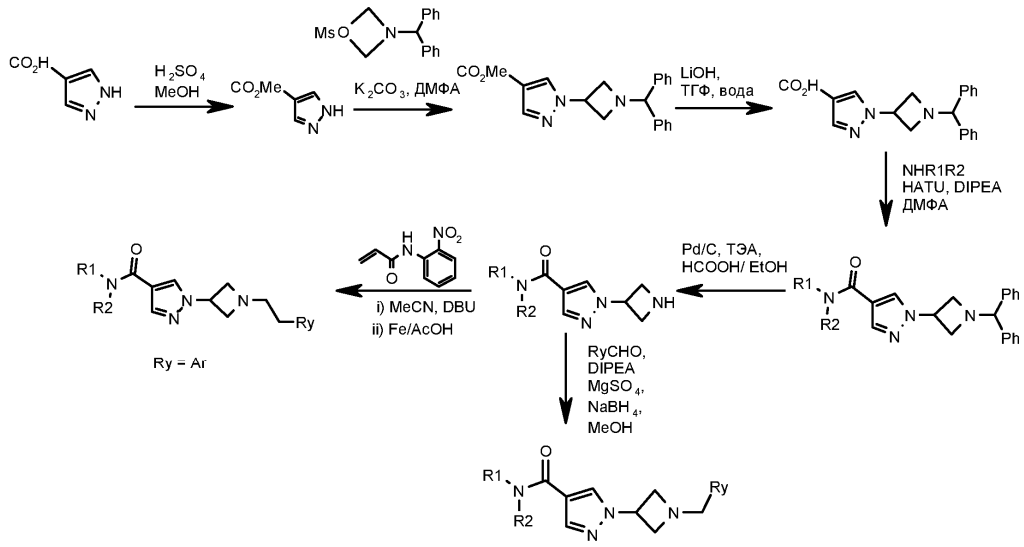
где Rx означает опциональный заместитель в X^1 или X^4 и соответствует Y^1.

Общая схема 15



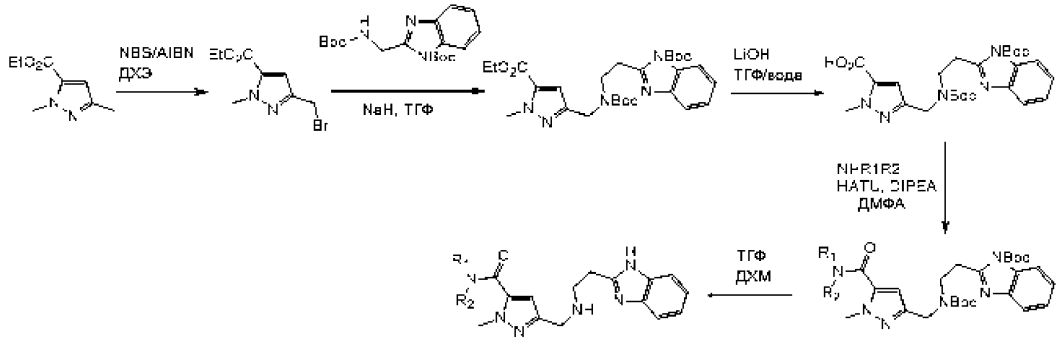
Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 16

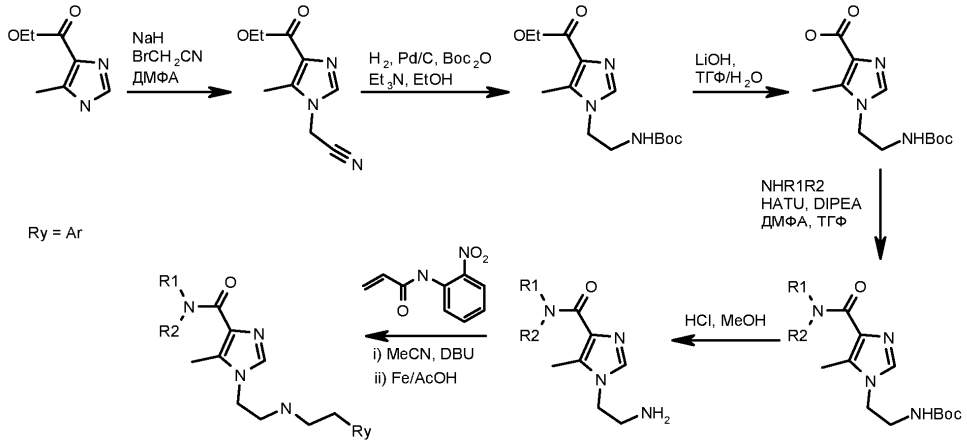


Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 18

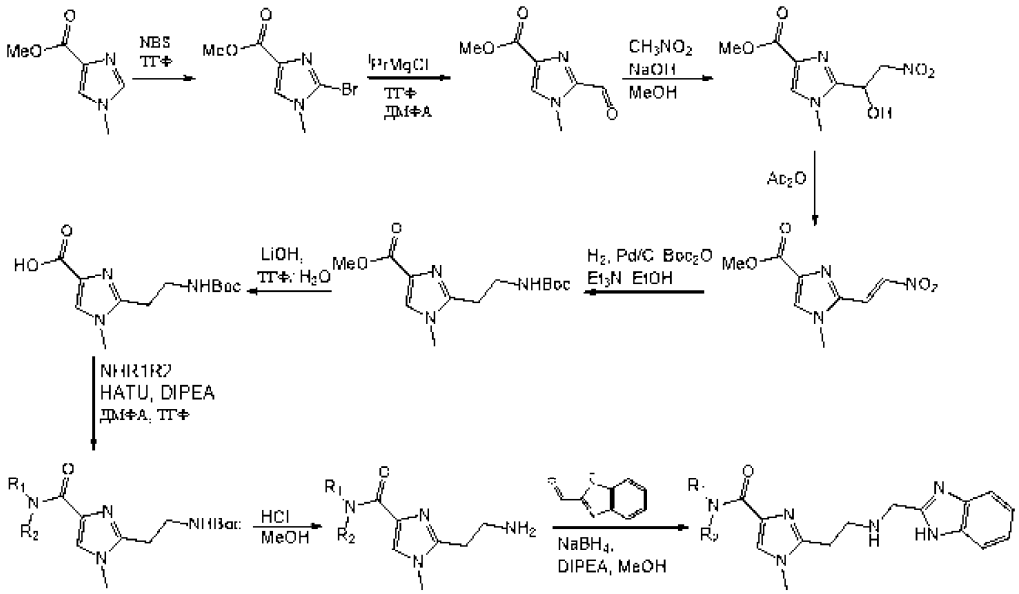


Общая схема 19

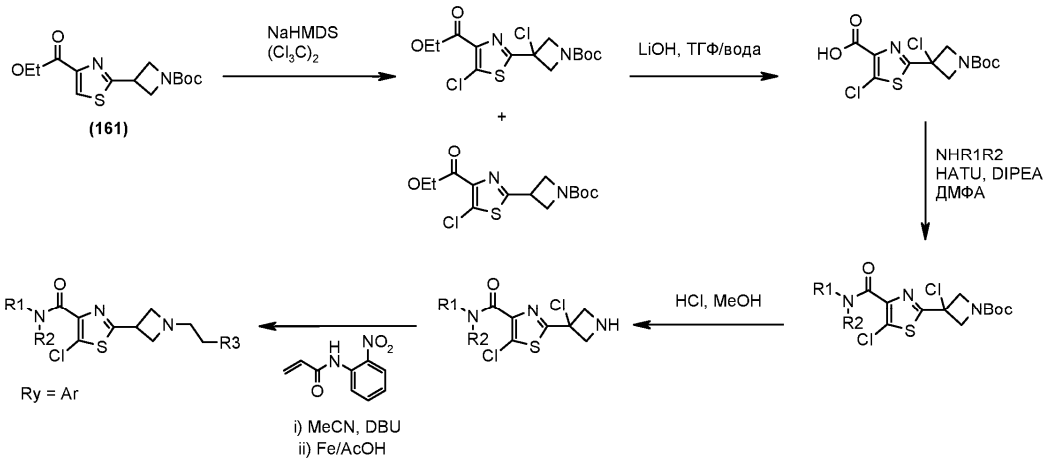


Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 20

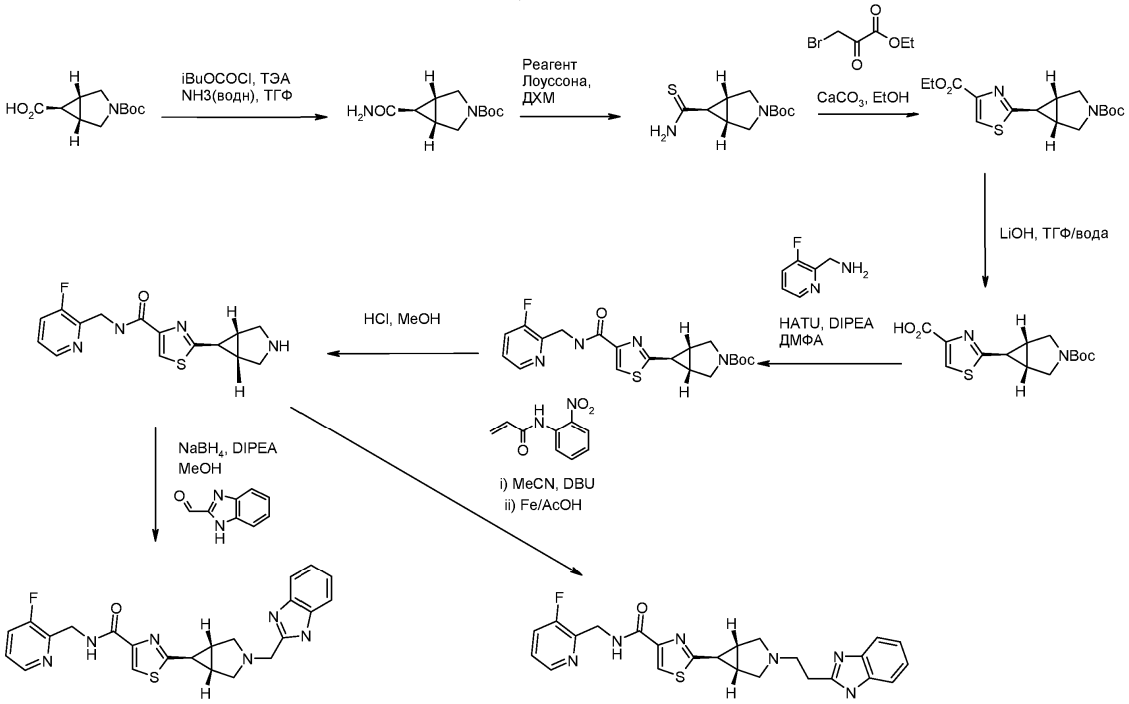


Общая схема 21

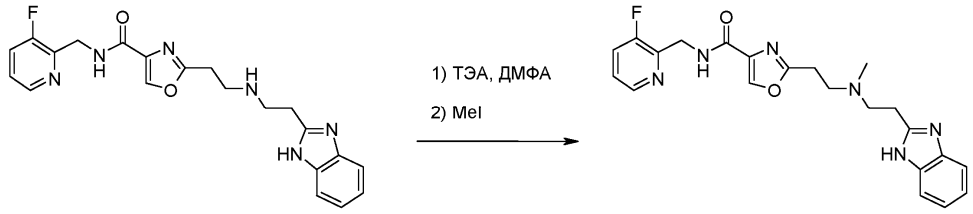


Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

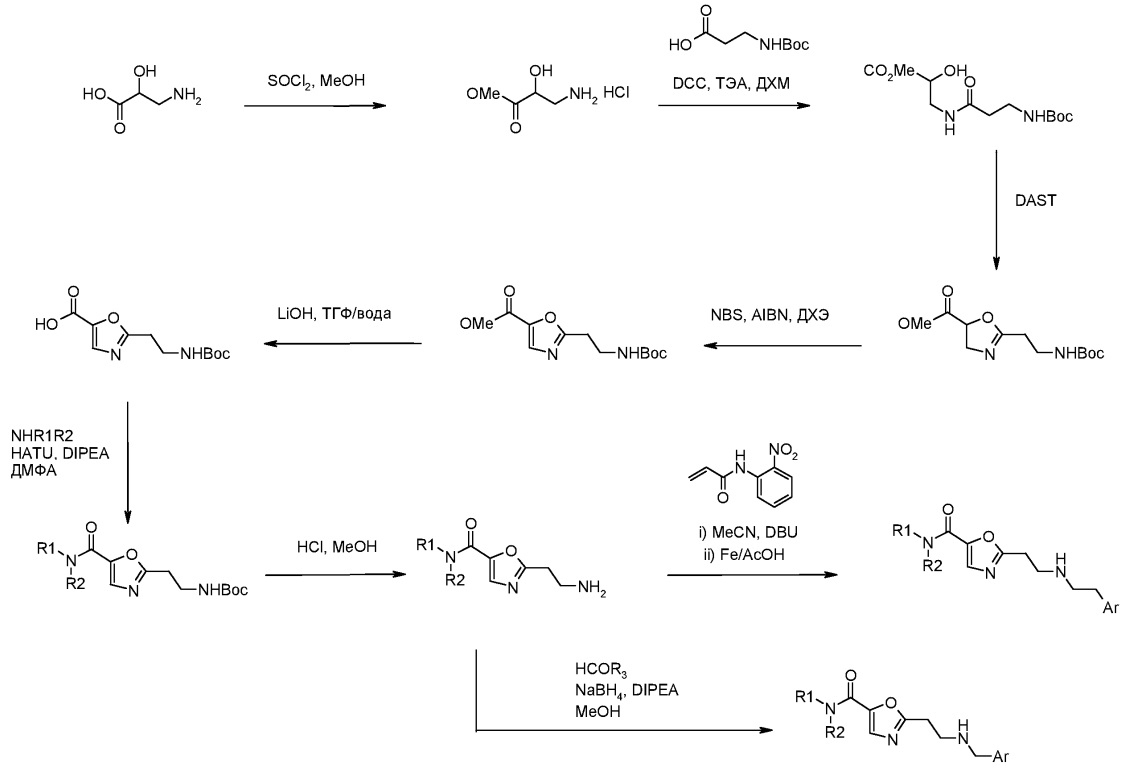
Общая схема 22



Общая схема 23

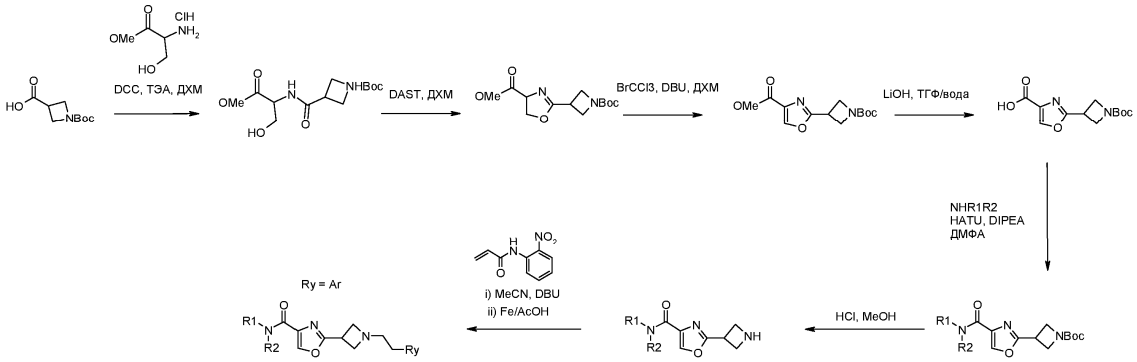


Общая схема 24



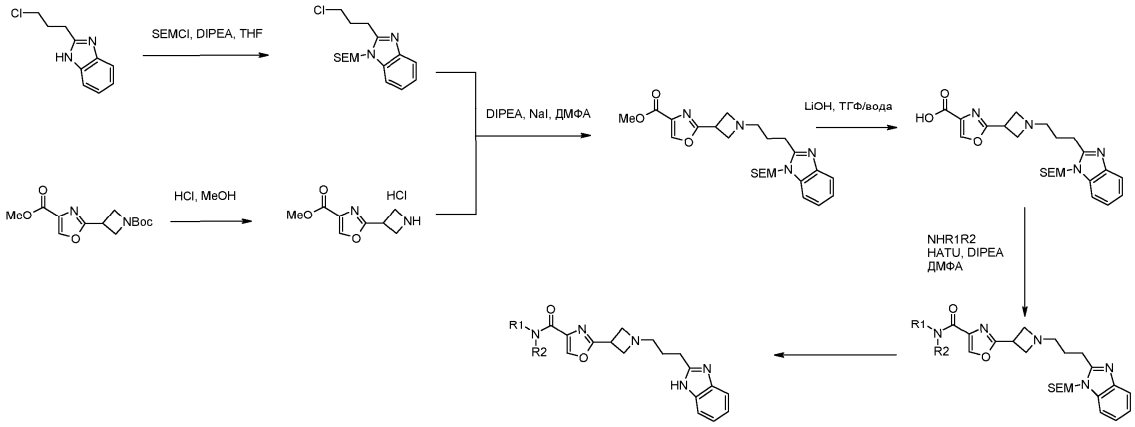
Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 25

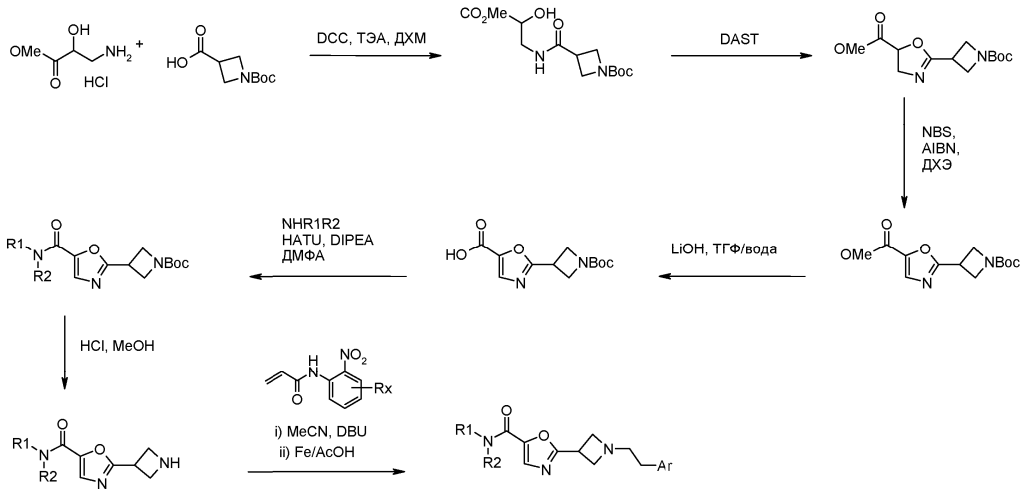


Ry = Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2.

Общая схема 26

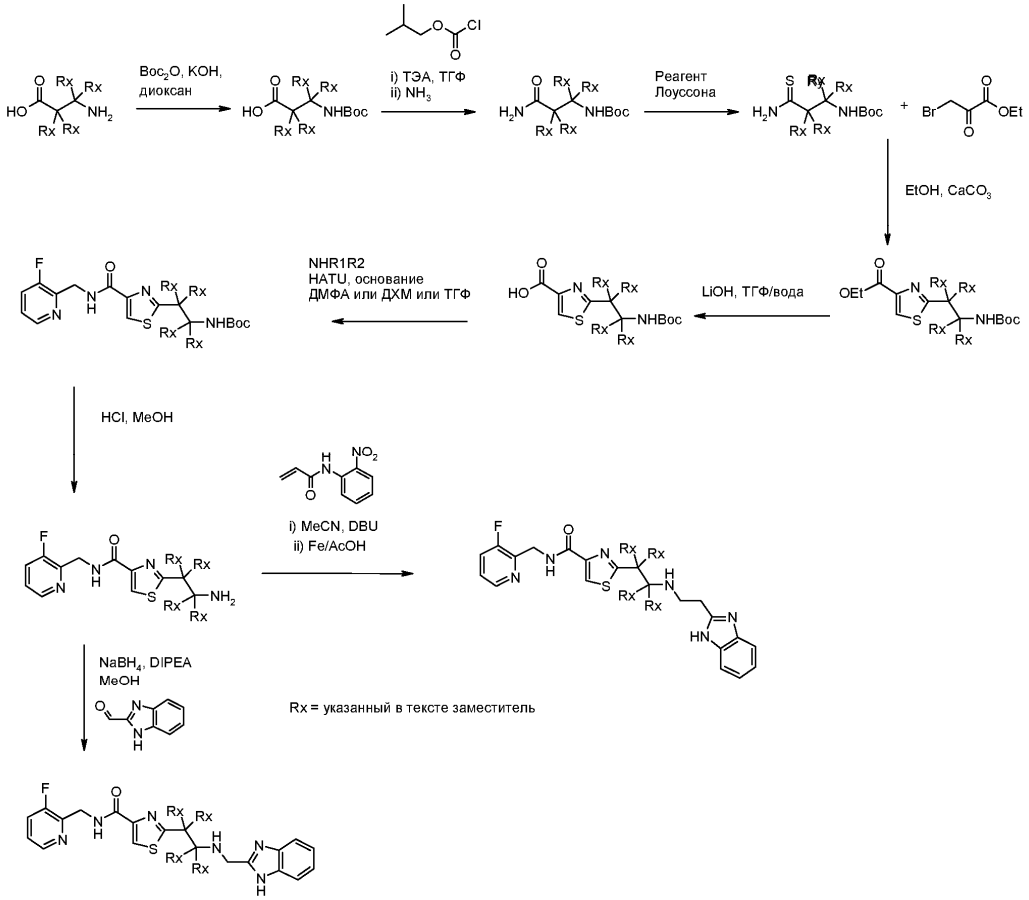


Общая схема 27

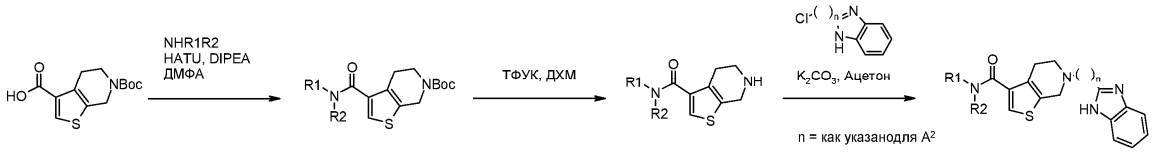


Ar имеет указанное в тексте значение и может соответствовать Het-2, Rx = опциональный заместитель в фениле.

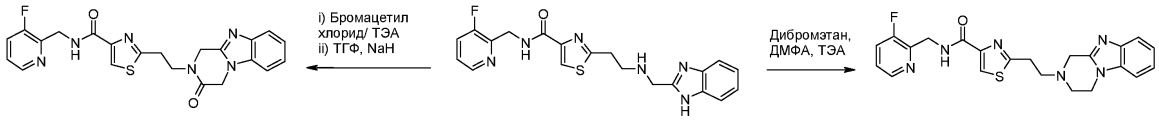
Общая схема 28



Общая схема 41



Общая схема 42



Промежуточные продукты

Схема A

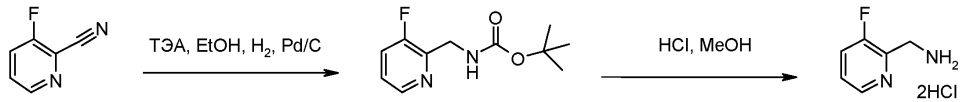
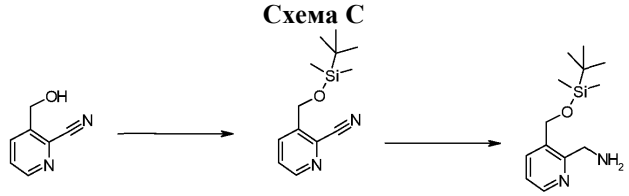
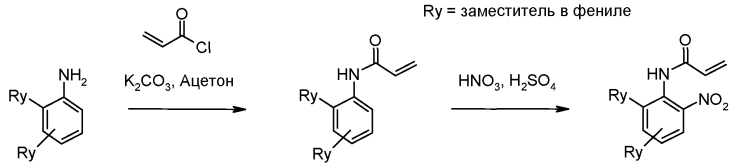


Схема B

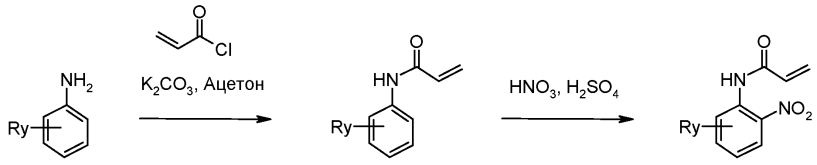
Схема C



Общая схема K-I



Общая схема K-II



Ry = заместитель в фениле

Примеры

Настоящее изобретение более подробно проиллюстрировано в приведенных ниже примерах. Приведенные примеры носят разъясняющий характер, и квалифицированный специалист в данной области может расширить описанные частные примеры на другие заявленные соединения.

Фармакологические тесты.

1. Тест интернализации гепсидина (J774).

Этот клеточный тест позволяет количественно оценить связывание гепсидина с ферропортином (Fpn) посредством микроскопического детектирования интернализации флуоресцентно-меченого гепсидина в J774 клетках. J774 - это клеточная линия мышиных макрофагов, для которой было показано эндогенное экспрессирование Fpn при инкубировании с железом (Knutson et al., 2005). Связывание гепсидина с Fpn запускает интернализацию и разложение гепсидина и Fpn. Однако, TMR (6-карбокситетраметилродаминовый) флуорофор, присоединенный к гепсидину, остается ассоциирован с клеткой после разложения пептидного остова гепсидина. Поэтому микроскопическое детектирование флуоресценции от ассоциированного с клеткой TMR служит мерой связывания гепсидина с Fpn и интернализации гепсидина и Fpn. Если предотвращается связывание комплекса TMR-гепсидин с Fpn, то клеточная TMR-флуоресценция остается низкой (Dürrenberger et al., 2013). Влияние низкомолекулярных Fpn-ингибирующих соединений в данном тесте оценивали in vitro, как описано ниже.

J774 клетки, которые собирали из культур с конфлюентностью около 80%, высевали в концентрации 8×10^5 клеток/мл в полной среде (DMEM, 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицин), содержащей 200 мкМ Fe(III)NTA (нитрилотриуксусная кислота), 100 мкл на лунку в 96-луночных планшетах MicroClear (Greiner; Cat. 655090), и выращивали при 37°C с 5% CO_2. После инкубирования в течение ночи клетки 4 раза промывали предварительно подогретым DMEM без фенолового красного, 30 мкл/лунку DMEM без фенолового красного добавляли после финальной промывки, и добавляли 10 мкл/лунку серийных разбавлений тестируемых соединений в трех повторах. J774 клетки пре-инкубировали с тестируемыми соединениями при 37°C с 5% CO_2 в течение 15 мин, после чего добавляли TMR-гепсидин до финальной концентрации 25 нМ. Клетки инкубировали в общем объеме 50 мкл при 37°C с 5% CO_2 в течение 2 ч, затем добавляли краситель Hoechst 33342 в финальной концентрации 0,5 мкг/мл для окраски ядер, и далее инкубировали 10 мин при 37°C с 5% CO_2 Клетки 3 раза промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и фиксировали в 100 мкл 4%-ного раствора параформальдегида в PBS в течение 15 мин при комнатной температуре. После удаления раствора параформальдегида, клетки 3 раза промывали фосфатно-солевым буферным раствором, оставляя 100 мкл на лунку, и планшеты закрывали пленкой. Регистрировали картины флуоресценции TMR (530-550 нм возбуждение/575-625 нм испускание/400 мс время экспозиции) и Hoechst 33342 (360-370 нм возбуждение/420-460 нм испускание/10 мс время экспозиции) с помощью спектрофотометра ScanR (Olympus) для считывания планшетов, оснащенного 20х светосильным объективом. Регистрировали четыре изображения на лунку, покрывающие около 1500 клеток на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения ScanR для анализа изображений. Анализ изображений включал детектирование ядер (Hoechst 33342 флуоресценция), идентификацию ассоциированных с клеткой регионов, применение виртуального канала и определение порога для уменьшения фона по типу катящегося шара, после чего применяли алгоритм средней суммы для измерения TMR флуоресценции, связанной с клетками, как количественного параметра оценки интернализованного TMR-гепсидина. Значения IC_{50} вычисляли по полученным данным средней суммы с использованием статистической обработки кривых "log(ингибитор) vs. ответ" в программе Prism 5 (GraphPad Software Inc., версия 5.02). Для каждого набора данных сравнивали соответствие модели "log(ингибитор) vs. ответ (три параметра)" и соответствие модели "log(ингибитор) vs. ответ - изменяемый наклон (четыре параметра)", и использовали данные IC_{50} для предпочтительной модели. IC_{50} данные для ингибиторов Fpn, протестированных в тесте интернализации гепсидина, перечислены в табл. 1. Значение IC_{50} для немеченного гепсидина в этом тесте составляет $0{,}015 \pm 0{,}011$ мкМ.

В табл. 1 показаны средние данные IC_{50} для ингибиторов Fpn, протестированных в тесте интернализации гепсидина, для нескольких измерений.

Таблица 1

Соед. №	J774 IC50 (мкМ)	Соед. №	J774 IC50 (мкМ)	Соед. №	J774 IC50 (мкМ)	Соед. №	J774 IC50 (мкМ)	Соед. №	J774 IC50 (мкМ)
1	0,012	72	1,36	114	0,118	161	0,361	210	4,913
2	0,035	74	0,21	115	>25,0 (< 50)	162	0,297	211	0,747
3	0,17	75	0,53	116	1,000	163	0,828	212	8,514
4	0,155	76	0,34	117	9,695	164	0,343	214	14,1
5	0,063	77	0,35	118	0,103	165	0,100	215	27,7
7	0,4	79	0,037	119	0,164	166	1,118	218	4,5
8	0,24	80	0,345	120	0,034	167	0,145	219	2,43
12	0,08	81	0,42	121	0,473	169	0,750	220	0,29
16	0,90	82	0,006	122	0,026	170	0,482	223	1,9
19	10,0	83	0,096	123	0,17	171	0,026	226	0,049
21	6,7	84	0,40	124	6,332	173	0,006	227	0,130
35	0,19	85	0,029	125	1,660	174	0,141	228	0,046
36	0,25	86	0,48	126	0,096	175	1,025	230	0,14
37	0,81	87	0,19	127	0,009	176	0,957	231	5,2
38	0,03	88	0,78	128	0,005	177	4,203	233	16
39	0,07	89	0,089	129	0,353	178	3,637	236	0,15
40	0,049	90	0,025	131	0,090	179	0,216	239	0,036
42	0,60	91	2,07	132	0,580	180	30,855	242	8,92
43	0,25	92	0,83	134	0,377	181	0,135	243	0,032
44	1,33	93	0,53	135	3,407	182	0,989	244	0,090
45	0,44	94	0,012	136	>10,49 (< 50)	183	0,131	247	0,082
46	0,59	95	7,23	137	0,514	184	0,063	249	0,040
47	0,72	96	2,97	138	0,179	186	0,30	250	0,014
49	30,58	97	0,27	139	4,794	187	87	251	0,062
54	0,46	98	1,85	140	3,727	188	1,16	253	0,226
55	0,015	99	2,99	141	0,167	189	0,060	256	0,081
56	0,41	100	0,46	142	21,606	191	0,33	257	0,035
57	0,10	101	0,28	144	0,012	192	13,56	258	0,152
58	0,01	102	0,058	145	0,385	193	0,287	261	0,554
59	0,05	103	2,37	148	2,085	194	0,72	265	0,070
60	2,39	104	0,90	151	0,111	195	0,21	273	0,228
61	0,56	105	0,077	152	0,004	196	1,13	274	0,145
63	0,61	106	1,52	154	0,0083	198	27,05	275	26,035
64	0,13	108	0,13	155	0,347	199	0,78	276	27,160
65	0,85	109	0,076	156	2,462	205	0,37	277	0,011
68	2,5	110	1,699	157	0,717	206	0,18	278	0,476
69	0,26	111	0,035	158	0,047	207	0,183	279	2,009
70	0,53	112	0,378	159	0,091	208	0,012	280	50,000
71	0,24	113	>25,0 (< 50)	160	0,256	209	0,379		

2. Биофизический тест связывания ферропортина с гепсидином.

Этот биофизический тест был разработан для более прямого подтверждения ингибирования связывания гепсидина с ферропортином (Fpn). Инкубирование TMR-гепсидина с очищенным человеческим Fpn, выделенным из дрожжевых клеток Pichia pastoris, экспрессирующих человеческий Fpn с С-терминальным аффинным маркером FLAG (Bonaccorsi di Patti, 2014), приводит к увеличению флуоресцентной поляризации (ФП) TMR-гепсидинового лиганда. Низкомолекулярные ингибиторы Fpn тестировали на предмет ингибирования связывания TMR-гепсидина с Fpn, детектируя по дозозависимому снижению TMR ФП сигнала, как подробно описано ниже.

Смесь 1,3 мкМ человеческого Fpn и 30 нМ TMR-гепсидина в буфере для ФП анализа, содержащем 50 мМ Tris-HCl pH 7,3, 200 мМ NaCl, 0,02% DDM, 0,1% BSA, распределяли в 384-луночный черный планшет с круглодонными лунками малого объема (Corning, Cat. 3677) по 16 мкл на лунку. Добавляли по 8 мкл серийных разведений тестируемых соединений в дупликатах, с финальными концентрациями Fpn и TMR-гепсидина 1 мкМ и 20 нМ соответственно. Планшеты инкубировали 90 мин при комнатной температуре и замеряли параллельную (S) и перпендикулярную (P) флуоресценцию с помощью спектрофотометра для чтения планшетов для визуализации флуоресценции Synergy H1 (BioTek). Значения ФП вычисляли как mP по приведенной ниже формуле.

$$mP = \frac{F_{паралл} - F_{перпенд}}{F_{паралл} + F_{перпенд}} \times 100$$

Значения IC_{50} определяли по вычисленным значениям mP как описано для теста интернализации

гепсидина и заносили в табл. 2. Значение IC_{50} для немеченного гепсидина в данном тесте составляет 0,37 ± 0,067 мкМ.

В табл. 2 приведены средние (AVE) для нескольких измерений данные IC_{50} для ингибиторов Fpn, протестированных в биофизическом тесте связывания ферропортина с гепсидином.

Таблица 2

Соединение №	FP IC50 (мкМ)
1	0,016
2	0,017
3	0,071
5	0,0511
7	0,18
8	0,282

Соед. №	FP IC50 (мкМ)	Соед. №	FP IC50 (мкМ)	Соед. №	FP IC50 (мкМ)	Соед. №	FP IC50 (мкМ)	Соед. №	FP IC50 (мкМ)
12	0,86	81	2,974	121	5,1	166	0,37	219	1,1
16	1,72	82	0,374	122	0,214	167	0,104	220	0,093
19	10,22	83	1,046	123	0,112	169	0,54	223	2,680
21	1,43	84	2,412	124	3,5	170	0,28	226	0,026
35	2,16	85	1,866	125	3,7	171	0,066	227	0,096
36	3,65	86	4,957	126	0,12	173	0,031	228	0,021
37	1,90	87	2,249	127	0,023	174	0,32	230	0,058
38	0,233	88	6,757	128	0,036	175	0,95	231	1,658
39	1,34	89	0,922	129	1,078	176	1,16	233	6,776
40	0,068	90	0,418	131	0,133	177	15,44	236	0,123
42	2,17	91	12,060	132	0,57	178	1,92	239	0,038
43	1,52	92	1,268	134	0,97	179	0,42	242	27,810
44	5,34	93	1,03	135	36,90	180	22,40	243	0,034
45	2,1	94	0,044	136	6,85	181	0,089	244	0,182
46	4,34	95	13,040	137	1,04	182	0,33	247	0,178
47	3,42	96	7,286	138	0,16	183	0,19	249	0,044
49	23,97	97	2,132	139	63,1	184	0,10	250	0,019
54	11,37	98	5,713	140	6,9	186	0,14	251	0,071
55	0,087	99	4,327	141	0,049	187	35,48	253	0,1481
56	0,566	100	1,419	142	10,5	188	0,63	256	0,046
57	0,43	101	0,315	144	0,073	189	0,047	258	0,194
58	0,076	102	0,258	145	0,35	191	0,52	257	0,038
59	0,270	103	2,525	148	7,3	192	49,26	261	0,4396
60	0,974	104	1,756	150	73	193	0,074		
61	1,690	105	0,420	151	0,089	194	0,73		
63	0,846	106	4,457	152	0,023	195	0,077		
64	1,237	108	0,478	153	57,77	196	0,87		
65	0,95	109	0,172	154	0,030	199	0,45		
68	4,056	110	3,422	155	0,46	205	0,29		
69	1,513	111	0,051	156	0,71	206	0,036		
70	1,065	112	1,035	157	4,27	207	0,047		
71	0,508	113	71,2	158	0,041	208	0,019		
72	0,931	114	0,23	159	0,035	209	0,038		
74	0,451	115	109	160	0,097	210	1,877		
75	1,830	116	0,058	161	0,26	211	0,154		
76	5,083	117	9,0	162	0,14	212	3,758		
77	2,813	118	0,25	163	2,97	214	3,188		
79	0,820	119	5,3	164	0,14	215	15,610		
80	2,276	120	0,071	165	0,061	218	2,2		

3. Ингибирование опосредуемого ферропортином транспорта железа в анализе вызванного железом ответа.

Внутриклеточные концентрации железа в данном тесте косвенно измеряют путем мониторинга активности репортерного гена бета-лактамазы (BLA), гибридизированного с промотором человеческого ферритина и связанного с ним регулирующего элемента фактора, контролирующего содержание железа (IRE), содержащегося в 5' нетранслируемой области мРНК ферритина. Экспрессирование ферропортина (Fpn) в такой линии клеток приводит к оттоку железа и пониженному уровню железа, что отражается пониженной активностью репортерного гена. С другой стороны, ингибирование Fpn-опосредованного оттока железа приводит к повышению концентрации железа в клетке, что детектируется как повышенная активность репортерного гена. Низкомолекулярные соединения, являющиеся ингибиторами Fpn, тестировали на предмет дозозависимых эффектов в таком in vitro анализе вызванного железом ответа, как описано ниже.

HEK-293 линию клеток #354 генерировали путем устойчивого интегрирования (i) химерной конст-

рукции человеческий Fpn-GFP, вставленной в производное доксициклин-индуцируемой pTRE-Tight-BI плазмиды (Clontech, Cat. 631068), и (ii) конструкции промотер человеческого ферритина-BLA репортерный ген в производное HEK-293 Tet-ON Advanced линии клеток (Clontech). Для создания конструкции ферритин-BLA репортерный ген, 1,4 kb фрагмент промотера человеческого ферритина H амплифицировали методом ПЦР из человеческой геномной ДНК (прямой праймер 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; обратный праймер 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3') и вводили перед BLA геном, присутствующим в pcDNA™6,2/cGeneBLAzer™-DEST плазмиде (Invitrogen, Cat. 12578-043), тем самым замещая оригинальный CMV промотер, и помещали IRE, регулирующий трансляцию гена ферритина, примерно на 170 пар оснований выше инициирующего кодона репортерного гена. #354 клетки собирали из культур с примерно 80%-ной конфлюентностью, высевали в концентрации $1,8\times10^5$ клеток/мл в среде DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028), содержащей 10% FBS (Clontech, Cat. 631106), 1% пенициллин-стрептомицин, 200 мкг/мл Гигромицин B (Invitrogen, Cat. 10687-010), бластицидин 5 мкг/мл (Invitrogen, Cat. R-210-01), 4 мкг/мл доксициклин (Clontech, Cat. 631311), в объеме 50 мкл на лунку в 384-луночные планшеты, покрытые поли-d-лизином (PDL), и инкубировали при 37°C с 5% CO_2. После инкубирования в течение ночи, добавляли серийные разведения тестируемых соединений (10 мкл/лунку) в четырех повторах, и планшеты далее инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO_2. Клетки промывали 3 раза сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS), оставляя 25 мкл на лунку. Активность BLA определяли путем добавления к клеткам 5 мкл/лунку GeneBlazer реагента CCF4-AM (Invitrogen, Cat. K1085). После инкубирования планшетов в темноте при 18°C в течение 60 мин, замеряли сигналы синей и зеленой флуоресценции на сканирующем спектрофотометре для чтения планшетов Safire2 (Tecan) с длиной волны возбуждающего луча 410 нм и испусканием при 458 нм (синий) и 522 нм (зеленый). Вычисляли соотношение интенсивности синей/зеленой флуоресценции как критерий активности BLA, и определяли значение EC_{50} по вычисленному соотношению синей/зеленой флуоресценции, как описано для анализа интернализации гепсидина. Данные EC_{50} для протестированных ингибиторов Fpn приведены в табл. 3. Значение EC_{50} для гепсидина в этом тесте составляет 0,096 ± 0,063 мкМ (n = 37).

Таблица 3: средние (AVE) значения EC_{50} для ингибиторов Fpn, протестированных в анализе вызванного железом ответа, приведены для нескольких измерений.

Таблица 3

Соединение №	BLAzer EC50 (мкМ)
1	0,93
2	1,03
3	3,17
4	1,259
5	0,734
7	12,9
8	10,1

Соед. №	BLAzer EC50 (мкМ)	Соед. №	BLAzer EC50 (мкМ)	Соед. №	BLAzer EC50 (мкМ)	Соед. №	BLAzer EC50 (мкМ)
12	8,27	93	20,55	140	>20,00 < 50	191	8,38
37	7,92	94	0,53	141	1,11	193	3,64
38	2,98	97	1,81	144	0,47	194	>3,22 < 50
39	2,90	99	22,80	145	4,7	195	3,55
40	1,45	100	6,56	151	0,72	196	12,72
42	36,26	101	2,92	152	0,17	199	5,70
43	30,95	102	1,85	154	0,74	205	3,83
44	18,31	105	2,63	155	8,17	206	3,26
46	38,67	108	4,12	156	16,13	207	2,76
55	1,23	109	2,62	158	0,62	208	0,50
56	10,38	111	0,62	159	1,16	209	3,38
57	2,11	112	13,47	160	1,91	211	6,1
58	1,72	114	4,45	161	17,18	220	17,0
59	1,38	116	2,79	162	4,37	226	2,34
61	37,46	118	2,69	164	2,11	227	24,90
64	4,53	120	1,60	165	2,59	228	2,12
65	32,33	122	4,33	167	2,84	230	6,38
68	10,40	123	3,04	169	8,23	236	12,72
71	1,79	126	1,26	170	3,96	239	0,88
75	6,00	127	0,42	171	1,23	243	1,40
79	0,84	128	0,097	173	0,10	244	3,86
82	0,76	129	10,56	174	7,73	247	3,15
84	13,15	131	0,75	179	25,94	249	1,55
85	18,69	132	13,94	181	3,72	250	0,46
86	22,34	134	4,09	182	6,84	251	2,27
87	16,56	135	>20,00 < 50	183	3,58	253	3,176
88	13,08	136	>20,00 <50	184	1,60	256	0,628
89	5,05	137	5,75	186	4,94	257	0,636
90	4,03	138	1,72	188	>39,07 < 50	258	2,525
92	17,78	139	>20,00 < 50	189	3,10	265	1,998
						273	3,604
						274	1,122
						277	0,17

4. Анализ интернализации и разложения ферропортина.

HEK-293 линию клеток #354 (описана в примере 3) использовали для измерения способности соединений вызывать интернализацию и разложение ферропортина (Fpn) методом сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS). Инкубирование HEK-293 #354 клеток в доксициклинсодержащих средах индуцировало экспрессию химерного белка человеческий Fpn-GFP на поверхности клеток. Данные 10 независимых экспериментов показали, что выращивание HEK#354 клеток в течение 48 ч в присутствии 4 мкг/мл доксициклина индуцировало в среднем 42,6% ± 6,4% Fpn-GFP-положительных клеток. Низкомолекулярные Fpn-ингибирующие соединения тестировали на предмет дозозависимого влияния на Fpn-GFP среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) на линии клеток HEK-293 #354, как описано ниже.

HEK#354 клетки собирали из культур с конфлюентностью около 80%, высевали в концентрации $0,6\times10^6$ клеток/мл в среде DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028), содержащей 10% FBS (Clontech, Cat. 631106), 1% пенициллин-стрептомицин (Invitrogen, Cat. 15140-122), 200 мкг/мл гигромицин B (Invitrogen, Cat. 10687-010), бластицидин 5 мкг/мл, (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 мкг/мл доксициклин (Clontech, Cat. 631311), в количестве 50 мкл на лунку в 384-луночных планшетах (Greiner; Cat. 781091) и выращивали при 37°C с 5% CO_2. После инкубирования в течение ночи, добавляли 10 мкл/лунку серийных разбавлений тестируемых соединений в четырех повторах, и планшеты инкубировали далее при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. Клетки один раз промывали FACS-буфером (фосфатно-буферный солевой раствор, содержащий 1% FBS, 2 мМ EDTA и 0,05% NaN_3), собирали в FACS-буфере с 0,5 мкг/мл иодида пропидия (Sigma, Cat. P4864) и анализировали на проточном цитометре (CANTO™ II, BD Biosciences), оснащенном высокопроизводительным сэмплером. Живые HEK#354 клетки отделяли как отрицательную по иодиду пропидия популяцию и анализировали на предмет экспрессирования Fpn-GFP. Вычисляли значение MFI Fpn-GFP для >2000 живых клеток для каждого разведения соединения, используя FlowJo (Tree Star's, Oregon), и вычисляли потенциал Fpn-ингибиторов к индуцированию ин-

тернализации и разложения Fpn-GFP, как описано для анализа интернализации гепсидина. Значения EC_{50} для ингибиторов Fpn, протестированных в анализе интернализации и разложения ферропортина методом FACS, приведены в табл. 4. Среднее значение EC_{50} для гепсидина в этом анализе составляет 0,004±0,002 мкМ.

Таблица 4: средние (AVE) значения EC_{50} для ингибиторов Fpn, протестированных в анализе интернализации и разложения ферропортина, приведены для нескольких измерений.

Таблица 4

Соединение №	EC50 (мкМ)
1	0,22
2	0,63
3	1,84
4	1,198
5	0,549
7	1,89
8	1,13

Соед. №	EC50 (мкМ)	Соед. №	EC50 (мкМ)	Соед. №	EC50 (мкМ)	Соед. №	EC50 (мкМ)
40	0,81	137	11,073	171	0,571	211	4,43
55	1,029	138	0,678	171-B	0,319	213 x 3 HCl	4,14
58	0,387	139	>20,0 < 50	173	0,071	220	3,82
82	0,689	140	>20,0 < 50	174	3,960	226	0,49
94	0,22	141	0,290	175	12,452	227	1,58
109	0,885	142	39,745	176	16,985	228	0,46
111	0,075	144	0,043	179	1,207	228-B	0,22
112	3,775	145	1,245	181	0,930	230	0,95
113	41,330	148	1,050	182	23,692	231	8,33
114	2,956	151	0,523	183	1,850	236	2,16
115	38,250	152	0,071	184	1,188	239	0,32
116	0,590	154	0,130	186	5,059	243	0,51
117	>25,0 < 50	155	3,954	188	35,985	244	1,69
118	4,908	156	12,110	189	0,679	247	2,18
120	0,530	157	7,862	191	2,512	249	0,95
122	3,015	158	0,325	193	3,946	250	0,60
123	4,507	159	0,757	193-B	1,391	251	1,42
126	0,757	160	1,287	194	8,050	253	1,828
127	0,081	161	5,300	195	1,459	256	0,736
128	0,006	162	1,412	196	24,845	257	0,518
129	4,464	163	7,411	199	2,966	258	1,231
131	0,194	164	3,207	205	11,115	265	1,196
132	2,148	165	0,587	206	2,072	273	1,721
134	5,194	166	>20,0 < 50	207	1,608	274	0,582
135	21,210	167	1,462	208	0,15	277	0,069
136	17,860	169	4,121	209	2,440		

Анализ убиквитинирования и разложения ферропортина.

Известно, что контакт клеток, экспрессирующих ферропортин (Fpn), с гепсидином инициирует убиквитинирование и последующие интернализацию и разложение Fpn (Qiao, 2012). Способность ингибиторов Fpn вызывать убиквитинирование и разложение Fpn исследовали путем анализа иммунопреципитации с использованием J774 линии клеток мышиных макрофагов, которая экспрессирует Fpn при обработке железом.

J774 клетки (DSMZ, Cat. ACC170) высевали в концентрации $0,8\times10^6$ клеток/мл в 15 мл среды (DMEM Gibco Cat. 11971-025, 10% инактивированной нагреванием FBS Gibco Cat. 10500-064, 1% пенициллин-стрептомицин Gibco Cat. 15140-122), содержащей 200 мкМ Fe(III)-NTA, в чашках Петри диаметром 10 см (Greiner Cat. 664160) и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO_2. Клетки инкубировали с синтетическим человеческим гепсидином (Bachem, Cat. H-5926) или Fpn-ингибирующими соединениями 10 мин или 120 мин. Клетки промывали и лизировали ледяным лизирующим буфером (Pierce, Life Technoligies, Cat. 87787), включающим смесь ингибиторов протеаз 1X HALT (Life technologies, Cat.

78429) и 10 мМ иодацетамид (Sigma, Cat. I6125) для стабилизации убиквитинированных белков. Иммунопреципитацию проводили с помощью Pierce Classic IP Kit (Life Technologies, Cat. 26146) согласно методике производителя. Вкратце, 2 мг белка в 1,25 мл IP лизисного буфера инкубировали посредством перемешивания в течение 1 ч при 4°C с контрольным агарозными бусинами для предварительной очистки лизата и уменьшения неспецифичного сигнала. Несвязанный лизат затем инкубировали в течение ночи с 12 мкг (на реакцию) аффинно-очищенного анти-Fpn антитела F308, которое выращивали против GST химерного белка аминокислот 224-308 мышиного Fpn. Иммунные комплексы улавливали путем прикапывания бусин Pierce Protein A/G Plus Agarose (Life Technologies, Cat. 20423) из расчета 14 мкл на реакцию, и полученную суспензию инкубировали 1,5 ч при 4°C с аккуратным перемешиванием переворачиванием. Бусины промывали и иммунные комплексы напрямую элюировали 75 мкл буфера SDS NuPAGE LDS (Life Technologies, Cat. NP0007), содержащего DTT (Life Technologies, Cat. NP0009).

После иммунопреципитации образцы анализировали методом вестерн-блоттинга с применением сыворотки, содержащей кроличьи антитела к мышиному MTP1 (Alpha Diagnostic International, Cat. MTP11-A), и моноклональных мышиных антител к моно- и полиубиквитинированным конъюгатам (Enzo Lifesciences, Cat. BML-PW8810) для детектирования ферропортина и убиквитина соответственно. Конъюгированные с пероксидазой хрена мышиные моноклональные антитела к легкой цепи IgG кролика (Abcam, Cat. ab99697) и к мышиному IgG H&L (Abcam, Cat. ab6789) использовали в качестве вторичных антител.

Ряд из одиннадцати ингибиторов Fpn тестировали этим методом и сравнивали с гепсидином. Как показано на фиг. 1 и в табл. 5, обработка клеток ингибиторами Fpn приводит к быстрому убиквитинированию в течение 10 мин (фиг. 1 верхняя часть) и разложению Fpn через 2 ч (фиг. 1 нижняя часть). Степень разложения Fpn ингибиторами Fpn была сравнима с эффектом гепсидина. Однако, обработка гепсидином давала убиквитинированный Fpn с более высоким молекулярным весом, по сравнению с обработкой ингибитором Fpn, свидетельствуя о полиубиквитинировании при воздействии гепсидина, в отличие от моноубиквитинирования при воздействии ингибитора Fpn.

Табл. 5: свод результатов по ингибиторам Fpn, протестированным в анализе убиквитинирования и разложения Fpn. Эффект от обработки ингибиторами Fpn в отношении разложения Fpn и убиквитинирования Fpn оценивали визуально по Вестерн-блоттингу (+: сравнимый с гепсидином; -: нет эффекта; +/-: средний эффект).

Таблица 5

Соединение №	Концентрация (мкМ)	Убиквитинирование Fpn (10 мин.)	Разложение Fpn (120 мин.)
1	0,12	+	+
40	1,9	+	+
94	0,3	+	+
111	0,3	+	+
126	0,8	+/-	+
127	0,1	+	+
128	0,05	+	+
152	0,04	+	+/-
167	1,5	+	+
208	0,2	+	+
226	0,5	+	+
гепсидин	0,15	+	+

Фиг. 1. Ингибитор Fpn инициирует убиквитинирование и разложение Fpn, экспрессируемого в линии клеток мышиных макрофагов. J774 клетки инкубировали в течение ночи с Fe(III)-NTA для инициирования выработки Fpn. Затем клетки обрабатывали 10-кратными IC_{50} концентрациями, определенными в анализе интернализации гепсидина (см. табл. 1), гепсидином (гепсидин, 150 нМ) или ингибиторами Fpn: иллюстративный пример № 208 (210 нМ), иллюстративный пример № 167 (1,5 мкМ), соединение № 127 (120 нМ), соединение № 152 (40 нМ) в течение 10 или 120 мин перед сбором и иммунопреципитацией анти-Fpn антителом F308. Клетки, обработанные без добавления активных веществ, собирали через 120 мин (Контроль).

Иммуноблоттинг иммунопреципитатов с анти-Fpn антителом MTP1 выявил исчезновение ферропортина через 120 мин после обработки ингибиторами Fpn, в сопоставимой с образцом, обработанным гепсидином, степени (верхняя часть). Быстрое убиквитинирование Fpn наблюдалось через 10 мин после обработки клеток ингибиторами Fpn и гепсидином. Белковые стандарты молекулярных весов приведены слева в кДа.

5. Подавление выведения железа ингибиторами ферропортина.

Активность гепсидина и соединений-ингибиторов ферропортина в плане способности блокировать экспорт железа посредством ферропортина тестировали на клетках T47D (ECACC, Cat. 85102201), как описано ниже.

Клетки размещали в 24-луночных планшетах (Greiner, Cat. 662160) по 350000 клеток а лунку и инкубировали в течение ночи с 100 мкМ ^{58}Fe (^{58}Pe(II)-сульфат, Vifor Pharma Batch No. ROR 3085) в среде,

содержащей 500 мкМ L-аскорбиновой кислоты (Sigma Aldrich, Cat. 795437). Клетки один раз промывали 500 мкл буфером захвата железа (IUB; PIPES 40мМ, Cat. P1851, глюкоза моногидрат 10 мМ, Cat. 49158, хлорид натрия 260 мМ, Cat. 71379, хлорид калия 20 мМ, Cat. P9541, сульфат магния 2 мМ, Cat. 63138, Sigma Aldrich), затем один раз удаляющим буфером (2 мин инкубирования, BPDS 100 мкМ, Cat. 11890 и $Na_2S_2O_4$ 500 мкМ, Cat. 157953, Sigma Aldrich, в IUB), и снова два раза IUB. Серийные разведения гепсидина (Bachem) или ингибиторов ферропортина (4-0,0064 мкМ, 5-кратное разведение) добавляли в общем объеме 0,6 мл на лунку. Клетки инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение 20 ч. Собирали надосадочные растворы и определяли содержание Fe с применением масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS, Thermo Scientific, Element 2). Отделяли пеллеты для измерения концентрации белков. Результаты наносили на диаграмму, выражая их в нанограммах ^{58}Fe в надосадочном растворе на миллиграмм белка в клеточных лизатах. иллюстративный пример № 127 подавлял выведение железа в близкой степени с эндогенным Fpn лигандом гепсидином (фиг. 2).

Фиг. 2. Репрезентативный пример подавления выведения железа гепсидином (IC_{50}: 0,086 мкМ) и иллюстративным примером № 127 (IC_{50}: 0,080 мкМ).

6. Гипоферремия у интактных мышей.

Инъецирование синтетического гепсидина интактным мышам (дикий тип) приводило к понижению уровня железа в плазме крови (на 40-50% относительно контрольной группы) с максимальным эффектом через 3-4 ч после введения (Rivera, 2005; фиг. 3A). Эти данные говорят о том, что вводимый инъекционно гепсидин связывается и инициирует интернализацию ферропортина (Fpn) в дуоденальных энтероцитах и спленоцитах, вызывая быстрое падение уровня железа в плазме крови. Аналогично, вводимые перорально низкомолекулярные ингибиторы Fpn понижали уровень железа в плазме крови у WT C57BL/6 мышей дозозависимым образом (фиг. 3B), с эффективностью, сравнимой с гепсидином. Эти данные показывают, что интактных мышей можно использовать в качестве простой и надежной модели для тестирования острой эффективности ингибиторов Fpn in vivo.

Самок C57BL/6 мышей (Janvier, France) в возрасте 9 недель держали на стандартной диете (Harlan Provimi Kliba 3436) и вводили перорально (p.o.) соединения или соответствующее количество носителя в объеме 10 мл/кг веса тела. Ингибиторы Fpn вводили в виде препарата в 0,5%-ном растворе метилцеллюлозы в воде или 20% кремофор EL/вода и вводили перорально мышам в дозировке 10, 30 или 100 мг/кг веса тела. Через 3 ч мышей претерминально усыпляли в камерах с изофлураном и брали образцы крови из ретроорбитального сплетения. Мышей умерщвляли цервикальной дислокацией и отбирали селезенку, печень и двенадцатиперстную кишку, используя их в дальнейшем для биомаркерного анализа. Все эксперименты проводили в соответствии с лицензией, подтвержденной компетентными ветеринарными службами. Плазму отделяли центрифугированием крови в гельсодержащих микроконтейнерах, и уровень железа в плазме определяли с помощью теста MULTIGENT Iron assay (Abbott Diagnostics, 6K95). В каждой группе было по восемь мышей, и применяли однонаправленный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для анализа статистических различий между экспериментальными группами. Эффективность некоторых ингибиторов Fpn для WT C57BL/6 мышей приведена в табл. 6.

Фиг. 3. Снижение уровня железа в плазме крови, вызываемое гепсидином и ингибитором ферропортина соединением 94 (иллюстративный пример № 94). A. Кинетика уровня железа у нативных мышей C57BL/6, которым инъецировали синтетический гепсидин (5 мг/кг) интраперитонеально (i.p.) в течение указанного времени.

*-*** - показывает статистически значимое снижение уровня железа в плазме крови по сравнению с мышами, которым вводили фосфатно-солевой буфер (PBS).

B. Уровень железа в плазме крови у нативных мышей C57BL/6, которым вводили указанные количества гепсидина (i.p.) или соединения 94 (иллюстративный пример № 94).

(p.o.) в течение 3 ч.

Табл. 6: эффективность ингибиторов Fpn, протестированных в модели гипоферремии у нативных мышей.

Снижение уровня железа в плазме крови, индуцируемое некоторыми ингибиторами ферропортина, вводимыми p.o. нативным WT C57BL/6 мышам в дозировке 10, 30 и 100 мг/кг. Относительное снижение уровня железа в плазме крови через 3 ч после введения вычисляли вычитанием средних значений концентрации железа в плазме крови у животных, которым вводили ингибитор Fpn, из значения для животных, которым вводили только носитель. Полученную разницу в средних значениях содержания железа между контрольной группой и группой, которой вводили тестируемое соединение, затем делили на среднее содержание железа в плазме для контрольной группы (которой вводили только носитель) и вносили в таблицу в виде процентов.

Таблица 6

	Снижение уровня железа в плазме через 3 часа (%)		
Соединение №	Доза 10 мг/кг	Доза 30 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	0	28	51
2	9	26	50
12	15	20	45
39	10	20	35
40	10	30	50
55	0	20	55
58	20	30	40
90	0	0	40
94	30	50	80
118	8	24	49
126	7	23	62
127	17	47	54
137	-2	14	25
154	13	35	56
159	4	26	60
167	19	17	34
171	10	42	61
193	13	11	31
208	50	65	73
228	13	26	55
239	12	20	51
250	5	18	40
277	6	21	54

7. Предотвращение всасывания железа у анемичных крыс.

Для оценки эффективности in vivo ингибиторов ферропортина (Fpn) в отношении блокирования всасывания железа, серию ингибиторов Fpn протестировали в крысиной модели анемии на всасывание железа. Крыс линии Wistar (возраст 3-4 недели, n=5, Janvier Labs) держали на диете с низким содержанием железа (Provimi-Kliba, Cat. 2039) до момента, когда их показатель гемоглобина (Hb) достигал 7-8 г/дл за один день до введения ингибиторов Fpn. За 1 ч до перорального введения 0,5 мг/кг сульфата железа, перорально вводили тестируемые соединения в виде препарата в растворе метилцеллюлозы или кремофор. Брали образцы крови из хвостовой вены за 1 ч до введения железа (-1 ч), сразу после введения ингибиторов Fpn (0ч) и через 1 час (1 ч), 3 часа (3 ч) и иногда вплоть до 6 часов (6 ч) после введения тестируемых соединений. Измеряли содержание железа в плазме крови (Abbott Diagnostics, Cat. 6K95) и вычисляли подавление роста содержания железа в плазме крови через 3 ч после введения тестируемых соединений, как критерий эффективности ингибиторов Fpn в блокировании всасывания железа (табл. 7). Как показано на фиг. 4, пероральное введение ингибитора Fpn - иллюстративного примера № 55 - в дозировке 3, 10 или 30 мг/кг снижало содержание железа в плазме крови на 54, 72 и 89%, соответственно, через 3 ч после введения железа, по сравнению с содержанием железа в плазме крови у контрольных животных перед введением железа, с корректировкой на фоновую концентрацию железа в плазме крови у контрольных животных, которым не вводили дозу железа.

Табл. 7: ингибиторы Fpn, протестированные в крысиной модели анемии на предмет подавления всасывания железа. Показаны значения относительного подавления (%) роста концентрации железа в плазме крови, скорректированные на средние фоновые значения концентрации железа в плазме крови в контрольной группе, которой не вводили дозу железа, в сравнении с контрольными группами, которым вводили только носитель перед введением железа. Показаны средние значения для групп (n=5), которым вводили указанные дозировки ингибитора Fpn. Показаны статистически значимые (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с критерием Бонферрони) различия между тестовой группой (вводили тестируемое соединение) и контрольной группой (вводили только носитель) (*** $p<0,001$; ** $p<0,01$, * $p<0,05$).

Фиг. 4. Дозозависимая блокировка всасывания железа у анемичных крыс ингибитором Fpn - иллюстративным примером № 55. За 1 ч до перорального введения дозы сульфата железа (0,5 мг/кг), перорально вводили иллюстративный пример № 55 в дозировке 3 мг/кг (светло-голубая линия), 10 мг/кг (зеленая линия) или 30 мг/кг (темно-синяя линия). Введение иллюстративного примера № 55 приводило к статистически значимому ($p<0,001$) и дозозависимому подавлению роста концентрации железа в плазме крови, наблюдаемого через 3 ч после введения железа, у животных, которым вводили только носитель (красная линия). Показаны также фоновые значения содержания железа в плазме крови у группы, которой вводили только носитель и не вводили железо (черная линия). Для каждой группы и момента времени указаны средние значения со стандартными отклонениями.

Таблица 7

	Подавление роста концентрации железа в крови (%) через 3 часа				
Соед. №	Доза 1 мг/кг	Доза 3 мг/кг	Доза 10 мг/кг	Доза 30 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	н.о.	2,1	42,6**	64,9***	н.о.
2	н.о.	-3	29**	57***	н.о.
40	н.о.	н.о.	32**	53***	97***
55	н.о.	54***	72***	91***	109***
58	н.о.	н.о.	н.о.	64***	95***
94	59***	0	70***	н.о.	н.о.
127	н.о.	-8	47***	79***	н.о.
154	н.о.	22*	16	58***	н.о.
159	н.о.	21**	32***	71***	н.о.
167	н.о.	-39***	-34***	47***	н.о.
171	н.о.	-3	16**	34***	н.о.
208	н.о.	59***	86***	109***	н.о.

н.о. = не определено.

8. Коррекция гиперферремии у мышей с дефицитом бета2-микроглобулина.

Мутации в генах, участвующих в регулировке работы системных депо железа, таких как гепсидин (Hamp1), вызывают перенасыщение железом у мышей и людей. HFE, HJV и TFR2 молекулы на гепатоцитах необходимы для сигнализации об адекватной выработке гепсидина, и их дефицит приводит к патофизиологически низким концентрациям гепсидина и избыточному всасыванию железа. HFE мутации являются наиболее частой причиной врожденного гемохроматоза (HH) у людей европеоидной расы. HFE является представителем MHC-класса изомембранной молекулы, которая связывается с бета2-микроглобулином и участвует в транскрипционной регулировке гепсидина через рецептор костного морфогенетического белка (BMPR). HFE-/- мыши имеют пониженный уровень гепсидина, у них развивается гиперферремия и высокое содержание железа в печени, что делает их подходящей животной моделью для изучения перенасыщения железом у людей (Zhou, 1998). У мышей с дефицитом бета2-микроглобулина (b2m-/-) развивается гиперферремия и гемохроматоз, аналогично HFE-/- животным, поскольку бета2-микроглобулин необходим для экспрессирования HFE на поверхности клеток и функционирования HFE (Rothenberg and Voland, 1996). Вследствие недоступности HFE-/-мышей, использовали b2m-/- мышей в качестве модели перенасыщения железом. Пилотное исследование подтвердило, что мыши HFE-/- и b2m-/- имеют сходные параметры, имеющие отношение к обмену железа.

Самок и самцов гомозиготных b2m-/- мышей получали от Jackson Laboratories (B6,129P2-B2mtm1Unc/J, Stock Number: 002087) в возрасте от 6 до 7 недель и держали на стандартной диете (Harlan Provimi Kliba 3436) без ограничения доступа к пище и воде. Мышей WT C57BL/6 соответствующего возраста и пола получали от Charles River. Для изучения острых эффектов ингибиторов ферропортина (Fpn) на перенасыщение железом, b2m-/- мышам вводили тестируемые соединения или соответствующее количество носителя в объеме 10 мл/кг веса тела. Соединения-ингибиторы Fpn вводили в виде препарата в 0,5% метилцеллюлоза/вода или 20% кремофор EL/вода, и вводили мышам перорально в дозировке 50 мг/кг веса тела. WT контрольные животные получали только носитель. Через 3 ч мышей претерминально усыпляли в камерах с изофлураном и брали образцы крови из ретроорбитального сплетения. Мышей умерщвляли цервикальной дислокацией и отбирали селезенку, печень и двенадцатиперстную кишку, используя их в дальнейшем для биомаркерного анализа. Все эксперименты проводили в соответствии с лицензией, подтвержденной компетентными ветеринарными службами. Плазму отделяли центрифугированием крови в гельсодержащих микроконтейнерах (BD Biosciences), и уровень железа в плазме определяли с помощью теста MULTIGENT Iron assay (Abbott Diagnostics, 6K95). В каждой группе было по 4-9 мышей, и применяли однонаправленный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для анализа статистических различий между экспериментальными группами.

Для исследования эффекта ингибиторов Fpn - иллюстративного примера № 40 и иллюстративного примера № 94 - в условиях перенасыщения железом, b2m-/- мышам или WT контрольным животным вводили ингибиторы Fpn или носитель в течение 3 ч. Вследствие своей генетически обусловленной недостаточности, b2m-/- мыши, которым вводили только носитель, показывали существенно более высокий уровень железа в плазме крови, по сравнению с WT мышами (фиг. 5, среднее для группы 60 мкМ в A и 56 мкМ в B). Введение b2m-/- мышам иллюстративного примера № 40 или иллюстративного примера № 94 в дозировке 50 мг/кг в течение 3 ч корректировало повышенный уровень железа в плазме крови до значений, наблюдаемых у контрольных WT животных. Эти данные демонстрируют острую эффективность низкомолекулярных ингибиторов ферропортина в релевантной модели заболевания. Коррекция содержания железа в плазме крови наблюдалась в дополнительных исследованиях, как кратко резюмировано в табл. 8.

Фиг. 5. Полная корректировка повышенного содержания железа в плазме крови у b2m-/-мышей при введении ингибиторов ферропортина - иллюстративный пример № 40/метилцеллюлоза (A.) и иллюстративный пример № 94/кремофор EL (B.) - в течение 3 ч.

Табл. 8: ингибиторы Fpn, протестированные в мышиной модели дефицита бета2-микроглобулина на предмет снижения повышенного содержания железа в плазме крови.

Кровь брали через 1 (#) или 3 (##) часа после перорального введения указанных дозировок ингибиторов Fpn мышам с дефицитом бета2-микроглобулина и определяли концентрации железа в плазме крови. Показано относительное уменьшение (%) содержания железа в плазме крови, которое вычисляли путем вычитания средних значений содержания железа у животных, которым вводили ингибитор Fpn, из значений, найденных для животных, которым вводили только носитель. Разницу в средних значениях содержания железа между контрольной (вводили только носитель) и тестовой (вводили тестируемые соединения) группой затем делили на среднее содержание железа в контрольной группе и выражали в процентах. Значения для самок (♀) и самцов (♂) приведены отдельно, поскольку было отмечено выраженное половое различие в эффективности. Показаны обнаруженные статистически значимые (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с критерием Бонферрони) различия между группами, которым вводили тестируемое соединение, и контрольными группами (вводили только носитель) (*** $p<0,001$; ** $p<0,01$, * $p<0,05$).

Таблица 8

		Снижение содержания железа в крови (%)	
Соед. №		**Доза 20 мг/кг**	**Доза 60 мг/кг**
1	♀	31**	52**
	♂	31**	59**
2	♀	27	57**
	♂	29	66**
40#	♀	0	13
	♂	35**	32**
40#	♀	н.о.	10
	♂	н.о.	58**
94##	♀	н.о.	47
	♂	н.о.	67
127	♀	47***	74***
	♂	21	83**
208##	♀	9	49***
	♂	44	67**

9. Предотвращение перенасыщения железом у мышей с дефицитом бета2-микроглобулина.

Как результат пониженного содержания гепсидина и усиленного всасывания железа, мыши с дефицитом бета2-микроглобулина (b2m-/-), находящиеся на стандартной диете, аккумулируют избыточные количества железа в печени, сердце и поджелудочной железе. Пилотное исследование показало, что накопление железа в печени у мышей b2m-/-начинается в возрасте 3-4 недель, и что содержание железа в печени достигает 4-кратного значения по сравнению с мышами дикого типа (WT) в возрасте 6 недель. Кроме того, перевод 3-недельных b2m-/- мышей на диету с низким содержанием железа (LID) сразу после завершения грудного вскармливания предотвращало накопление железа в печени в возрасте 6-7 недель. Исследовали эффективность ингибиторов Fpn в предотвращении накопления железа в печени у b2m-/- мышей. Мышам b2-/- в возрасте 3 недель, содержащимся на диете с низким содержанием железа (LID), вводили ингибитор Fpn или только носитель (метилцеллюлоза; 10 мл/кг). У мышей был доступ к питьевой воде с добавкой 1мМ $^{58}Fe(II)$-сульфата и 10 мМ аскорбиновой кислоты. Введение ингибитора Fpn или носителя с последующим доступом к железосодержащей воде продолжали в течение 14 дней. Мышей усыпляли и анализировали содержание железа в печени и селезенке методом ICP-OES (определяли все изотопы железа), а ткани печени дополнительно анализировали на предмет концентрации ^{58}Fe (ICP-MS). Данные, резюмированные в табл. 9, показывают, что пероральное введение ингибиторов Fpn в течение двух недель предотвращало накопление железа в печени у b2m-/- мышей и повышало концентрацию железа в селезенке, что указывает на ингибирование ферропортина как в кишечнике, так и в селезенке.

Приведенные данные демонстрируют эффективность низкомолекулярного ингибитора ферропортина в предотвращении накопления железа в печени у b2-/- мышей, что подтверждает правильность концепции в соответствующей модели заболевания.

Табл. 9: ингибиторы Fpn, протестированные в мышиной модели дефицита бета2-микроглобулина на предмет подавления перенасыщения железом в печени.

Печень и селезенку отбирали после 14 дней введения (перорально; 2 раза в день) указанных дозировок ингибиторов Fpn мышам с дефицитом бета2-микроглобулина. Общую концентрацию железа в тканях печени и селезенки определяли с помощью метода ICP-OES, а концентрацию ^{58}Fe в печени определяли с помощью метода ICP-MS. Показаны относительные изменения (%) содержания железа в тканях, которые были вычислены нормализацией разницы между средними значениями содержания железа в тканях для животных, которым вводили ингибиторы Fpn, и для животных, которым вводили только носитель, по среднему значению для контрольной группы (которой вводили только носитель). Значения для самок (♀) и самцов (♂) приведены отдельно, поскольку было отмечено выраженное половое разли-

чие в эффективности. Показаны обнаруженные статистически значимые (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с критерием Бонферрони) различия между группами, которым вводили тестируемое соединение, и контрольными группами (вводили только носитель) (*** p<0,001; ** p<0,01, * p<0,05). н.о. = не определено; н.д. = недоступно.

Таблица 9

Соед. №		Увеличение общего уровня железа в селезенке (%)		Снижение общего уровня железа в печени (%)		Снижение уровня ^{58}Fe в печени (%)	
		Доза (мг/кг)					
		20	60	20	60	20	60
1	♀	21	65	-1	15	4	59
	♂	28	49	16	25	-8	22
2	♀	13	1	26	45	60**	77***
	♂	18	-20	10	28	24	70
40	♀	50*	85***	32	67*	44	80*
	♂	25	24	31	69***	53*	81***
40	♀	н.о.	9	н.о.	66	н.о.	67
	♂	н.о.	36	н.о.	85**	н.о.	95**
94	♀	н.о.	65	н.о.	57	н.о.	н.д.
	♂	н.о.	41	н.о.	79	н.о.	н.д.
127	♀	71*	51	-38	2	34	63***
	♂	-7	-16	50**	65***	71***	73***
208	♀	56**	150***	15	8	71*	87**
	♂	21	43	41	84**	58	94**

10. Улучшение при анемии, неэффективном эритропоэзе и перенасыщении железом в мышиной модели средней β-талассемии.

β-талассемия - это наследственная анемия, вызванная мутациями гена β-глобина гемоглобина, приводящая к появлению атипичных красных кровяных телец с сокращенным временем жизни. Наиболее тяжелая форма, большая талассемия, требует переливаний крови, которые приводят к развитию вторичного перенасыщения железом. У пациентов со средней талассемией наблюдается независимая от переливаний крови анемия средней тяжести, но у них все же развивается перенасыщение железом из-за неэффективного эритропоэза и хронического подавления выработки гепсидина.

Как показано в предшествующих примерах, пероральные ингибиторы ферропортина (Fpn) аналогично гепсидину блокируют осуществляемый ферропортином экспорт железа из клеток in vitro, и при введении мышам дикого типа временно понижают уровень железа в плазме крови. Основываясь на этих результатах и опубликованных исследованиях (Schmidt PJ, et al., Blood 2013, Guo S, et al., JCI, 2013 и Casu C. et al., Blood, 2016), ингибиторы Fpn тестировали в отношении их способности предотвращать накопление железа и улучшать эритропоэз при средней талассемии посредством ограничения всасывания железа и повторного использования железа из стареющих эритроцитов. Эффективность ингибиторов Fpn исследовали с помощью мышиной модели независимой от переливаний крови β-талассемии. У мышей с гетерозиготной делецией генов β1 и β2 глобина (называемых Hbb th3/+ мышами) развивается независимая от переливаний крови β-талассемия, неэффективный эритропоэз, спленомегалия и вторичное перенасыщение железом в селезенке, печени и почках. Гетерозиготных Hbb th3/+ мышей получали от Jackson Laboratories (B6;129P-Hbb-b1tm1Unc Hbb-b2tm1Unc/J, Stock Number: 002683) в возрасте 8-18 недель, и во время эксперимента держали на диете с низким содержанием железа (Harlan Provimi Kliba 2039, 13,4 ppm Fe) без ограничения доступа к пище. Hbb th3/+ мышам вводили два раза в сутки либо тестируемое соединение в дозировке 20 или 60 мг/кг, либо метилцеллюлозу (10 мл/кг, Sigma, Cat. 274429) в качестве носителя. В промежутках между введениями указанных доз, мыши имели доступ к питьевой воде с добавкой 1 мМ ^{58}Fe(II)-сульфата (Vifor Pharma, Batch No. ROR 3096) и 10 мМ аскорбиновой кислоты (Sigma, Cat. 795437) в течение 6 ч. Концентрацию ^{58}Fe(II)-сульфата, добавляемого в питьевую воду, подбирали таким образом, чтобы заместить потребление железа со стандартным кормом для грызунов, где содержание железа составляет 250 м.д. Доступ к воде без ^{58}Fe(II)-сульфата и аскорбиновой кислоты предоставляли во время остальных 18 ч. Введение ингибиторов Fpn или носителя с последующим доступом к железосодержащей воде повторяли на протяжении 20-46 дней.

Аналогично показанному ранее для мышей дикого типа и b2m-/- мышей, ингибиторы Fpn, вводимые в течение 3 ч, эффективно понижали уровень железа в плазме крови также у Hbb th3/+ мышей (табл. 10), демонстрируя способность данных малых молекул вызывать ограничение уровня железа.

Hbb th3/+ мыши являются анемичными, с уровнем гемоглобина в диапазоне 70-80 г/л. Пероральное введение ингибиторов Fpn мышам Hbb th3/+ в течение двух недель значительно повышало уровень гемоглобина по сравнению с контрольной группой, которой вводили только растворитель (табл. 10). Изменение уровня гемоглобина у группы, которой вводили тестируемые соединения, по сравнению с контрольной группой, достигало 19-22 г/л к концу исследования. Дополнительно замеряли также гематологические параметры в периферической крови с помощью автоматического анализатора кровяных телец. Введение Hbb th3/+ мышам ингибиторов Fpn повышало число красных кровяных телец, увеличивало гематокрит и уменьшало концентрацию ретикулоцитов и ширину распределения эритроцитов по объему

(RDW), что свидетельствует об улучшении эритропоэза. Кроме того, Hbb th3/+ мыши, получавшие ингибиторы Fpn, имели значительно более низкое число лейкоцитов в крови в сравнении с контрольной группой, что дополнительно демонстрирует благоприятное воздействие ингибиторов Fpn на корректировку паталогически измененных параметров в данной модели заболевания. Таким образом, ингибиторы Fpn оказывали значительное улучшающее действие при анемии и корректировали состав крови в мышиной модели средней талассемии.

Неэффективный эритропоэз у Hbb th3/+ мышей вызывает избыточное разрастание эритроидных предшественников в селезенке, приводя к спленомегалии. Введение Hbb th3/+ мышам ингибиторов Fpn приводило к значительному снижению веса селезенки, демонстрируя потенциал ингибиторов Fpn обеспечивать реверсию спленомегалии (табл. 10).

Влияние ингибиторов Fpn на эритропоэз исследовали, анализируя процент дифференцирующихся эритроидных предшественников в костном мозге и селезенке с помощью проточной цитометрии и маркеров Ter119 (eBioscience, Cat. 17-5921) и CD44 (BioLegend, Cat. 103028). Клетки костного мозга или селезенки, выделенные из Hbb th3/+ мышей, которым вводились ингибиторы Fpn, содержали значительно меньший процент ранних эритроидных предшественников проэритробластов, базофильных и пролихроматических эритробластов, и более высокий процент зрелых эритроцитов, по сравнению с контрольной группой Hbb th3/+ мышей, которым вводили только носитель (табл. 10). Эти данные показали, что ингибиторы Fpn снижали выраженность неэффективного эритропоэза у Hbb th3/+ мышей, и эти результаты согласуются с улучшением гематологических параметров крови.

Содержание эритропоэтина в плазме крови у Hbb th3/+ мышей и пациентов, страдающих талассемией, повышено вследствие ответной реакции на анемию, гипоксию и неэффективный эритропоэз (Guo et al. JCI, 2013). У Hbb th3/+ мышей, которым вводили ингибиторы Fpn, наблюдалось значительно меньшее содержание эритропоэтина в плазме крови (DuoSet ELISA R&D Systems, Cat. DY959) по сравнению с контрольной группой, которой вводили только носитель, вероятнее всего вследствие частично скорректированной анемии и улучшенного эритропоэза (табл. 10).

Повышенный уровень эритропоэтина у Hbb th3/+ мышей вызывал усиление выработки эритроферрона - эритроид-регулирующего гормона, для которого известна способность подавлять гепсидин (Kautz L. et al., Nat. Genet., 2014). В соответствии с пониженным содержанием эритропоэтина в плазме крови, экспрессия мРНК эритроферрона была значительно понижена в селезенке Hbb th3/+ мышей, которым вводили ингибитор Fpn, по сравнению с мышами, которым вводили только носитель (табл. 10). Эритроферрон вырабатывается предшественниками эритроцитов, массово разрастающихся в селезенке Hbb th3/+ мышей вследствие экстрамедуллярного эритропоэза. Таким образом, влияние ингибиторов Fpn на экспрессию эритроферрона в селезенке осуществляется через улучшение эритропоэза.

Повышенная потребность в железе из-за неэффективного эритропоэза и хронически низкого уровня гепсидина у пациентов, страдающих талассемией, вызывает накопление железа в органах и соответствующие патологические проявления, такие как гепатоцеллюлярная карцинома и сердечная недостаточность (Rivella S. Haematologica, 2015). У Hbb th3/+ мышей всасывается избыточное количество железа как следствие неадекватно низкого уровня гепсидина в сопоставлении с высоким содержанием железа в печени, селезенке и почках, и повышенной экспрессией ферропортина в двенадцатиперстной кишке (Gardenghi S., Blood, 2007). Общее содержание в печени железа и ^{58}Fe в органах Hbb th3/+ мышей, которым вводили носитель или ингибиторы Fpn, анализировали методом эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES) и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) соответственно. Концентрации ^{58}Fe в печени и селезенке Hbb th3/+ мышей, которым вводили ингибиторы Fpn, были значительно ниже, чем у мышей, которым вводили только носитель, демонстрируя, что ингибиторы Fpn предотвращают накопление железа в органах (табл. 10).

Поскольку ингибиторы Fpn системно доступны, они способны блокировать экспорт железа во всех ферропортин-экспрессирующих тканях, включая двенадцатиперстную кишку, селезенку и печень. Соответственно, ожидается, что ингибиторы Fpn предотвращают всасывание железа из двенадцатиперстной кишки, однако они не могут удалить уже имеющееся железо из печени и селезенки. Действительно, общее содержание железа у мышей, которым вводили ингибитор Fpn или носитель, оставалось неизменным (данные не показаны). Важно, что ингибиторы Fpn значительно уменьшали концентрацию ^{58}Fe в селезенке и печени Hbb th3/+ мышей, демонстрируя способность данных малых молекул предотвращать накопление железа.

Кроме того, были детектированы активные формы кислорода (АФК) в клетках костного мозга с помощью флуоресцентного индикатора, CM-H_2DCFDA (Thermo Fisher Scientific, Cat. C6827). Проточный цитометрический анализ показал, что ингибиторы Fpn значительно уменьшали содержание АФК в зрелых эритроидных клетках, в сравнении с контрольной группой Hbb th3/+ мышей, которым вводили только носитель (табл. 10).

Эти данные показали способность перорально принимаемых низкомолекулярных ингибиторов ферропортина влиять на течение заболевание при улучшении состояния в случае анемии и неэффективного эритропоэза, а также при смягчении спленомегалии и при предотвращении дальнейшего накопления железа в печени и селезенке в модели средней β-талассемии.

Таблица 10

Параметр	Соед. 1	Соед. 2	Соед. 40	Соед. 127
Снижение железа в плазме при введении 20/60 мг/кг соединения	49/66%	50/69%	28/58%	68/81%
Коррекция анемии на день 20-48 при дозе 20/60 мг/кг	6/20 г/л	3/11 г/л	6 /13 г/л	12/20 г/л
Увеличение числа эритроцитов при дозе соединения 20/60 мг/кг	4/8%	0/33%	2/22%	0/36%
Уменьшение числа ретикулоцитов при дозе соединения 20/60 мг/кг	8/39%	0/11%	19/43%	16/61%
Повышение гематокрита при дозе соединения 20/60 мг/кг	0/4%	0/15%	0/1%	3/20%
Уменьшение RDW при дозе соединения 20/60 мг/кг	3/16%	0/15%	н.д./н.д.	19/25%
Уменьшение числа лейкоцитов при дозе соединения 20/60 мг/кг	32/44%	29/55%	0/36%	46/66%
Уменьшение АФК в эритроцитах костного мозга	20/45%	13/65%	н.д./н.д.	н.д./ 75%
Уменьшение относительного веса селезенки при дозе соединения 20/60 мг/кг	23/59%	16/47%	23/48%	40/61%
Уменьшение содержания ^{58}Fe в селезенке при дозе соединения 20/60 мг/кг	14/48%	13/40%	19/51%	43/68%
Предотвращение накопления ^{58}Fe в печени при дозе соединения 20/60 мг/кг	12/40%	14/47%	20/48%	39/59%
Уменьшение содержания эритропоэтина в плазме крови при дозе соединения 20/60 мг/кг	64/78%	4/27%	6/37%	32/33%
Снижение мРНК эритроферрона в селезенке при дозе соединения 20/60 мг/кг	82/292%	461/639%	н.д./н.д.	1012/3031%

Таблица 10: эффективность ингибиторов ферропортина в мышиной модели средней талассемии (Hbb th3/+ мыши). Указанные ингибиторы Fpn вводили дважды в сутки в течение 20 дней (соединения 1 и 2), 27 дней (соединение 127) или 46 дней (соединение 40). Результаты выражены в виде разницы с кон-

трольной группой (которой вводили только носитель) в случае гемоглобина, и в виде % изменения относительно контрольной группы для всех остальных приведенных параметров.

Получение иллюстративных соединений.

Общие детали экспериментов.

Коммерчески доступные реагенты и растворители (чистота: для ВЭЖХ) использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР спектры записывали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц, спектрометре Bruker DPX 250 МГц или спектрометре Bruker Avance 400 МГц в дейтерированных растворителях. Значения химических сдвигов (δ) приведены в миллионных долях.

Соединения очищали методом колоночной флэш-хроматографии на нормальнофазном силикагеле на системах Biotage Isolera с использованием подходящего SNAP картриджа и градиента. Альтернативно, соединения очищали на обращенной фазе с применением систем Biotage Isolera с использованием подходящего C18 SNAP картриджа и элюента для обращенно-фазной хроматографии, или методом препаративной ВЭЖХ (если указано).

Аналитическая ВЭЖХ-МС.

Метод A (MET/CR/1673).

Колонка	Supelco Ascentis Express (Part No. 53802-U) 2,1 x 30 мм, 2,7 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0	5
	1,5	100
	1,6	100
	1,61	5
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850	

Метод B (MET/CR/1600).

Колонка	Phenomenex Gemini–NX C18 (Part No. 00D-4453-B0) 2,0 x100 мм, 3 мкм колонка	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, 2 мМ бикарбонат аммония, забуферено до pH 10	
	B, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	5,50	100
	5,90	100
	5,92	5
Скорость потока	0,5 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 100-1000	

Метод C (MET/CR/1416).

Колонка	Waters Atlantis dC18 (Part No. 186001295) 2,1 x 100 мм, 3 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	5,00	100
	5,40	100
	5,42	5
Скорость потока	0,6 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 100-1000	

Метод D (MET/uPLC/AB101).

Колонка	Phenomenex Kinetix-XB C18 (Part No,00D-4498-AN) 2,1 x 100 мм, 1,7 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
Скорость потока	0,6 мл/мин	
Объем введения	1 мкл	

Детектирование	
Сигнал	УФ 215
PDA спектр	Диапазон: 200-400 нм, шаг: 1 нм
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-850

Метод E (MET/CR/1278).

Колонка	Waters Atlantis dC18 (Part No. 186001291) 2,1 x 50 мм, 3 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	2,50	100
	2,70	100
	2,71	5
	3,50	5
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850	

Метод F - MET/CR/0990.

Колонка	Phenomenex Gemini-NX C18 (00B-4453-B0) 2,0 x 50 мм, 3мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, 2 мМ бикарбонат аммония, забуферено до pH 10	
	B, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	1
	1,80	100
	2,10	100
	2,30	1
	3,50	1
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	

MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-850

Метод G - MET/CR/2044.

Колонка	Thermofisher Hypercarb™ Porous Graphitic Carbon 2,1 мм x 50 мм, мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, 25 мМ ацетат аммония в воде (для ВЭЖХ) pH~5	
	B, 25 мМ ацетат аммония в ацетонитриле (для ВЭЖХ)	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	2
	4	100
	5	100
	6	2
	6,5	2
Скорость потока	0,5 мл/мин	
Объем введения	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-850	

Метод H - METUPLCMS-A-004.

Колонка	Acquity UPLC BEH C18 2,1 мм X 50 мм, 1,7 мкм	
Темп.колонки	Комнатная	
Подвижная фаза	A, Вода /ацетонитрил, 9:1 + 0,1% муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил/вода, 9:1 + 0,1% муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	1,5	100
	1,7	100
	1,8	5
	2,0	5
Скорость потока	0,7 мл/мин	
Объем введения	4 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-800	

Метод I - METUPLCMS-A-006.

Колонка	Acquity UPLC HSS T3 2,1 мм X 100 мм, 1,8 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода /ацетонитрил, 9:1 + 0,1% муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил/вода, 9:1 + 0,1% муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Скорость потока	0,7 мл/мин	
Объем введения	4 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-800	

Метод J - METUPLCMS-A-007.

Колонка	Acquity UPLC BEH C18 2,1 X 100 мм , 1,7 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, 2 мМ бикарбонат аммония	
	B, Ацетонитрил : 2 мМ бикарбонат аммония (95 : 5)	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Скорость потока	0,6 мл/мин	
Объем введения	4 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-800	

Метод K - MET/UPLCMS-A/013.

Колонка	Acquity UPLC HSS T3 2,1 X 100 мм, 1,8 мкм	
Темп.колонки	40°C	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% муравьиная кислота, ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота (90:10)	
	B, Ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота, вода + 0,1% муравьиная кислота (90:10)	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,00	30
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	30
	6,00	30
Скорость потока	0,6 мл/мин	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Диапазон: 210-420 нм	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 150-800	

Метод L - MET-THERMOMS-B-015.

Колонка	X-bridge C-18 250 X 4,6 мм, 5 мкм	
Темп.колонки	-	
Объем введения.	10 мкл	
Подвижная фаза	A, 2 мМ бикарбонат аммония (pH-10)/ доведено до pH 10 жидким NH_3	
	B, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0,0	5
	10,0	100
	10,5	100
	11,0	5
	12,0	5
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
MSD параметры сигнала	Scan Pos: 50-1000	

Метод M - MET/CR/1410.

Колонка	**Phenomenex Kinetex Core-Shell C18 (Part No. 00D-4601-AN) 2,1 x 50 мм, 5 мкм**	
Темп.колонки	**40°C**	
Подвижная фаза	**A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота**	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	**Время (мин)**	**% органики (B)**
	0,00	**5**
	1,20	**100**
	1,30	**100**
	1,31	**5**
Скорость потока	**1,2 мл/мин**	
Объем введения	**3 мкл**	

Препаративная ВЭЖХ - метод при нейтральном pH.

Колонка	Waters Sunfire C18 (Part no,186003971) 30 x 100 мм, 10 мкм	
Темп.колонки	Комнатная температура	
Подвижная фаза	A, Вода	
	B, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0	10
	2	10
	2,5	15
	14,5	100
	15,5	100
	16	10
	17	10
Скорость потока	40 мл/мин	
Объем введения	1500 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	

Препаративная ВЭЖХ - метод при низком pH (кислота).

Колонка	Waters Sunfire C18 (Part no,186003971) 30 x 100 мм, 10 мкм	
Темп.колонки	Комнатная температура	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,1% Муравьиная кислота	
	B, Ацетонитрил + 0,1% Муравьиная кислота	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0	5
	2	5
	2,5	10
	14,5	100
	15,5	100
	16	5
	17	5
Скорость потока	40 мл/мин	
Объем введения	1500 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	

Препаративная ВЭЖХ - метод при высоком pH (основание).

Колонка	Waters Xbridge C18 (Part no,186003930) 30 x 100 мм, 10 мкм	
Темп.колонки	Комнатная температура	
Подвижная фаза	A, Вода + 0,2% гидроксид аммония	
	B, Ацетонитрил + 0,2% гидроксид аммония	
Градиент	Время (мин)	% органики
	0	5
	2,5	5
	16,05	95
	18,2	95
	19,1	5
	20	5
Скорость потока	40 мл/мин	
Объем введения	1500 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	

Сокращения:

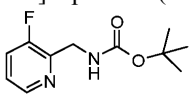
AcOH	Уксусная кислота
AIBN	2,2'-азо-бис-(2-Метилпропионитрил)
BH_3	Боран
Boc_2O	Ди-трет-бутил дикарбонат
$CaCO_3$	Карбонат кальция
CBz	Бензилоксикарбамат
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
$CHCl_3$	Хлороформ
DAST	N-Этил-N-(трифтор-лямбда-4-сульфанил)этанамин
DBU	1,8-Диазабициклоундец-7-ен
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
ДХЭ	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	N,N-диметилпиридин-4-амин
ДМФА	N,N-диметилформамид
Et_2O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч	час(ы)
HATU	1-[бис-(Диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид Гексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ИПС	Изопропиловый спирт
K_2CO_3	Карбонат калия
KO'Bu	трет-Бутоксид калия
KHMDS	Калия 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-ид
$KHSO_4$	Бисульфат калия
$LiAlH_4$	Литийалюминий гидрид
LiCl	Хлорид лития
LiOH	Гидроксид лития
MeCN	Ацетонитрил
MeI	Метилиодид
MeOH	Метанол
мин	минута(ы)
MW	Молекулярный вес
$NaBH_4$	Боргидрид натрия
$NaHCO_3$	Гидрокарбонат натрия
NaH	Гидрид натрия (60% в минеральном масле)
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH_4Cl	Хлорид аммония

Pd/C	Палладий на угле
$PdCl_2(dppf)$	Дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)
Pd_2dba_3	трис-(Дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PPh_3	Трифенилфосфин
PTSA	п-Толуолсульфокислота
МТБЭ	трет-Бутил-метиловый эфир
TBSCl	трет-Бутилдиметилсилилхлорид
TEA	Триэтиламин
ТФУК	Трифторуксусная кислота
TMOF	Триметил ортоформиат
Xantphos	4,5-бис-(Дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Промежуточные продукты

Приведенная выше схема A:

трет-бутил N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамат (A1)

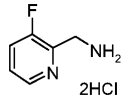


Суспензию 3-фторпиридин-2-карбонитрила (8,0 г, 6,55 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (15,7 г, 72,07 ммоль), TEA (10,05 мл, 72,07 ммоль) в EtOH (300 мл) продували азотом. Добавляли Pd/C (10 вес.%, 0,7 г, 6,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (100 мл) и фильтраты упаривали в вакууме, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-70% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (11,3 г, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,41-8,31 (м, 1H), 7,65 (ддд, J=10,1, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,30 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 226,9 $[M+H]^+$.

(3-Фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2)

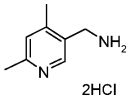


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамат (A1) (11,3 г, 47,45 ммоль) и 12M HC (59,3 мл, 711,72 ммоль) в MeOH (150 мл) при 40°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (9,7 г, 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (дт, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=9,7, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 126,9 $[M+H]^+$.

Приведенная выше схема B: (4,6-диметилпиридин-3-ил)метанамин гидрохлорид (B1)

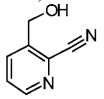


4,6-Диметилпиридин-3-карбонитрил (0,15 г, 1,135 ммоль) в MeOH (150 мл) помещали в аппарат H-Cube с 10% палладия на угле при скорости потока 1 мл/мин, применяя H_2 под давлением 50 бар при комнатной температуре в 1M растворе HC (1 мл). Растворитель упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. Использовали далее без очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74-8,66 (м, 1H), 8,62-8,42 (м, 3H), 7,76-7,64 (м, 1H), 4,23-4,13 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 3H), 2,58-2,54 (м, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 136,9 $[M+H]^+$.

Приведенная выше схема C: 2-(гидроксиметил)бензонитрил (C1)



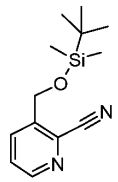
1M BH_3 в ТГФ (1,51 мл) добавляли в ледяной (0°C) раствор 3-формилпиридин-2-карбонитрил (200 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали растворитель, получая коричневое масло. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (45,5 мг, 22,4%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,49 (дд, J=8,0,4,7

Гц, 1H), 4,89 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 134,85 $[M+H]^+$.

2-{[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил}бензонитрил (С2)

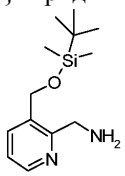


1М TBSCl в ДХМ (0,369 мл, 0,369 ммоль) добавляли по каплям в раствор 3-(гидроксиметил)пиридин-2-карбонитрила (С1) (45 мг, 0,335 ммоль) и имидазола (46 мг, 0,671 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворитель упаривали и очищали сырой продукт методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% EtOAc-гептан), получая указанное в заголовке соединение (44 мг, 52,8%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60-8,58 (м, 1H), 8,10-7,96 (м, 1H), 7,53 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 249,00 $[M+H]^+$.

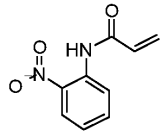
(3-{[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил}пиридин-2-ил)метанамин (С3)



2М $LiAlH_4$ в ТГФ (0,09 мл) добавляли по каплям в ледяной раствор (0°С) 3-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}пиридин-2-карбонитрила (С2) (44 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли диэтиловый эфир (5 мл), затем H_2O (1 мл), затем 20% вес/вес раствор NaOH (1 мл) и воду (3 мл). Разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали растворитель. Сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 22,4%) в виде желтого масла.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 252,95 $[M+H]^+$.

N-(2-Нитрофенил)проп-2-енамид (D)

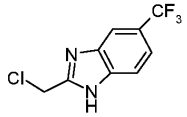


В перемешиваемую суспензию 2-нитроанилина (5,0 г, 36,2 ммоль) и K_2CO_3 (15,01 г, 108,6 ммоль) в ацетоне (100 мл) при комнатной температуре добавляли акрилоил хлорид (11,8 мл, 145 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали в вакууме, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-15% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (6,95 г, 78%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,59 (с, 1H), 8,90 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=8,5, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=8,6, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,54-6,28 (м, 2H), 5,89 (дд, J=9,9, 1,3 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 192,9 $[M+H]^+$.

2-(Хлорметил)-5-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол (Е)

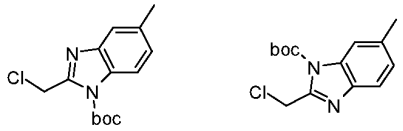


12 М HC (1 мл, 12 ммоль) добавляли в смесь 4-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (1 г, 5,68 ммоль) и хлоруксусной кислоты (0,590 г, 6,25 ммоль) в воде (20 мл), и полученную смесь нагревали при 100°С в течение 2 ч. Добавляли еще 12М HC (4 мл, 48 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°С в течение 3 ч. Полученную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением 7М раствора аммиака в MeOH до щелочной реакции среды, экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография (элюирование в градиенте 5-50%

EtOAc/гептан) дала сырое указанное в заголовке соединение в виде пурпурного твердого вещества (0,571 г, 24%, 56% чистота), которое использовали без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 234,85 $[M+H]^+$.

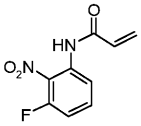
трет-Бутил 2-(хлорметил)метил-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (F)



В раствор 2-(хлорметил)-6-метил-1H-1,3-бензодиазола (1 г, 6 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (1,4 г, 11 ммоль), затем Boc ангидрид (1,8 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4, упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием в системе от н-гексана до смеси этилацетат/н-гексан (5: 95), получая целевой продукт в виде желтого масла (0,7 г, 22%). Целевой продукт получали в виде неразделимой смеси и использовали в следующей стадии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,84 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,20 (дд, J=13,0, 4,6 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,74 (с, 9H), 1,73 (с, 9H).

N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G)

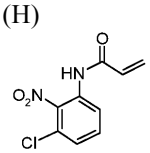


В продутую азотом суспензию 3-фтор-2-нитроанилина (500 мг, 3,20 ммоль) и K_2CO_3 (1,33 г, 9,61 ммоль) в ацетоне (10 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (1,0 мл, 12,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, упаривали в вакууме и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-70% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (604 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,58 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 6,43 (дд, J=17,0, 9,8 Гц, 1H), 6,27 (дд, J=17,0, 2,1 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=9,8, 2,1 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 210,95 $[M+H]^+$.

N-(3-хлор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (H)

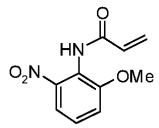


Акрилоил хлорид (1,03 мл, 12,67 ммоль) медленно добавляли в суспензию 3-хлор-2-нитроанилина (0,729 г, 4,22 ммоль) и K_2CO_3 (2,34 г, 16,9 ммоль) в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, фильтровали, и полученный остаток промывали ацетоном. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-60% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (0,52 г, 47%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,49 (дд, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=16,9, 0,8 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=16,9, 10,3 Гц, 1H), 5,90 (дд, J=10,3, 0,8 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 227,00 $[M+H]^+$.

N-(2-метокси-6-нитрофенил)проп-2-енамид (I)



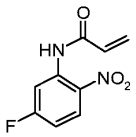
В продутую азотом и перемешиваемую суспензию 2-метокси-6-нитроанилина (0,52 г, 3,09 ммоль) и K_2CO_3 (1,71 г, 12,4 ммоль) в ацетоне (30 мл) по каплям добавляли акрилоил хлорид (0,754 мл, 9,28 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, упаривали, разбавляли добавлением EtOAc, промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан, затем 0-2% MeOH/EtOAc) дала указанное в заголовке соединение (0,674 г, 96%) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,82 (с, 1H), 7,57 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=17,0, 1,7 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=17,0, 9,8 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=9,8, 1,7

Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 223,05 $[M+H]^+$.

N-(5-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (J)



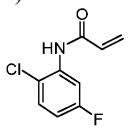
Акрилоил хлорид (3,8 мл, 46,5 ммоль) медленно добавляли в суспензию 5-фтор-2-нитроанилина (2,4 г, 15,5 ммоль) и K_2CO_3 (8,57 г, 62 ммоль) в ацетоне (100 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, и кипятили 6 ч. Добавляли еще акрилоил хлорид (3,8 мл, 46,5 ммоль) и DMAP (0,95 г, 7,75 ммоль), и полученную смесь нагревали при кипячении еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Полученный остаток промывали ацетон и объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Полученный остаток снова растворяли в Et_2O (350 мл) и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (200 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали 15 мин. Фазы разделяли и органическую фазу промывали дополнительно насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (сульфат натрия) и упаривали в вакууме. Очистка методом флэш-хроматографии через слой силикагеля (элюирование в градиенте 0-4% Et_2O/гептан) дала указанное в заголовке соединение (1,04 г, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,83 (с, 1H), 8,79 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=9,2, 5,7 Гц, 1H), 6,99-6,82 (м, 1H), 6,53 (д, J=16,9 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=17,1, 9,9 Гц, 1H), 5,95 (д, J=10,1 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 211,15 $[M+H]^+$.

Приведенная выше схема K-I:

N-(2-хлор-5-фторфенил)проп-2-енамид (K1)

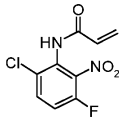


В продутую азотом суспензию 2-хлор-5-фторанилина (3,0 г, 20,6 ммоль) и K_2CO_3 (11,4 г, 82,4 ммоль) в ацетоне (80 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям проп-2-еноил хлорид (5,0 мл, 61,8 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, упаривали в вакууме и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-35% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (3,99 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,40 (дд, J=10,9, 3,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,9, 5,6 Гц, 1H), 6,81 (ддд, J=8,9, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=16,9, 1,2 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=16,9, 10,0 Гц, 1H), 5,88 (дд, J=10,0, 1,2 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 200,10 $[M+H]^+$.

N-(6-хлор-3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K2)

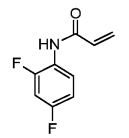


В продутый азотом раствор N-(2-хлор-5-фторфенил)проп-2-енамида (K1) (3,99 г, 17,4 ммоль), конц. H_2SO_4 (15 мл) и AcOH (6 мл) при 0°C по каплям добавляли красную дымящую HNO_3 (1,8 мл, 38,3 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали, упаривали в вакууме и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-70% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (1,08 г, 20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,64 (дд, J=9,1, 5,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,52 (дд, J=16,9, 1,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=16,9, 10,2 Гц, 1H), 5,94 (дд, J=10,1, 1,1 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 244,95 $[M+H]^+$.

N-(2,4-дифторфенил)проп-2-енамид (K3)



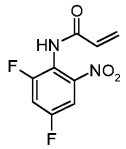
В продутую азотом суспензию 2,4-дифторанилина (2 г, 1,49 ммоль) и K_2CO_3 (8,56 г, 61,7 ммоль) в ацетоне (60 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (3,7 мл, 46,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, упари-

вали, очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% EtOAc/гептан) и растирали в гептане, получая указанное в заголовке соединение (2,9 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49-8,29 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,99-6,84 (м, 2H), 6,48 (дд, J=16,9, 1,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=16,8, 10,1 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=10,1, 1,4 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 183,95 $[M+H]^+$.

N-(2,4-дифтор-6-нитрофенил)проп-2-енамид (K4)

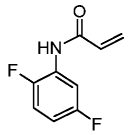


В продутый азотом раствор N-(2,4-дифторфенил)проп-2-енамид (K3) (2,9 г, 15,4 ммоль), AcOH (5 мл) и конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C по каплям добавляли красную дымящую азотную кислоту (1,6 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, упаривали в вакууме и растирали в гептане, получая сырой продукт в виде бежевого твердого вещества (3,23 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (1,25 г, 35,5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,17 (с, 1H), 7,67 (дт, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 6,51 (дд, J=17,0, 1,4 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=17,0, 9,9 Гц, 1H), 5,92 (дд, J=9,9, 1,3 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 229,05 $[M+H]^+$.

N-(2,5-дифторфенил)проп-2-енамид (K5)

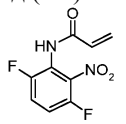


В продутый азотом и перемешиваемый раствор 2,5-дифторанилина (1,5 мл, 15,5 ммоль) и K_2CO_3 (6,42 г, 46,5 ммоль) в ацетоне (60 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (5,0 мл, 61,96 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали в гептане, получая указанное в заголовке соединение (2,91 г, колич.выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,50 (дд, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 6,30 (дд, J=16,9, 10,1 Гц, 1H), 5,87 (дд, J=10,1, 1,2 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 183,95 $[M+H]^+$.

N-(3,6-дифтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K6)

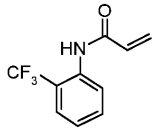


В продутый азотом и перемешиваемый раствор N-(2,5-дифторфенил)проп-2-енамида (K5) (2,91 г, 15,9 ммоль), AcOH (5 мл) и конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C по каплям добавляли красную дымящую HNO_3 (1,6 мл, 34,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-60% EtOAc/гептан), с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 20% EtOAc/гептан) дали указанное в заголовке соединение (0,316 г, 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,64 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,51 (дд, J=17,0, 0,7 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=17,0, 10,4 Гц, 1H), 5,93 (дд, J=10,4, 0,7 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 228,95 $[M+H]^+$.

N-[2-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид (K7)



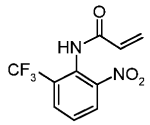
В продутую азотом суспензию 2-(трифторметил)анилина (3,1 мл, 24,83 ммоль) и K_2CO_3 (10,3 г, 74,48 ммоль) в ацетоне (90 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (8,0 мл, 99,30 ммоль). Реакци-

онную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, упаривали в вакууме и растирали в гептане, получая указанное в заголовке соединение (4,74 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70-7,45 (м, 3H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,46 (дд, J=16,9, 1,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=16,9, 10,0 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=10,0, 1,3 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 215,90 $[M+H]^+$.

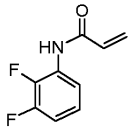
N-[2-нитро-6-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид (K8)



В продутый азотом раствор N-[2-(трифторметил)фенил]проп-2-енамида (K7) (4,64 г, 20,91 ммоль), AcOH (5 мл) и конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C по каплям добавляли красную дымящую HNO_3 (1,6 мл, 34,05 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (0,829 г, 12%) в виде бежевого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 260,95 $[M+H]^+$.

N-(2,3-дифторфенил)проп-2-енамид (K9)

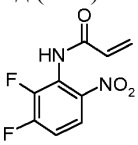


В продутый азотом раствор 2,3-дифторанилина (3 мл, 31 ммоль) и K_2CO_3 (12,9 г, 92,9 ммоль) в ацетоне (120 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям проп-2-еноил хлорид (10 мл, 124 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали в гептане, получая указанное в заголовке соединение (4,97 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,29-8,12 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,18-7,04 (м, 1H), 7,02-6,85 (м, 1H), 6,50 (дд, J=16,8, 1,3 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=16,9, 10,1 Гц, 1H), 5,87 (дд, J=10,1, 1,3 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 184,2 $[M+H]^+$.

N-(2,3-дифтор-6-нитрофенил)проп-2-енамид (K10)

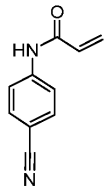


В продутый азотом раствор N-(2,3-дифторфенил)проп-2-енамида (K9) (4,9 г, 26,8 ммоль), AcOH (5 мл) и конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C добавляли азотную кислоту (1,6 мл) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (5×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Его растирали в гептане (100 мл). Полученную суспензию фильтровали, и полученный остаток отделяли, получая смесь пара/орто нитрованных региоизомеров в виде бежевого твердого вещества (6 г). Очистка методом кислотной преп-ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение (4,2 г) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 228,95 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема K-II:

N-(4-цианофенил)проп-2-енамид (K11)



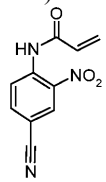
Акрилоил хлорид (0,69 мл, 8,46 ммоль) добавляли в ледяную суспензию 4-аминобензонитрила (250 мг, 2,12 ммоль) и K_2CO_3 (880 мг, 6,35 ммоль) в ацетоне (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч, нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, и полученный остаток промывали ацетоном (5 мл). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, и полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-80% EtOAc/гептан,

получая указанное в заголовке соединение (353 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,49 (дд, J=16,8, 1,0 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=16,8, 10,2 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=10,2, 1,0 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 173,45 $[M+H]^+$.

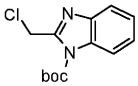
N-(4-циано-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K12)



Азотную кислоту (0,6 мл) добавляли по каплям в ледяной раствор N-(4-цианофенил)проп-2-енамида (K11) (1,03 г, 5,75 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) и серной кислоте (4,75 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем выливали в смесь льда и воды и экстрагировали дихлорметаном (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-90% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (1,2 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,77 (с, 1H), 9,14 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=17,0, 0,9 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=17,0, 10,1 Гц, 1H), 5,98 (дд, J=10,1, 0,9 Гц, 1H).

трет-Бутил 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (L)

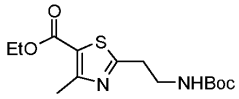


Смесь 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодиазола (10 г, 0,06 моль), BOC_2O (18 мл, 0,06 моль) и TEA (6,07 г, 0,06 моль) в ДХМ (304 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли каталитическое количество DMAP (0,73 г, 0,006 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли добавлением EtOAc (150 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-10% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (7 г, 44%) в виде не совсем белого масла.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 167,2 $[M-Boc+H]^+$.

Приведенная выше схема I-1:

этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (208)

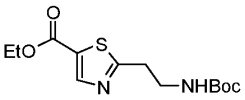


Аналогично общей методике 1, суспензию трет-бутил (3-амино-3-тиоксопропил)карбамата (1,0 г, 5,34 ммоль), $CaCO_3$ (0,29 г, 2,93 ммоль) и этил 2-хлор-3-оксобутаноата (0,81 мл, 5,86 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Полученный остаток разделяли между EtOAc и водой, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×80 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-50% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (1,57 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,01 (ушир.с, 1H), 4,34 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (дт, J=5,5, 5,5 Гц, 2H), 3,15 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 315,10 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (209)

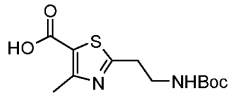


Аналогично общей методике 1, трет-бутил N-(2-карбамотиоилэтил)карбамат (1 г, 4,89 ммоль), карбонат кальция (0,27 г, 3 ммоль) и этил 2-хлор-3-оксопропаноат (0,81 г, 5 ммоль) объединяли в EtOH (15 мл), и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли еще 2-хлор-3-оксопропаноат (0,81 г, 5 ммоль), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение еще 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Полученный остаток разделяли между водой и EtOAc, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-

60% EtOAc/гептан) дала сырое указанное в заголовке соединение (743 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 301,05 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота (210)

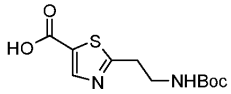


Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (208) (1,57 г, 4,99 ммоль) и LiOH (0,72 г, 30 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воде (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,23 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,99 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,04 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 287,05 $[M+H]^+$.

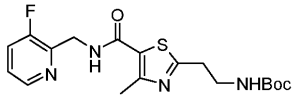
2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота (211)



Аналогично общей методике 5, сырой этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (209) (743 мг, 2,47 ммоль) и LiOH (300 мг, 12 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 273,05 $[M+H]^+$.

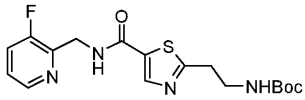
трет-Бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (212)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота (210) (0,457 г, 1,6 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,349 г, 1,76 ммоль), DIPEA (0,92 мл, 5 ммоль) и HATU (0,73 г, 2 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (1,26 г) в виде бесцветного масла.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 395,1 $[M+H]^+$.

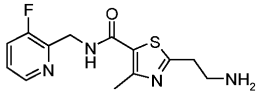
трет-Бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (213)



Аналогично общей методике 6, сырая 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота (211) (500 мг), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (402 мг, 2,02 ммоль), DIPEA (1,06 мл, 6 ммоль) и HATU (840 мг, 2 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (953 мг, 87% чистота) в виде желтого остатка после частичной очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 0-10% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 381,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (214)

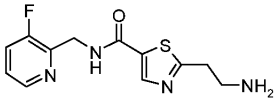


Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (212) (1,26 г) и 12М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение в форме свободного основания (471 мг) в виде белого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже, при промывке ДХМ и MeOH, с последующим элюированием 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 295,05 $[M+H]^+$.

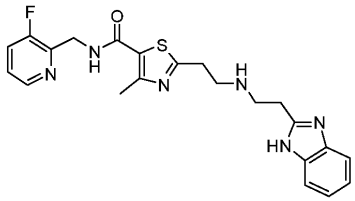
2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (215)



Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (213) (87%, 923 мг, 2,11 ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение в форме свободного основания (389 мг) в виде желтого остатка после очистки на SCX-2 картридже, при промывке ДХМ и MeOH, с последующим элюированием 7н. раствором аммиака в MeOH.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 280,95 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 7)

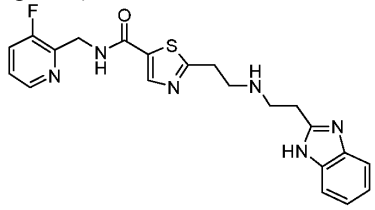


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (214) (471 мг, 1,6 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (295 мг, 1,54 ммоль) и DBU (0,26 мл, 2 ммоль) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (280 мг, 5 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (115 мг, 20%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,22-3,14 (м, 4H), 3,14-3,05 (м, 4H), 2,51 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 439,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 8)



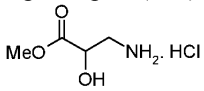
Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (215) (389 мг, 1,39 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (267 мг, 1,39 ммоль) и DBU (0,25 мл, 2 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (230 мг, 4 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (49 мг, 11%) в виде белого твердого вещества после трех очисток методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (дт, J=4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 4,75 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,23 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,15-3,07 (м, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 425,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 24:

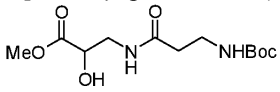
метил 3-амино-2-гидроксипропаноат гидрохлорид (332)



Тионилхлорид (1,8 мл, 20 ммоль) добавляли по каплям в ледяной MeOH (60 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 3-амино-2-гидроксипропановую кислоту (1,04 г, 9,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,54 г, колич.) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,12 (с, 3H), 6,36 (с, 1H), 4,39 (дт, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24-3,05 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H).

Метил 3-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропанамидо)-2-гидроксипропаноат (333)

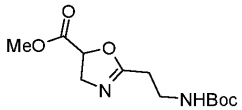


Аналогично общей методике 13, метил 3-амино-2-гидроксипропаноат гидрохлорид (332) (4,35 г, 27,96 ммоль), 3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропановая кислота (5,82 г, 30,76 ммоль), TEA (4,68 мл, 34 ммоль) и DCC (5,77 г, 28 ммоль) в ДХМ (80 мл) дали указанное в заголовке соединение (5,12 г, 63%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,06 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,32 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,46 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,45-3,38 (м, 2H), 2,47-2,36 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 313,00 $[M+Na]^+$.

Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (334)



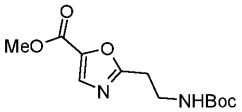
Аналогично общей методике 14, метил 3-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино} пропанамидо)-2-гидроксипропаноат (333) (3,63 г, 12,5 ммоль), DAST (1,98 мл, 15 ммоль) и K_2CO_3 (3,46 г, 25 ммоль) в ДХМ (100 мл) дали указанное в заголовке соединение (3,4 г, 99%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 40-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,96 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,58-3,38 (м, 2H), 2,57 (д, J=4,8 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод М): [m/z]: 272,95 $[M+H]^+$.

Общая методика 16:

метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (335)

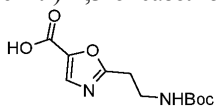


Раствор метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-карбоксилата (334) (3,2 г, 11,75 ммоль), NBS (2,3 г, 12,93 ммоль) и AIBN (0,19 г, 1,18 ммоль) в ДХЭ (30 мл) нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3×80 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-80% EtOAc/гептан) дала сырое указанное в заголовке соединение (1,25 г, 29%, 75% чистота) в виде оранжевого остатка. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,69 (с, 1H), 5,17-4,98 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,62 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод М): [m/z]: 271,00 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота (336)

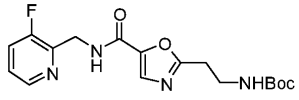


Аналогично общей методике 5, сырой метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (335) (1,24 г, 3,44 ммоль, 75% чистота) и LiOH (0,329 мг, 13,76 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,51 г, 44%) в виде светло-оранжевого остатка. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,76 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,71-3,56 (м, 2H), 3,09 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод М): [m/z]: 256,95 $[M+H]^+$.

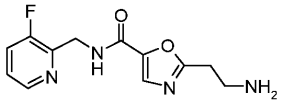
трет-Бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (337)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота (336) (513 мг, 2 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (479 мг, 2,4 ммоль), DIPEA (1,15 мл, 6,61 ммоль) и HATU (837 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (1,08 г, 74%, 50% чистота) в виде желтого остатка. Соединение использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод М): [m/z]: 365,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (338)



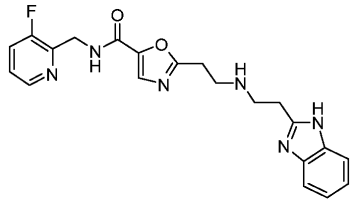
Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-[2-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (337) (1,08 г, 1,48 ммоль) и 12М HC (1 мл) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение в форме свободного основания (444 мг, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества после перевода в форму свободного основания с применением SCX-2 кар-

триджа (10 г), при промывке ДХМ и MeOH, с последующим элюированием 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,99 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 1H), 4,61 (дд, J=5,8, 1,6 Гц, 2H), 3,07-2,86 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 264,95 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид иллюстративный пример № 1)

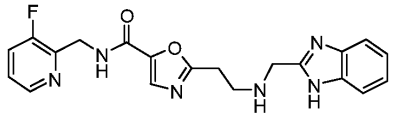


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (338) (444 мг, 1,68 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (323 мг, 1,68 ммоль) и DBU (301 мкл, 2,02 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (343 мг, 6,13 ммоль) и AcOH (10 мл), давая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (166 мг, 25%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,12 (с, 1H), 8,96 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,53-7,37 (м, 3H), 7,11 (дт, J=6,0, 3,5 Гц, 2H), 4,61 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,04-2,89 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 409,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 4)



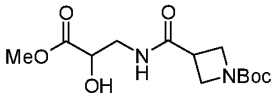
Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (338) (250 мг, 0,83 ммоль, 88% чистота), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (170 мг, 1,17 ммоль), DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль) и $MgSO_4$ (150 мг, 1,25 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали промежуточный продукт, который далее вводили в реакцию с $NaBH_4$ (47 мг, 1,25 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (156 мг, 48%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии [элюирование в градиенте 0-5% (7N NH_3 в MeOH)/ДХМ], с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (ушир.с, 1H), 8,95 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 4,63-4,56 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,02-2,94 (м, 4H), 2,57 (ушир.с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 395,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 27:

трет-бутил 3-[(2-гидрокси-3-метокси-3-оксопропил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат (354)

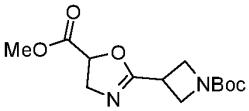


Аналогично общей методике 13, метил 3-амино-2-гидроксипропаноат гидрохлорид (2,9 г, 18,64 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновая кислота (4,13 г, 20,5 ммоль), TEA (5,45 мл, 39,14 ммоль) и DCC (4,04 г, 19,57 ммоль) в ДХМ (80 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,47 г, 79%) в виде вязкого светло-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан, затем 0-3% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,92 (с, 1H), 4,32 (дд, J=5,3, 4,3 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 325,00 $[M+Na]^+$.

Метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (355)

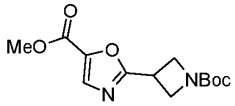


Аналогично общей методике 14, трет-бутил 3-[(2-гидрокси-3-метокси-3-оксопропил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат (354) (4,47 г, 14,79 ммоль) и DAST (2,15 мл, 16,26

ммоль) в ДХМ (100 мл) с последующим гашением посредством добавления K_2CO_3 (4,09 г, 29,57 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (1,61 г, 38%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 1% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,00 (дд, J=10,8, 6,7 Гц, 1H), 4,27-4,08 (м, 5H), 4,00 (ддд, J=14,7, 6,7, 1,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,55-3,39 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилат (356)

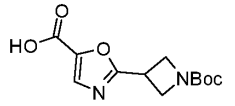


Аналогично общей методике 16, метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (355) (1,61 г, 5,66 ммоль), NBS (1,11 г, 6,23 ммоль) и AIBN (0,11 г, 0,57 ммоль) в ДХЭ (60 мл) при 80°C в течение 1,5 ч дали указанное в заголовке соединение (756 мг, 45%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-80% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,74 (с, 1H), 4,38-4,23 (м, 4H), 4,03-3,83 (м, 5H), 1,48 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 304,95 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота (357)

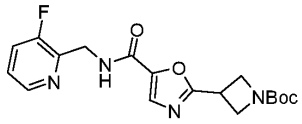


Аналогично общей методике 5, метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилат (356) (750 мг, 2,66 ммоль) и LiOH (382 мг, 15,94 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали указанное в заголовке соединение (710 мг, 99%) в виде бледно-желтого масла. Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,83 (с, 1H), 4,40-4,25 (м, 4H), 4,04-3,94 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 290,90 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (358)

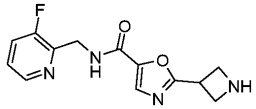


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота (357) (0,74 г, 2,77 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,61 г, 3,04 ммоль), DIPEA (1,59 мл, 9,13 ммоль) и HATU (1,16 г, 3,04 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,26 г, 45% чистота) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 2-10% MeOH/EtOAc). Полученное вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (дт, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 4,84 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 2H), 4,42-4,24 (м, 4H), 4,06-3,91 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 377,05 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (359)

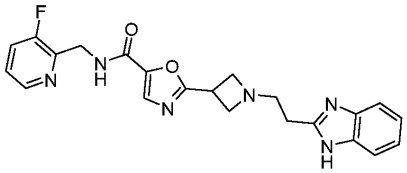


Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (358) (45%, 2,26 г, 2,7 ммоль) и 12M HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (644 мг, 86%) в виде белого твердого вещества после перевода в форму свободного основания с помощью SCX-2 картриджа (10 г), при промывке ДХМ и MeOH, с последующим элюированием 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,03 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,63-4,60 (м, 2H), 4,11-4,02 (м, 1H), 3,85 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J=8,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 276,95 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 2)

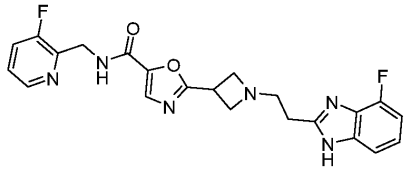


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (359) (255 мг, 0,92 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (186 мг, 0,97 ммоль) и DBU (145 мкл, 0,97 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (167 мг, 3 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (140 мг, 44%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J=4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 4,77 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,76 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,58 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 421,1 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 3)

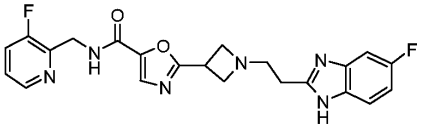


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (359) (400 мг, 1,45 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (335 мг, 1,59 ммоль) и DBU (238 мкл, 1,59 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ). Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (76 мг) в AcOH (3 мл), давая указанное в заголовке соединение (52 мг, 34%) в виде бежевого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-35% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38-8,34 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 4,77 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,92 (п, J=7,1 Гц, 1H), 3,77 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 3,02-2,96 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(5-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 5)



Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид (359) (581 мг, 2,1 ммоль), N-(5-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (J) (371 мг, 1,77 ммоль) и DBU (346 мкл, 2,31 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (186 мг, 3,34 ммоль) в AcOH (20 мл), давая указанное в заголовке соединение (205 мг, 56%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

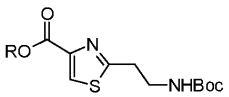
^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,41 (дт, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,03-6,96 (м, 1H), 4,77 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,76 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,57 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 1:

общая методика 1:

этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (1)



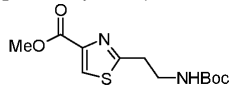
В суспензию этил 3-бром-2-оксопропаноата (12,35 мл, 107,69 ммоль) и трет-бутил (3-амино-3-тиоксопропил)карбамата (20 г, 97,9 ммоль) в EtOH (200 мл) порциями добавляли $CaCO_3$ (5,3 г, 52,87 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, и полученный остаток разделяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным рас-

твором $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (изократическое элюирование смесью 20% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (22 г, 69,6%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1H), 4,39 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,41 (д, J=6,2 Гц, 14H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 301,0 $[M+H]^+$.

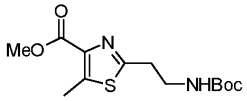
Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (2)



Аналогично общей методике 1, трет-Бутил (3-амино-3-тиоксопропил)карбамат (10 г, 48,95 ммоль), метил 3-бром-2-оксопропаноат (5,73 мл, 53,85 ммоль) и $CaCO_3$ (0,9 мл, 26,43 ммоль) в EtOH (120 мл) дали указанное в заголовке соединение (10,2 г, 60%, 83% чистота) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-80% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 286,9 $[M+H]^+$.

Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (3)

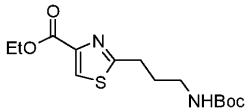


Аналогично общей методике 1, трет-бутил N-(2-карбамотиоилэтил)карбамат (0,89 г, 4,35 ммоль), метил 3-бром-2-оксобутаноат (0,93 г, 4,78 ммоль) и $CaCO_3$ (0,23 г, 2 ммоль) в EtOH (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,769 г, 58%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-60% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,88 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,55 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 301,05 $[M+H]^+$.

Этил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (4)

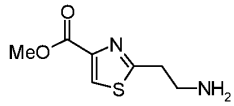


Аналогично общей методике 1, трет-бутил N-(3-карбамотиоилпропил)карбамат (535 мг, 2,45 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (0,31 мл, 2,7 ммоль) и $CaCO_3$ (132 мг, 1,32 ммоль) в EtOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (726 мг, 93%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,29 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,15-2,90 (м, 4H), 1,83 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 315 $[M+H]^+$.

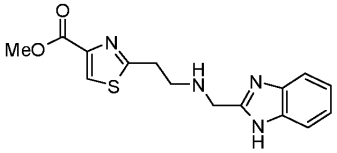
Общая методика 2: метил 2-(2-аминоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (5)



4M раствор HC в диоксане (44 мл, 176 ммоль) добавляли в раствор метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (2) (10,2 г, 35,62 ммоль) в диоксане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем при 40°C в течение 24 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×10 мл). Объединенные водные фазы снова экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл), объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,96 г, 30%) в виде коричневого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 186,9 $[M+H]^+$.

Общая методика 3: метил 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (6)



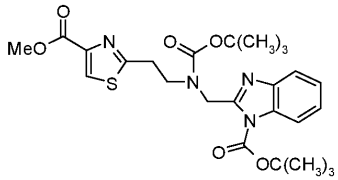
Суспензию метил 2-(2-аминоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (5) (1,96 г, 10,52 ммоль), 1H-

бензимидазол-2-карбальдегида (2,31 г, 15,79 ммоль) и DIPEA (1,83 мл, 10,52 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли $NaBH_4$ (0,597 г, 15,79 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (1,4 г, 38%, 90% чистота) в виде коричневатого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,26 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,8 Гц, 2H).

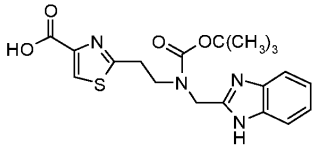
ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 317 $[M+H]^+$.

Общая методика 4: трет-бутил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]({2-[4-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил})амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (7)



В раствор метил 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (6) (74%, 2,94 г, 6,88 ммоль), Boc_2O (3,75 г, 17,19 ммоль) и TEA (2,38 мл, 17,19 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли DMAP (168 мг, 1,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли добавлением EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Полученный сырой остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании 0-100% EtOAc в гептане, получая 3,8 г целевого продукта.

Общая методика 5: 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({1-[(трет-бутокси)карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}метил)амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8)

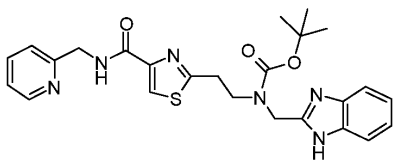


Гидрокид лития (0,48 мг, 20,08 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]({2-[4-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил})амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (7) (3,8 г, 6,69 ммоль) в смеси ТГФ/вода (40 мл/10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме и подкисляли до pH ~3-4 с помощью AcOH. Реакционную смесь экстрагировали смесью ТГФ/EtOAc (3:1, 3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали, упаривали в вакууме и азеотропно сушили гептаном (3×50 мл), получая указанное в заголовке соединение (2,4 г, 84,6%) в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,15 (д, J=17,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,27 (дд, J=6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 3H), 1,38-1,01 (м, 10H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 403 $[M+H]^+$.

Общая методика 6: трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (9)



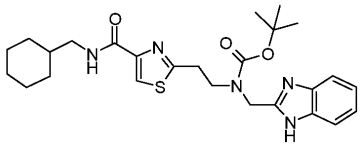
В перемешиваемый раствор 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (8) (3 г, 7,08 ммоль), 1-(пиридин-2-ил)метанамина (1,1 мл, 10,62 ммоль), DIPEA (3,7 мл, 21,24 ммоль) и ДМФА (50 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (5,39 г, 14,16 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли добавлением EtOAc (100 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3×50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Полученный сырой остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 20-100%

EtOAc в гептане) и затем азеотропно сушили с гептаном, получая указанное в заголовке соединение (2,2 г, 62%) в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,1, 5,2 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 4,75 (д, J=12,3 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,92-3,79 (м, 2H), 3,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 1,43-1,25 (м, 10H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 493,1 $[M+H]^+$.

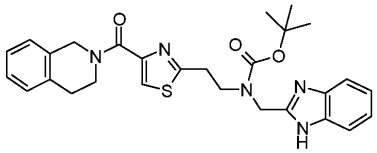
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(циклогексилметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (10)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), циклогексилметанамин (33,69 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (116 мг, 47% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 498,7 $[M+H]^+$.

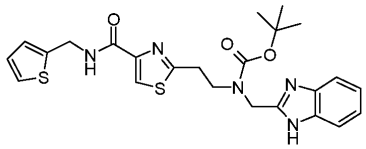
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (11)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (39,64 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (124 мг, 59% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 518,7 $[M+H]^+$.

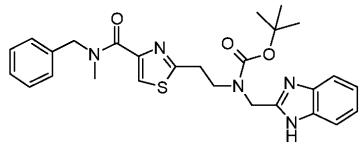
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(тиофен-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (12)



В раствор 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (8) (150 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ол (50 мг, 0,373 ммоль) и EDC:HCl (71 мг, 0,373 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 15 мин, затем добавляли TEA (38 мг, 0,373 ммоль), затем тиофен-2-илметанамин (42 мг, 0,373 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученное указанное в заголовке соединение (185 мг, 16% чистота) получали после обработки по общей методике 6. Его использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 498,6 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил-метил)-N-(2-{4-[бензил(метил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (13)

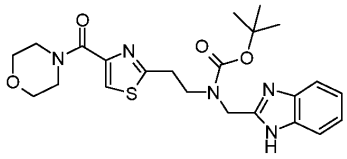


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), бензил(метил)амин (36,06 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль)

в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (118 мг, 55% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

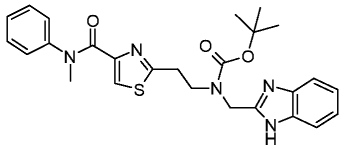
ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 506,7 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(морфолин-4-карбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (14)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), морфолин (25,93 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (110 мг) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

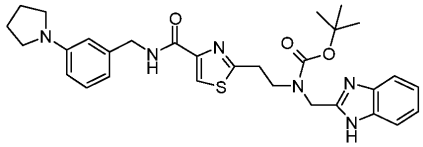
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[метил(фенил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (15)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), N-метиланилин (31,89 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (118 мг, 59% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 492,7 $[M+H]^+$.

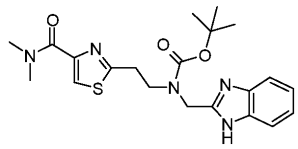
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (16)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (200 мг, 0,497 ммоль), [3-(пирролидин-1-ил)фенил]метанамин (105 мг, 0,596 ммоль), DIPEA (193 мг, 1,491 ммоль) и HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (100 мг, 30%, 84% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 561,7 $[M+H]^+$.

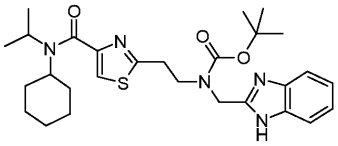
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(диметилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (17)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,248 ммоль), диметиламин (2 М раствор в ТГФ) (13 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96 мг, 0,745 ммоль) и HATU (113 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 67%, 80% чистота) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 430,6 $[M+H]^+$.

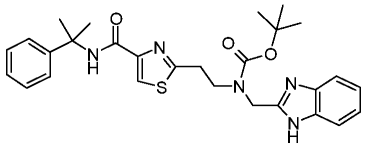
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[циклогексил(пропан-2-ил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (18)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), N-(пропан-2-ил)циклогексанамин (42,04 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (124 мг, 17% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 526,8 $[M+H]^+$.

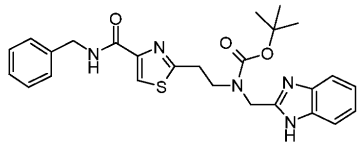
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(2-фенилпропан-2-ил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (19)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), 2-фенилпропан-2-амин (40,24 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (120 мг, 51% чистота) в виде не совсем белого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 520,7 $[M+H]^+$.

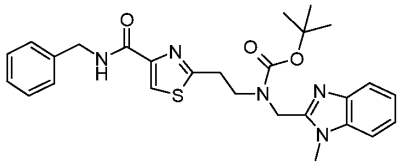
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (20)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (350 мг, 0,87 ммоль), фенилметанамин (103 мг, 0,957 ммоль), DIPEA (337 мг, 2,61 ммоль) и HATU (397 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (390 мг, 89% чистота) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 492,6 $[M+H]^+$.

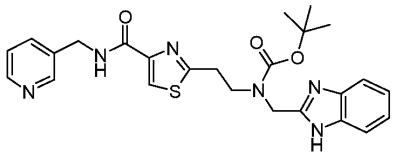
трет-Бутил N-{2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}-N-[(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамат (21)



В перемешиваемый раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамата (20) (380 мг, 0,773 ммоль) и TEA (78 мг, 0,773 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли MeI (165 мг, 1,159 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, получая указанное в заголовке соединение (280 мг, 72% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. Сырой продукт использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 506,6 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (22)

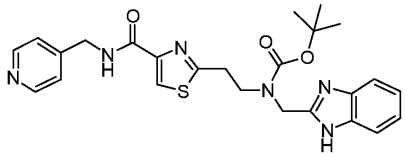


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (199,6 мг, 0,496 ммоль), пиридин-3-илметанамин (59 мг, 0,546 ммоль), DIPEA (192,3 мг, 1,488 ммоль) и HATU (226 мг, 0,595 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали указанное в заголовке соединение (184 мг, 75%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,55 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (дд, J= 6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,63 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,77 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 493,4 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-4-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (23)

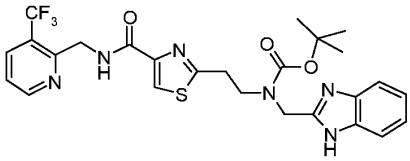


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (199,6 мг, 0,496 ммоль), пиридин-4-илметанамин (59 мг, 0,546 ммоль), DIPEA (192,3 мг, 1,488 ммоль) и HATU (226 мг, 0,595 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали указанное в заголовке соединение (140 мг, 57%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 7,24 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 4H), 4,62 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,78 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,25 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,41 (д, J=13,9 Гц, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 493,4 $[M+H]^+$.

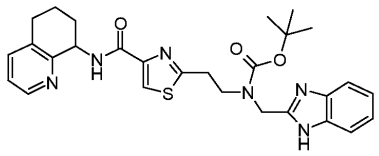
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (24)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (80,09 мг, 0,199 ммоль), [3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин гидрохлорид (46,54 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) и HATU (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали указанное в заголовке соединение (85 мг, 76%, 98% чистота) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 561,5 $[M+H]^+$.

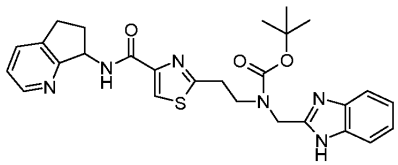
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (25)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (80,09 мг, 0,199 ммоль), N-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-амин дигидрохлорид (48,4 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) и HATU (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали указанное в заголовке соединение (92 мг, 87%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 533,5 $[M+H]^+$.

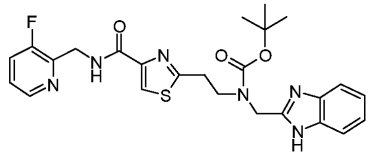
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (26)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (80,9 мг, 0,199 ммоль), N-метил-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин гидрохлорид (37,35 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) и HATU (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 87%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 519,5 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]-карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (27)

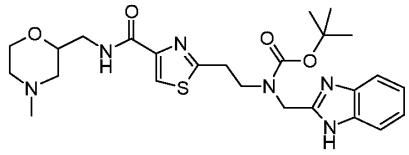


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (3 г, 7,545 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (2,26 г, 11,18 ммоль), DIPEA (12,98 мл, 74,54 ммоль) и HATU (4,251 г, 11,18 ммоль) в ДМФА (60 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,13 мг, 89%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,29 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 4,66 (д, J=8,8 Гц, 4H), 3,73 (с, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,99 (с, 4H), 1,26 (д, J=44,9 Гц, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 511,15 $[M+H]^+$.

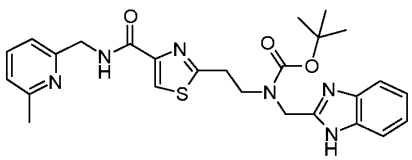
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (28)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), (4-метилморфолин-3-ил)метанамин (35,5 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и T3P (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 70%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 3H), 7,28 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,79 (тд, J=12,0, 4,7 Гц, 5H), 3,70-3,59 (м, 2H), 3,47 (ддд, J=14,7, 10,3, 6,6 Гц, 4H), 3,22 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,74 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,49-2,32 (м, 6H), 1,40 (с, 9H).

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (29)

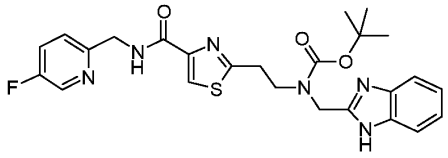


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота 6 (99,8 мг, 0,248 ммоль), (6-метилпиридин-2-ил)метанамин (33,33 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и T3P (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (95 мг, 75%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55 (дд, J=14,1, 6,6 Гц, 3H), 7,23 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,71 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,80 (т,

J=6,3 Гц, 2H), 3,22 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

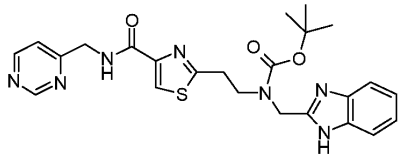
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (30)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), (5-фторпиридин-2-ил)метанамин (34,41 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) и T3P (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (89 мг, 70%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,25 (дд, J=6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,73 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,79 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,23 (т, J=6,3Hz, 2H), 3,04 (с, 1H), 1,34 (с, 9H).

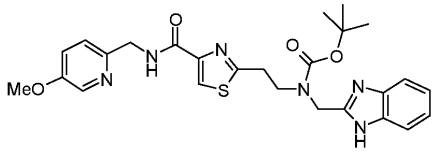
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиримидин-4-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (31)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), пиримидин-4-илметанамин (48,8 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,1 мг, 0,373 ммоль) и HATU (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (80 мг, 60% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10% MeOH в ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 494,6 $[M+H]^+$.

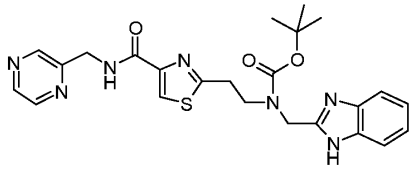
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (32)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), (5-метоксипиридин-2-ил)метанамин (48,17 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,1 мг, 0,373 ммоль) и HATU (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (80 мг, 41%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10% MeOH в ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 523,6 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиразин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (33)

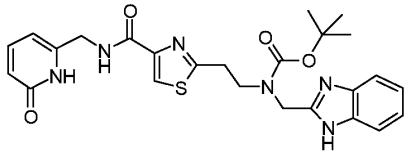


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), пиразин-2-илметанамин (48,8 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (192,68 мг, 1,491 ммоль) и HATU (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (95 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10% MeOH в ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 394,5 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-

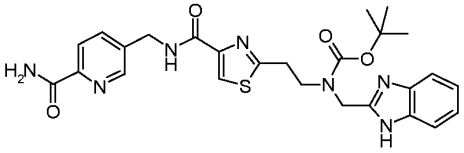
ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (34)

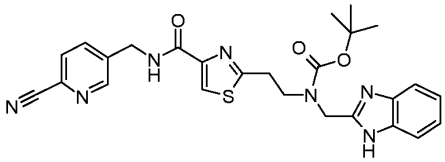


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), 6-(аминометил)-1,2-дигидропиридин-2-он (55,52 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,17 мг, 0,373 ммоль) и HATU (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 509,6 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-карбамоилпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (35) и трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-цианопиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (36)

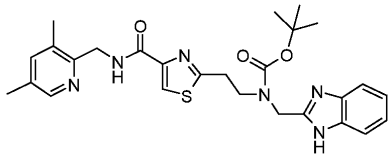




Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,248 ммоль), 5-(аминометил)пиридин-2-карбонитрил (33 мг, 0,248 ммоль), HATU (189 мг, 0,497 ммоль) и DIPEA (96 мг, 0,745 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, дали в соотношении 2:1 boc-амид и boc-нитрил (80 мг) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (ДХМ: MeOH, 9:1). Полученную смесь использовали в следующей стадии без разделения.

ВЭЖХ-МС (метод H): [m/z]: 418,5 $[M+H\text{-boc}]^+$ и 436,3 $[M+H\text{-boc}]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (37)

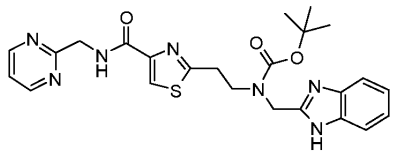


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (0,3 г, 0,708 ммоль), (3,5-диметилпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорид (0,183 г, 1,062 ммоль), DIPEA (0,555 мл, 3,187 ммоль) и HATU (0,404 г, 1,062 ммоль) в ДМФА (6 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (0,198 г, 51%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте EtOAc (30%)/гептан (70%), затем 100% EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,29 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,56 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,14 (п, J=7,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,53 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 521,15 $[M+H]^+$.

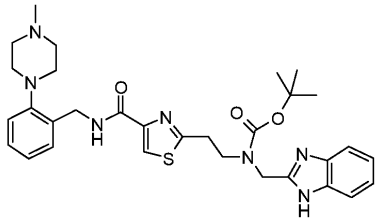
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (38)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль), 1-(пиримидин-2-ил)метанамин (22 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,60 ммоль) и HATU (113 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (86 мг, 73%) в виде коричневого остатка после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 494,1 $[M+H]^+$.

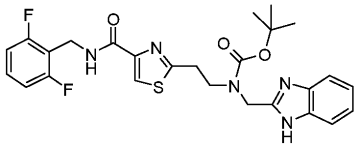
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}-карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (39)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (130mg, 0,24 ммоль, 75% чистота), 1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метанамин (75 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (127 мкл, 0,73 ммоль) и HATU (138 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (13 мг, 9%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 590,3 $[M+H]^+$.

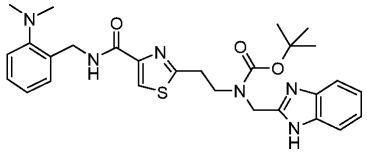
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2,6-дифторфенил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (40)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (110 мг, 0,25 ммоль, 90% чистота), 1-(2,6-дифторфенил)метанамин (53 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) и HATU (140 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 68%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 2-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 528,3 $[M+H]^+$.

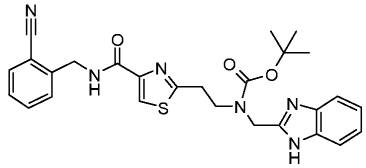
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(диметиламино)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (41)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистота), 2-(аминометил)-N,N-диметиланилин (66 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (226 мкл, 1,30 ммоль) и HATU (240 мг, 0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали указанное в заголовке соединение (73 мг, 61%) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 5-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 535,2 $[M+H]^+$.

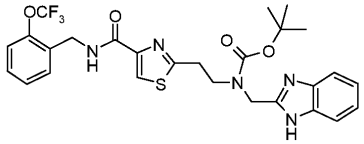
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-цианофенил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (42)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистота), 2-(аминометил)бензонитрил гидрохлорид (74 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (226 мкл, 1,30 ммоль) и HATU (240 мг, 0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали сырое указанное в заголовке соединение (54 мг, 30%, 63% чистота) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 5-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 517,2 $[M+H]^+$.

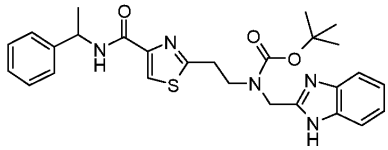
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}-карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (43)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистота), 1-[2-(трифторметокси)фенил]метанамин (103 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (283 мкл, 1,63 ммоль) и HATU (248 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали сырое указанное в заголовке соединение (110 мг, 78%, 88% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 8-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 576,2 $[M+H]^+$.

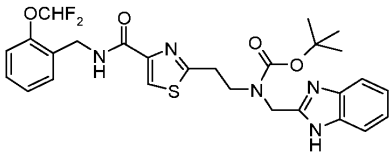
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(1-фенилэтил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (44)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (0,11 г, 0,22 ммоль, 80% чистота), 1-фенилэтанамин (0,07 мл, 0,54 ммоль), DIPEA (0,303 мл, 1,63 ммоль) и HATU (0,25 г, 0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (110 мг, 77%, 77% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 8-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 506,2 $[M+H]^+$.

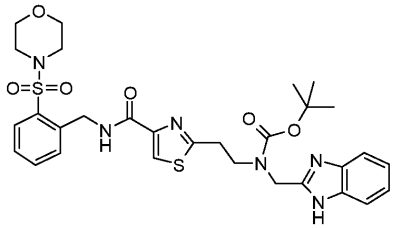
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(дифторметокси)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (45)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистота), 1-[2-(дифторметокси)фенил]метанамин (83 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) и HATU (250 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (470 мг) в виде оранжевого масла которое использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 558,25 $[M+H]^+$.

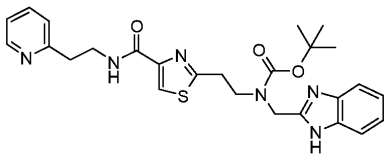
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(морфолин-4-сульфонил)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (46)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (109 мг, 0,217 ммоль, 80% чистота), 1-[2-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]метанамин гидрохлорид (140 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) и HATU (247 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (440 мг) в виде оранжевого масла после упаривания реакционной смеси в вакууме. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 641,35 $[M+H]^+$.

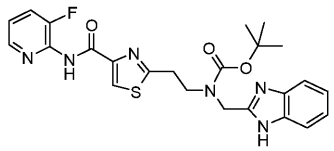
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[2-(пиридин-2-ил)этил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (47)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,2 ммоль, 80% чистота), 2-(пиридин-2-ил)этанамин (49 мг, 0,4 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,6 ммоль) и HATU (151 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (52 мг, 52%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом колоночной флэш-хроматографии KP-NH, элюирование в градиенте 5-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,15 $[M+H]^+$.

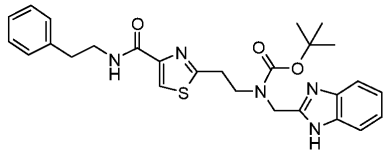
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(3-фторпиридин-2-ил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (48)



Аналогично общей методике 6, раствор 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил) [(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (8) (80%, 150 мг, 0,3 ммоль), 3-фторпиридин-2-амина (100 мг, 0,89 ммоль), DIPEA (312 мкл, 1,78 ммоль) и HATU (340 мг, 0,87 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая сырое указанное в заголовке соединение (705 мг) в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 497,10 $[M+H]^+$.

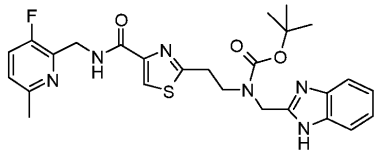
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(2-фенилэтил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (49)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (0,1 г, 0,25 ммоль), 2-фенилэтанамин (0,03 мл, 0,25 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) и HATU (0,14 г, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (71 мг, 56%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 2-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 506,2 $[M+H]^+$.

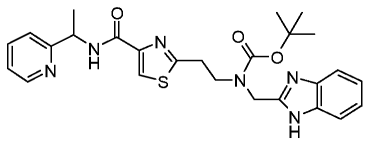
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (50)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистота), (3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорид (79 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) и HATU (230 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (76 мг, 48%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 525,40 $[M+H]^+$.

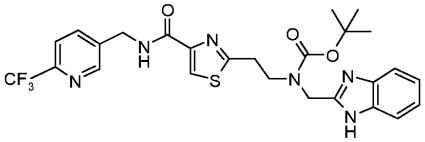
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[1-(пиридин-2-ил)этил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (51)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистота), 1-(пиридин-2-ил)этанамин (55 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) и HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (78 мг, 50%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,20 $[M+H]^+$.

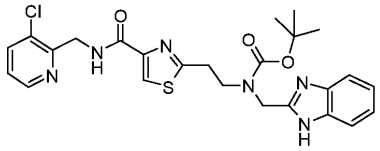
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (52)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистота), 1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанамин (79 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) и HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (92 мг, 46%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хромато графии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 561,35 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (53)

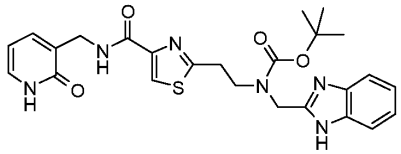


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,34 ммоль, 92% чистота), 1-(3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (111 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (299 мкл, 1,71 ммоль) и HATU (196 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (161 мг, 73% чистота, 63%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,47 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 4,85 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,23 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 527,35 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил-метил)-N-{2-[4-({[2-(трет-бутокси)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (54)

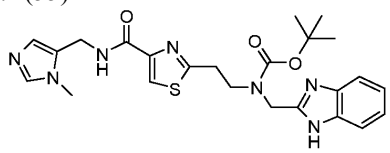


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,34 ммоль, 92% чистота), 1-(2-трет-бутоксипиридин-3-ил)метанамин (93 мг, 0,514 ммоль), DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) и HATU (196 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (205 мг, 61%, 58% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,09 (с, 1H), 7,89 (д, J=15,7 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,40 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,77 (тд, J=7,3, 5,0 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,22 (с, 2H), 1,63 (с, 9H), 1,33 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 565,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (55)

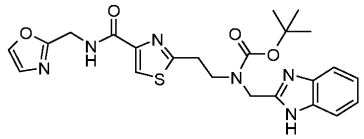


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,37 ммоль), (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанамин (62 мг, 0,56 ммоль), DIPEA (185 мкл, 1,12 ммоль) и HATU (213 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (175 мг, 95%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-3% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,69 (д, J=12,4 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,39-3,24 (м, 2H), 1,44-1,26 (м, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 496,05 $[M+H]^+$.

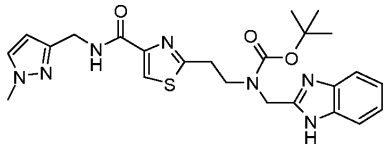
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(1,3-оксазол-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (56)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистота), 1,3-оксазол-2-илметанамин дигидрохлорид (102 мг, 0,596 ммоль), DIPEA (312 мкл, 1,79 ммоль) и HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (94 мг, 63%) в виде коричневатого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 483,05 $[M+H]^+$.

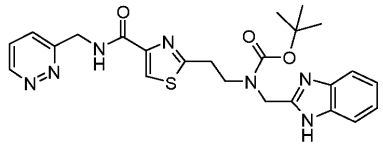
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (57)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]-амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистота), 1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамин (50 мг, 0,45 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) и HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (53 мг, 34%) в виде коричневатого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 496,45 $[M+H]^+$.

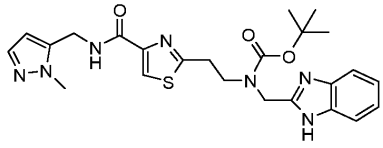
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (58)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистота), 1-(пиридазин-3-ил)метанамин (37 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (101 мг, 88%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан, затем 0-15% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 494,1 $[M+H]^+$.

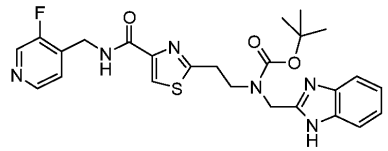
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (59)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистота), 1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанамин (38 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (51 мг, 45%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 496,3 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (60)

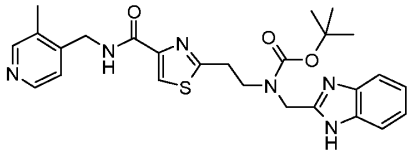


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистота), 1-(3-фторпиридин-4-ил)метанамин (43 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (137 мг, 83%, 71% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (с, 1H), 8,43 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=9,8, 4,9 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 4,68 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,78 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 511,15 $[M+H]^+$.

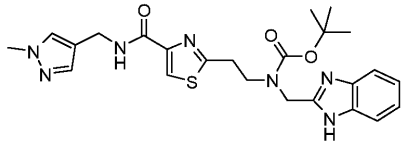
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (61)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (700 мг, 1,65 ммоль, 95% чистота), (3-метилпиридин-4-ил)метанамин дигидрохлорид (387 мг, 1,98 ммоль), DIPEA (863 мкл, 4,9 ммоль) и HATU (1260 мг, 3,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (363 мг, 43%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, при элюировании в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,1 $[M+H]^+$.

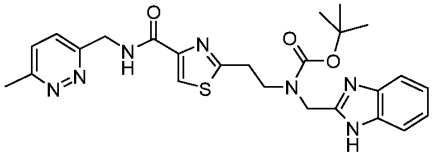
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (62)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамин (41 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (130 мкл, 0,75 ммоль) и HATU (142 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (125 мг, колич.) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 496,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (63)

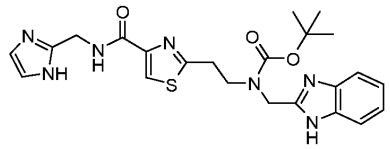


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистота), (6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (42 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (99 мг, 67%, 79% чистота) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 70-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,50 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,23 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 508,10 $[M+H]^+$.

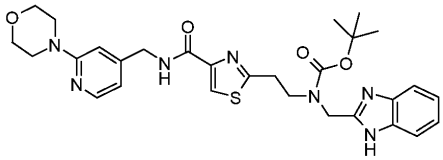
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(1H-имидазол-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (64)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), 1-(1H-имидазол-2-ил)метанамин (42 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (164 мкл, 0,99 ммоль) и HATU (188 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (65 мг, 54%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 482,25 $[M+H]^+$.

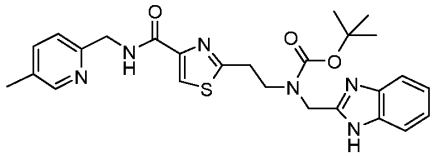
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (65)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), [3-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метанамин (48 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (164 мкл, 0,99 ммоль) и HATU (189 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (112 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 578,10 $[M+H]^+$.

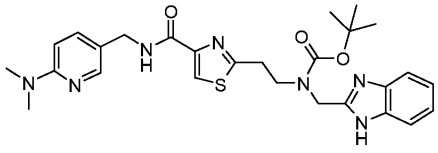
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (66)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистота), 1-(5-метилпиридин-2-ил)метанамин (29 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) и HATU (15 lmg, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (48 мг, 47%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,1 $[M+H]^+$.

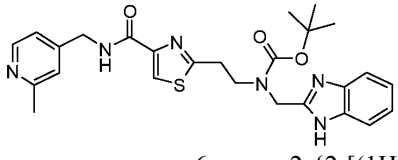
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (67)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистота), 5-(аминометил)-N,N-диметилпиридин-2-амин (30 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) и HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (36 мг, 34%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 536,35 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (68)

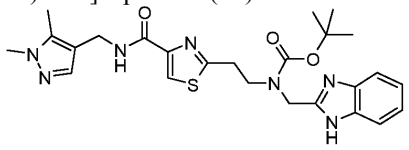


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-

бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистота), 1-(2-метилпиридин-4-ил)метанамин (36 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) и HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (36 мг, 36%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,3 $[M+H]^+$.

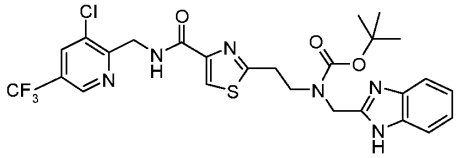
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (69)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистота), 1-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метанамин (37 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) и HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (74 мг, 73%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 510,15 $[M+H]^+$.

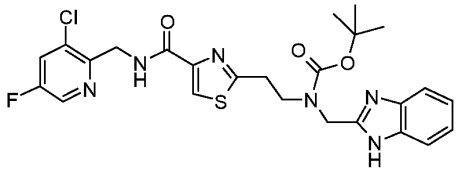
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (70)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин гидрохлорид (87 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) и HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (216 мг, 69%, 45% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 595,1 $[M+H]^+$.

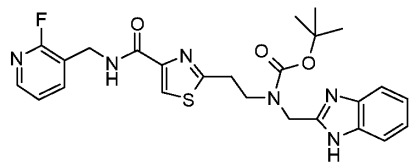
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (71)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль), (3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорид (70 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) и HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (157 мг, 76%, 62% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан). Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 545,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-фторпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (72)

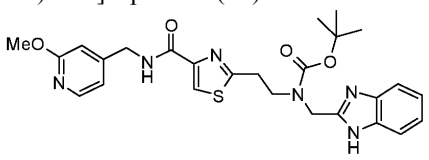


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), 1-(2-фторпиридин-3-ил)метанамин (47,01 мг, 0,373 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,745 ммоль) и HATU (141,7

мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,359 г, колич.) в виде коричневого твердого вещества после упаривания растворителя. Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 511,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (73)

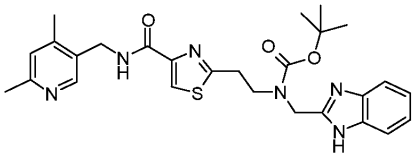


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), 1-(2-метоксипиридин-4-ил)метанамин (49 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,708 ммоль) и HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (104 мг, 81%, 96% чистота) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 30-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,07 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 6,85-6,82 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,56 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,24 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 523,3 $[M+H]^+$.

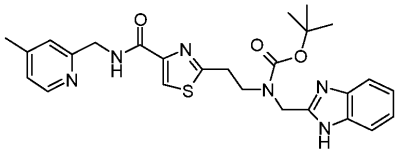
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (74)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), (4,6-диметилпиридин-3-ил)метанамин дигидрохлорид (B1) (93 мг, 0,354 ммоль, 80% чистота), DIPEA (0,206 мл, 1,18 ммоль) и HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (77 мг, 63%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-15% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 521,05 $[M+H]^+$.

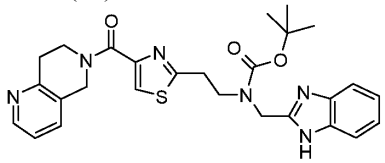
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил} 1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (75)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), (4,6-диметилпиридин-3-ил)метанамин дигидрохлорид (93 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,708 ммоль) и HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 72%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (76)

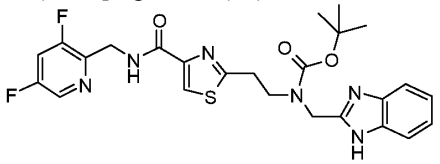


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин дигидрохлорид (62 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (0,173 мл, 0,994 ммоль) и HATU (151 мг, 0,398 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 72%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в

градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 519,15 $[M+H]^+$.

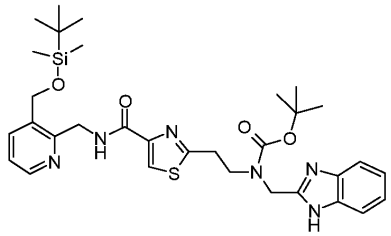
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (77)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистота), (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (65 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (0,173 мл, 0,994 ммоль) и HATU (151 мг, 0,398 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (112 мг, колич.) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 529,10 $[M+H]^+$.

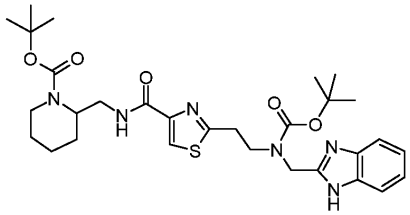
трет-Бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-метил}пиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (78)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (15,94 мг, 0,04 ммоль), (3-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}пиридин-2-ил)метанамин (C3) (10 мг, 0,04 ммоль), DIPEA (0,03 мл, 0,16 ммоль) и HATU (30,13 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (17,5 мг, 34%, 30% чистота) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 637,15 $[M+H]^+$.

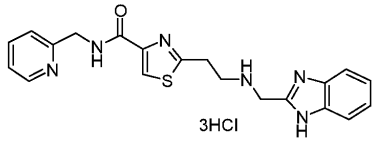
трет-Бутил 2-{[(2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-ил)формамидо]метил}пиперидин-1-карбоксилат (79)



Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (200 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил 2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (149 мг, 0,7 ммоль), TEA (66,16 мкл, 0,5 ммоль) и HATU (280 мг, 0,75 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (50 мг, 17%) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан) с последующей основной преп-ВЭЖХ.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 599,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 12)



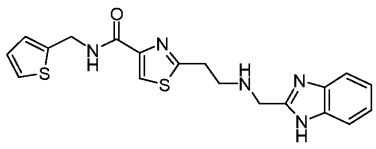
Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (11 мл) и трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (9) (2,2 г, 4,47 ммоль) в диоксане (30 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (HC соль) (1,7 г, 76%) в виде желтого твердого вещества после растирания в Et_2O (2×30 мл), и затем в ДХМ (2×20 мл) и Et_2O (2×30 мл).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,39 (с, 1H), 9,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,86-8,75 (м, 1H), 8,44

(тд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96-7,84 (м, 2H), 7,76 (дт, J=6,5, 3,3 Гц, 2H), 7,44 (д.кв., J=6,5, 3,4 Гц, 2H), 4,86 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,66 (дт, J=38,8, 7,1 Гц, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 493,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(тиофен-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 16)

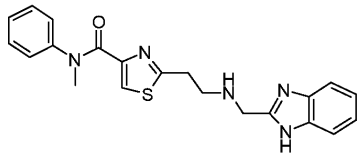


Аналогично общей методике 7, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(тиофен-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (12) (180 мг, 0,362 ммоль) и 50%-ный раствор ТФУК в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (51 мг, 34%, 98% чистота) в виде бесцветного масла после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,05 (с, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 7,21-7,19 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 4,78 (д, J=6,0, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,27-3,07 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 398,5 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-метил-N-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 19)

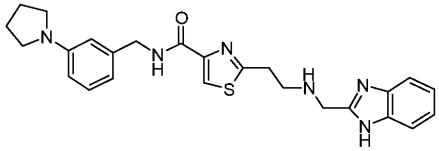


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[метил(фенил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (15) (110,12 мг, 0,224 ммоль) и 50%-ный раствор ТФУК в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (40 мг, 45%, 85% чистота) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,69 (ушир.с, 2H), 7,29-7,21 (м, 5H), 7,10 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,60-3,43 (м, 3H), 3,18 (ушир.с, 2H), 3,05 (ушир.с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 392,5 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 21)

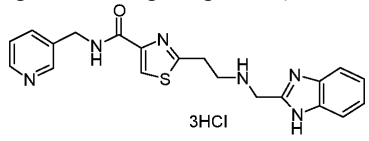


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(пирролидин-1-ил)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (16) (100 мг, 0,178 ммоль) и 50%-ный раствор ТФУК в ДХМ (8 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (70 мг, 69%, 82% чистота) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-7% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,94 (с, 1H), 7,85 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,53 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,12-3,05 (м, 4H), 2,00-1,90 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 461,6 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 35)



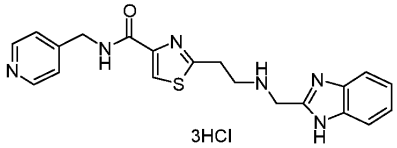
Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (22) (184 мг, 0,374 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане (15 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали указанное в заголовке соединение (80 мг, 53%) в виде тригидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества после осаждения диэтиловым эфиром.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,28 (ушир.с, 3H), 9,64 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,1Hz, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (дд, J=8,0, 5,7 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,48-7,34 (м,

2H), 4,71 (с, 2H), 4,65 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,66 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,57 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 493,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 36)

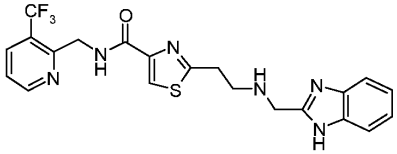


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридин-4-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (23) (145,8 мг, 0,296 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (15 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали указанное в заголовке соединение (70 мг, 47%) в виде тригидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества после осаждения диэтиловым эфиром.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,40 (ушир.с, 3H), 9,69 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,83 (д, J=6,7 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,98 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,49-7,37 (м, 2H), 4,73 (д, J=5,1 Гц, 4H), 3,68 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 493,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 37)

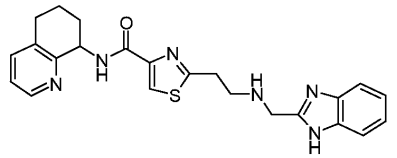


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (24) (86,33 мг, 0,154 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали указанное в заголовке соединение (25 мг, 35%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-15% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 461,6 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 38)

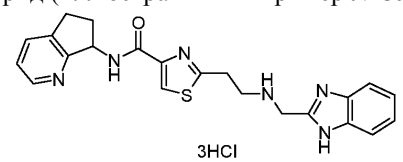


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (25) (82,03 мг, 0,154 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали указанное в заголовке соединение (35 мг, 52%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-15% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 3H), 5,22-5,12 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,21 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,96-2,77 (м, 2H), 2,34-2,20 (м, 1H), 2,05-1,79 (м, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 433,6 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 39)



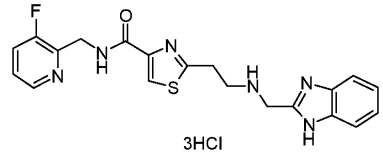
Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (6,36 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол 2-ил]этил}карбамата (26) (1,32 г, 2,55 ммоль) в диоксане (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, получая указанное в заголовке соединение (1,03 г, 76%) после кристаллиза-

ции из смеси ДХМ/MeOH.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,52-8,48 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92 (дд, J=7,7, 6,0 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=6,7, 3,3 Гц, 2H), 7,66 (дт, J=6,3, 3,3 Гц, 2H), 5,95 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,87 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,21 (дт, J=17,1, 8,7 Гц, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,51 (д.кв, J=12,9, 9,2 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 419,05 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 40)

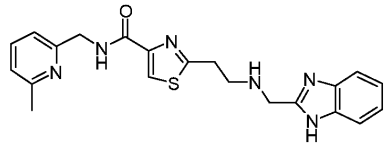


Аналогично общей методике 2, 4M раствор HC в диоксане (16,57 мл, 66,26 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (27) (4,13 г, 6,63 ммоль) в диоксане (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (3,04 г, 88%) в виде белого твердого вещества после осаждения из диэтилового эфира (100 мл).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (дд, J=6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (дд, J=6,1, 3,0 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,84 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 411,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 42)

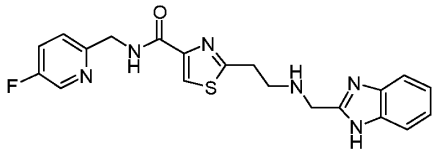


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (29) (79,5 мг, 0,157 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане (15 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (25,5 мг, 36%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-15% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,63 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 405,5 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 43)

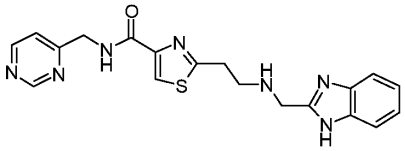


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (30) (80,2 мг, 0,157 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане (15 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали указанное в заголовке соединение (12,5 мг, 17%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-15% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59-7,46 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 411,5 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиримидин-4-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 44)



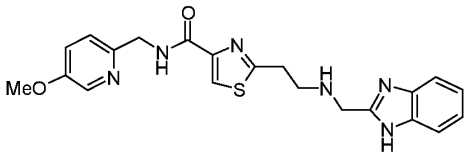
Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиримидин-4-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (31) (75 мг, 0,152 ммоль) и 4M рас-

твор HC в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (22 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 8% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 9,05 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,51 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,14 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 394,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 45)

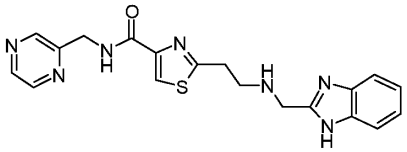


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (32) (80 мг, 0,153 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (53 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 8% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,17-8,13 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,26 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 423,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиразин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 46)

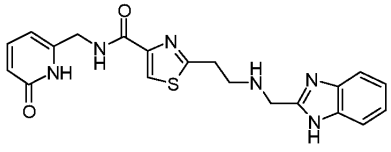


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиразин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (33) (70 мг, 0,142 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (30 мг, 53,7%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 8% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,63 (с, 1H), 8,56-8,51 (м, 1H), 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,52 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,22 (дд, J=6,1, 3,1 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,5Hz, 2H), 3,17 (т, J=6,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод I): [m/z]: 394,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 47)

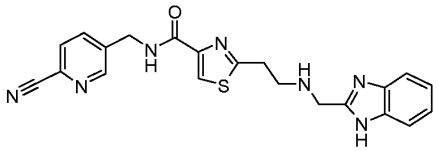
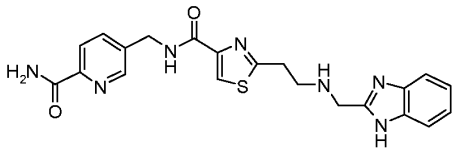


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (34) (70 мг, 0,138 ммоль) и 4M раствор HC в диоксане HC (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (30 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 8% MeOH в ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,12 (с, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 6,42 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,12 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод J): [m/z]: 409,4 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(6-цианопиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 56) и 5-{[(2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-ил)формамидо]метил}пиридин-2-карбоксамид (иллюстративный пример № 54)

Аналогично общей методике 2, смесь трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-карбамоилпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (35) и трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-цианопиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (36) (80 мг, 0,155 ммоль) и 4М раствора HC в диоксане (3 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали два продукта. Формамид (иллюстративный пример № 54) (16 мг, 23%) выделяли после колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте ДХМ/MeOH, 9:1). Сырой нитрил (иллюстративный пример № 56) также выделяли и далее очищали методом основной преп-ВЭЖХ, получая целевой продукт в виде коричневого твердого вещества (24 мг, 37%).

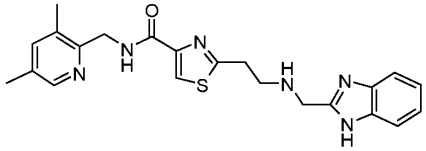
Формамид: ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (т, J=10,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (т, J=10,0 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,11 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,56 (д, J=14,2 Гц, 2H), 4,02 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,06 (т, J=6,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод I): [m/z]: 436,5 $[M+H]^+$.

Нитрил: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,08 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=29,4 Гц, 2H), 7,12 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,54 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,98 (д, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод I): [m/z]: 418,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 57)

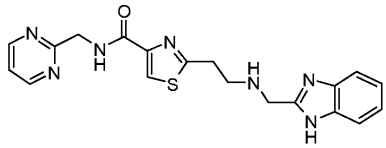


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (37) (198 мг, 0,36 ммоль) и 12М раствор HC (0,307 мл, 8,42 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C в течение 21 ч дали указанное в заголовке соединение (90 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,71 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,12 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,52 (д, J=4,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,17 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 421,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 61)

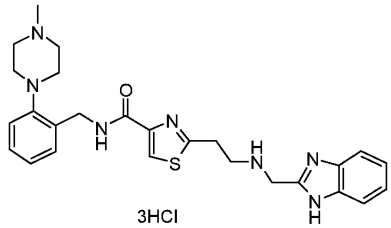


Аналогично общей методике 2, трет-бутил 2-({[(трет-бутокси)карбонил](2-{4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (38) (86 мг, 0,145 ммоль) и 12М HC (0,282 мл, 3,378 ммоль) в MeOH (2 мл) при 40°C в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (24 мг, 42%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 100% ДХМ, 90% ДХМ: 10% MeOH и 90% ДХМ: 10%-ный раствор аммиака в метаноле) с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,75 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 3H), 8,13 (с, 1H), 7,48 (д, J=36,0 Гц, 2H), 7,39 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,19-7,03 (м, 2H), 4,66 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,66 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 394,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 68)

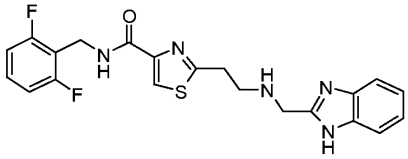


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (39) (13,4 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (0,5 мл) и 4М раствор HC в диоксане (55,1 мкл) при 50°C в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (11,5 мг, 85%) в виде белого твердого вещества после растирания в дихлорметане.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,28 (с, 1H), 7,88 (дт, J=6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,69 (дт, J=6,3, 3,3 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,87 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,72-3,59 (м, 4H), 3,49 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,27 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 490,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2,6-дифторфенил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 69)

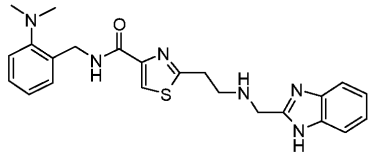


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2,6-дифторфенил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (40) (90 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (2 мл) и 4М раствор HC в диоксане (427 мкл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (15 мг, 20,6%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,53 (дд, J=5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,34 (тт, J=8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,03-6,88 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,23 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 428,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(диметиламино)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 70)

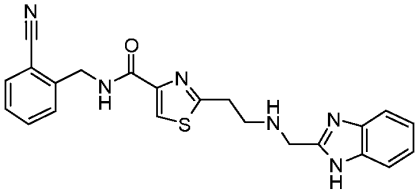


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(диметиламино)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (41) (73 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) и 4М раствор HC в диоксане (341 мкл) при 50°C в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (8,7 мг, 14%) после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,53 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,29-7,14 (м, 5H), 7,02 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,25 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,67 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 435,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-цианофенил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 71)

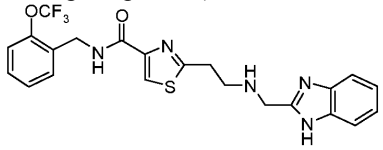


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-цианофенил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (42) (54 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (2 мл) и 4М раствор HC в диоксане (261 мкл) при 50°C в течение 12 ч дали указанное в заголовке соединение (8 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,11 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,60 (тд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H),

7,56-7,50 (м, 3H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H).

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 72)

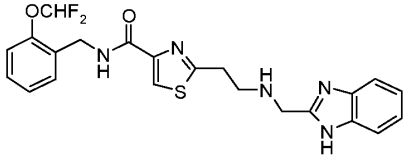


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (43) (110 мг, 0,191 ммоль) и 12М раствор HC (0,317 мл, 4,458 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (41 мг, 45%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,88 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,48 (д, J=31,2 Гц, 2H), 7,42-7,30 (м, 4H), 7,13 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,53 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 476,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(дифторметокси)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 74)

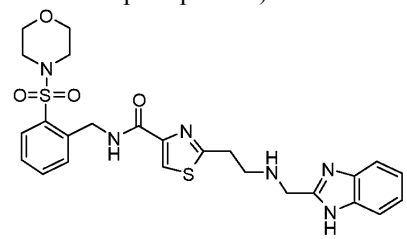


Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(дифторметокси)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (45) (470 мг) и 12М HC (5 мл) в MeOH (5 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (56 мг, 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ), с последующей преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,79 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,25-7,06 (м, 5H), 4,48 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 458,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(морфолин-4-сульфонил)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 75)

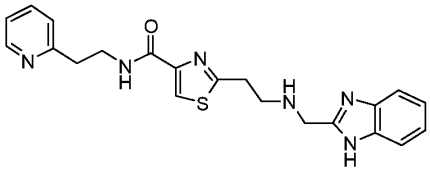


Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(морфолин-4-сульфонил)фенил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (46) (440 мг) и 12М HC (5 мл) в MeOH (5 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (67 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ), с последующей преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,88 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=11,8, 7,7 Гц, 4H), 7,17-7,06 (м, 2H), 4,81 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,70-3,61 (м, 4H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,10-3,04 (м, 4H), 2,99 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 541,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 76)



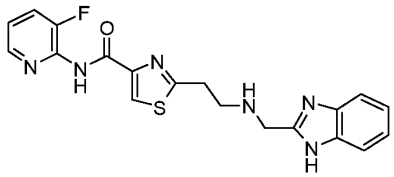
Аналогично общей методике 2, диоксан (2 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-

бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[2-(пиридин-2-ил)этил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (47) (52 мг, 0,103 ммоль) и 4М раствора HC в диоксане (257 мкл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (11 мг, 26%) в виде коричневатого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (ддд, J=5,0, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 3,74 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,25 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,13-3,05 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 407,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(3-фторпиридин-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 77)

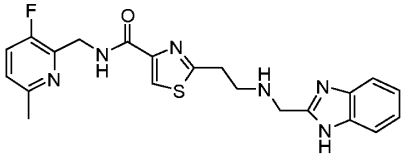


Аналогично общей методике 2, диоксан (4 мл) добавляли в раствор сырого трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(3-фторпиридин-2-ил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамата (48) (705 мг) и 4М раствор HC в диоксане (1,56 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 3,9%) в виде коричневатого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (с, 1H), 8,29 (дд, J=4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=6,1, 3,2 Гц, 2H), 7,41 (ддд, J=8,4, 4,7, 3,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,56-3,46 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 397,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 79)

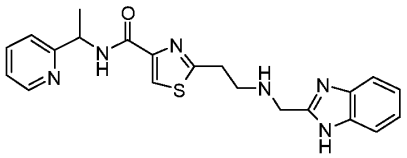


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,36 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (50) (76 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (24 мг, 39%) в виде бесцветного масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 7,29-7,14 (м, 3H), 4,71 (д, J=1,7 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,14 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[1-(пиридин-2-ил)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 80)

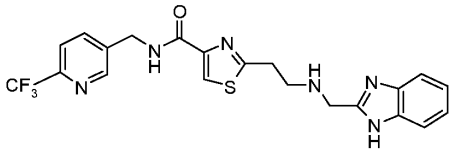


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,39 мл, 1,56 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[1-(пиридин-2-ил)этил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (51) (78 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (15 мг, 23%) в виде бесцветного масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (ддд, J=4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,79 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=5,7, 3,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 5,25 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,29 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,16-3,12 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 81)

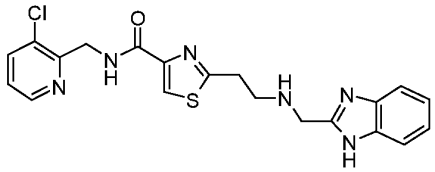


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,41 мл, 1,64 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамата (52) (92 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (21 мг, 27%) в виде бесцветного масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,28-7,14 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,12 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 461,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 82)

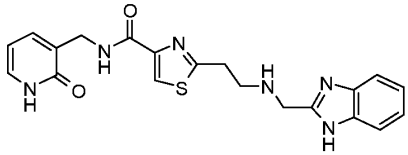


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (53) (161 мг, 0,363 ммоль) и 12М HC (1,6 мл, 19,2 ммоль) в MeOH (1,6 мл) при 50°C в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (72 мг, 54%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,22 (с, 1H), 8,71 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,67 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 427,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 83)

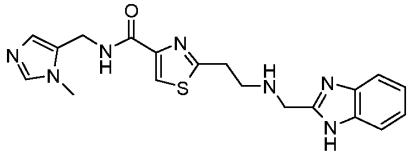


Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(трет-бутокси)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (54) (205 мг, 0,36 ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (2 мл) при 50°C в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (66 мг, 44%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (ушир.с, 1H), 11,65 (ушир.с, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,24 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 6,15 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,21-3,14 (м, 2H), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 409,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 84)

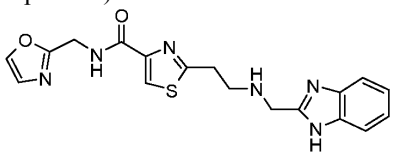


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (55) (148 мг, 0,3 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (7 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (58 мг, 49%) в виде бесцветной стекловидной массы после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60-7,31 (м, 3H), 7,28-6,97 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,41 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,16 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 396,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 85)

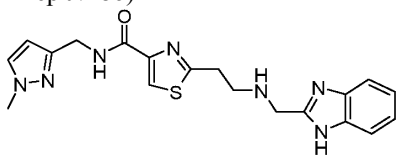


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,49 мл, 1,96 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(1,3-оксазол-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамата (56) (95 мг, 0,196 ммоль) в диоксане (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, получая указанное в заголовке соединение (13 мг, 17%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,11 (с, 1H), 7,87 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,13 (д, J=0,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,27 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 383,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 86)

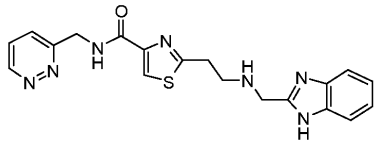


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,27 мл, 1,08 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (57) (53 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч, получая указанное в заголовке соединение (16 мг, 38%) в виде прозрачного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,28-7,15 (м, 2H), 6,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 396,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 87)

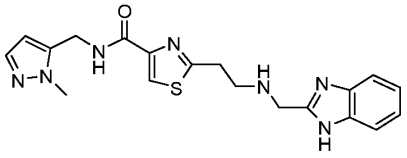


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,51 мл, 2,04 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамата (58) (101 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (2 мл) при 50°C на 1 ч, получая указанное в заголовке соединение (15 мг, 19%) в виде коричневатого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,10 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 2H), 7,53 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,22 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 394,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 88)



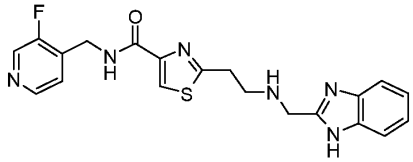
Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,26 мл, 1,04 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (59) (51 мг, 0,103 ммоль) в диоксане (2 мл) при 50°C на 1 ч, получая указанное в заголовке соединение (12 мг, 30%) в виде оранжевого масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,10 (с, 1H), 7,53 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 6,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,26 (т, J=6,7

Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 396,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 89)

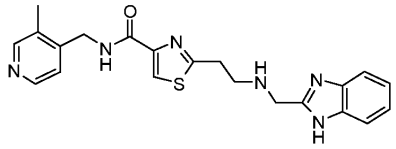


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (60) (137 мг, 0,191 ммоль, 71% чистота) и 12М HC (1,4 мл, 16,8 ммоль) в MeOH (1,4 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (46 мг, 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,99 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,48 (ушир.с, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,12 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 411,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-метилпиридин-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 90)

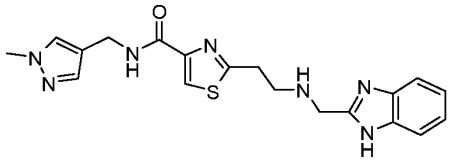


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (1,8 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (61) (363 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (203 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. Это твердое вещество получали осаждением из смеси ДХМ/MeOH при добавлении гептана, с последующей промывкой диэтиловым эфиром.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,69 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=6,5, 3,3 Гц, 2H), 7,61 (дт, J=6,5, 3,3 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,89 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,69 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H) (CH_2 сигнал, перекрывающийся с сигналом растворителя).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 91)

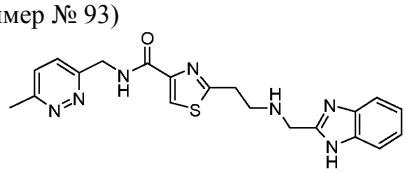


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (62) (125 мг, 0,25 ммоль) и 12М HC (0,49 мл, 5,88 ммоль) в MeOH (5 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (42 мг, 42%) в виде желто-коричневого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,55 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д, J=38,4 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,20-7,03 (м, 2H), 4,25 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,15 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 396,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 93)



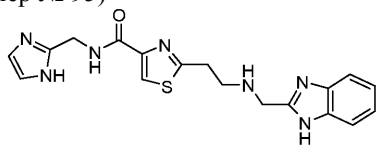
Аналогично общей методике 2, сырой трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (63) (99 мг, 0,154 ммоль, 79% чистота) и 12М HC (1 мл) в MeOH (1 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (32 мг, 51%) в виде светло-коричневого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-

ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,01 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,57-7,39 (м, 4H), 7,13 (с, 2H), 4,70 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 408,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(1H-имидазол-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 95)

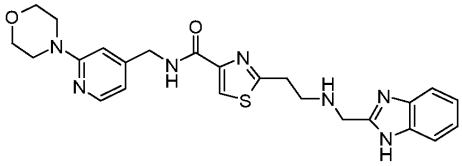


Аналогично общей методике 2, 4M раствор HC в диоксане (1 мл, 4 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-(2-{4-[(1H-имидазол-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамата (64) (61 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (4 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,61 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,49 (ушир.с, 2H), 7,13 (дд, J=5,9, 2,8 Гц, 2H), 7,00 (ушир.с, 1H), 6,81 (ушир.с, 1H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,17 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 382,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 96)

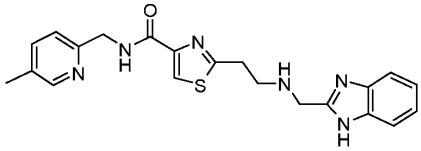


Аналогично общей методике 2, 4M раствор HC в диоксане (1 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамата (65) (108 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (4 мл) при комнатной температуре в течение 15 ч, получая указанное в заголовке соединение (46 мг, 51%) в виде оранжевого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,90 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=5,7, 3,3 Гц, 2H), 7,14 (д.кв., J=7,1, 3,9 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,61 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,15 (д, J=29,7 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,72-3,62 (м, 4H), 3,23 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H) 3,07 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 478,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 97)

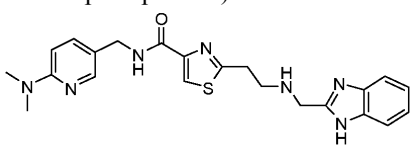


Аналогично общей методике 2, 4M раствор HC в диоксане (0,24 мл, 0,96 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(5-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (66) (48 мг, 0,095 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 26%) в виде бесцветного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,60 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 407,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 98)

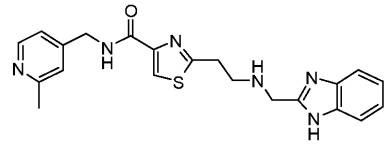


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,17 мл, 0,68 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамата (67) (36 мг, 0,07 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч, получая указанное в заголовке соединение (8 мг, 27%) в виде бесцветного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,07 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,24 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,06 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 436,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 99)

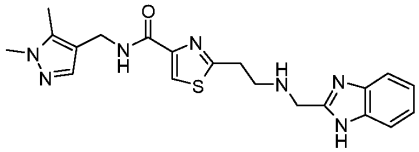


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,18 мл, 0,72 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (68) (36 мг, 0,07 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч, получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 69%) в виде бесцветного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,52 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,30-7,13 (м, 4H), 4,58 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 100)

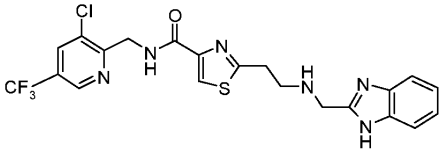


Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (0,36 мл, 1,44 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (69) (74 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч, получая указанное в заголовке соединение (19 мг, 33%) в виде бесцветного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,05 (с, 1H), 7,53 (дд, J=5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,23 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 410,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 101)

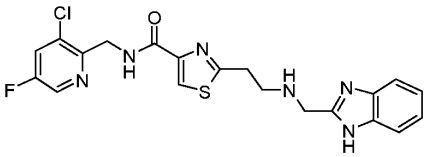


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-{2-[4-({[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (70) (216 мг, 0,163 ммоль, 45% чистота) и 12М HC (2,1 мл) в MeOH (2,1 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (67 мг, 80%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,91-8,86 (м, 1H), 8,77 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,59-7,35 (м, 2H), 7,19-7,05 (м, 2H), 4,75 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 495,0 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 102)

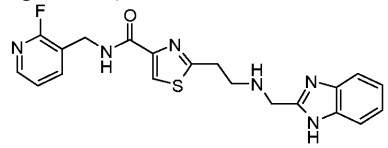


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (71) (157 мг, 76%, 62% чистота) и 12 М HC (1,6 мл) в MeOH (1,6 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (50 мг, 62%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,67 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,60-7,36 (м, 2H), 7,12 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,64 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 445,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 103)

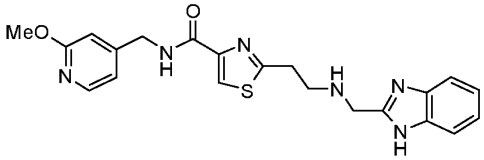


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-фторпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (72) (127 мг, 0,249 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (0,622 мл, 2,487 ммоль) в диоксане (4,4 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч дали указанное в заголовке соединение (26 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,94 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 4,47 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,15-3,08 (ушир.м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 411,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 104)

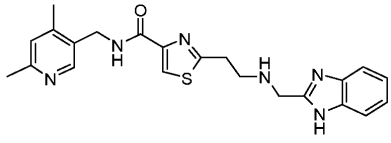


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (73) (104 мг, 0,199 ммоль, 96% чистота) и 12М HC (1 мл) в MeOH (1 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (35 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,95 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,58-7,38 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,89 (дд, J=5,3, 1,1 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,40 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 423,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 105)



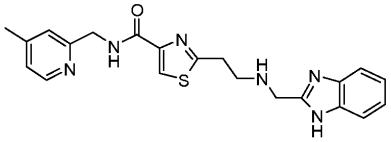
Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (74) (0,077 г, 0,148 ммоль) и 12М HC (0,287 мл, 3,449 ммоль) в MeOH (5 мл) при 45°C в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение (25 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,56-7,37 (ушир.м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 4,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,16 (т, J=6,5 Гц, 5H), 2,96 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 421,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-

карбоксамид (иллюстративный пример № 106)

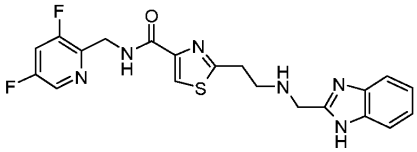


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(4-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (75) (90 мг, 0,178 ммоль) и 12М HC (0,345 мл, 4,143 ммоль) в MeOH (5 мл) при 45°C в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение (21 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,82 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,57-7,39 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 3H), 7,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,8 Гц, 3H), 3,01-2,96 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 108)

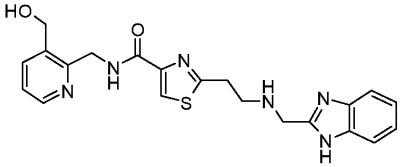


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (77) (112 мг, 0,21 ммоль) и 4М раствор HC в диоксане (0,53 мл, 2,119 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (36,7 мг, 40%) в виде бесцветного масла после очистки методом нейтральной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,14 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод В): [m/z]: 429,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 110)



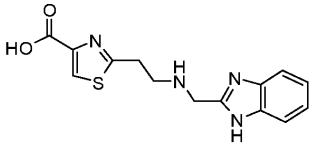
Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (3,28 мл, 13,13 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-метил}пиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (78) (191,5 мг, 0,09 ммоль, 30% чистота) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 15 ч, получая указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 23,5%) в виде желтого масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,75 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,57-7,40 (ушир.м, 2H), 7,31 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 4,63-4,59 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод В): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 2:

2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (80)

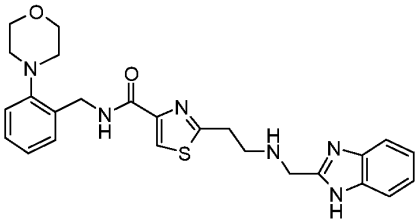


Аналогично общей методике 5, LiOH (0,142 г, 5,92 ммоль) и трет-бутил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]({2-[4-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]этил})амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (7) (1,12 г) в смеси ТГФ/вода (50 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли до значения pH ~1-2 с помощью насыщенного раствора $KHSO_4$ и затем упаривали в вакууме. Полученный сырой остаток растирали в смеси ДХМ/ИПС, затем в смеси MeOH/EtOAc, получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 50% чистота) в виде твердого вещества кремового цвета.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,39 (с, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,71-7,76 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,84 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 303,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{[2-(морфолин-4-ил)фенил]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 63)

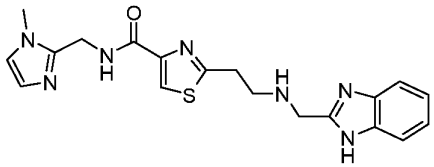


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (80) (200 мг, 0,66 ммоль, 50% чистота), 1-[2-(морфолин-4-ил)фенил]метанамин (127 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 1,98 ммоль) и HATU (377 мг, 0,99 ммоль) в ДМФА (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (37 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,50 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,27 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,88-3,80 (м, 4H), 3,23 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,07 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,90-2,84 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 477,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 64)

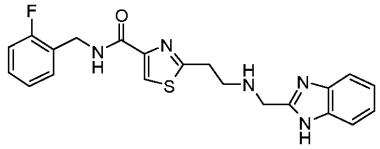


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (80) (200 мг, 0,33 ммоль, 50% чистота), 1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метанамин (36 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (230 мкл, 1,32 ммоль) и HATU (189 мг, 0,496 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ДМФА (1 мл) дали указанное в заголовке соединение (15 мг, 12%) после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,53 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,03 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,25 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 396,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(2-фторфенил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 65)



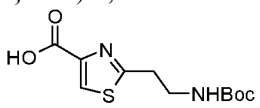
Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (80) (200 мг, 0,53 ммоль, 50% чистота), 1-(2-фторфенил)метанамин (66 мг, 0,53 ммоль), DIPEA (369 мкл, 2,12 ммоль) и HATU (302 мг, 0,79 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (13 мг, 6%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,53 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 410,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 4:

2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87)



Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (1) (8 г, 26,63 ммоль) и LiOH (1,91 г, 79,90 ммоль) в смеси ТГФ/вода (200 мл/70 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение (10,16 г, 99,7%) в виде желтого масла.

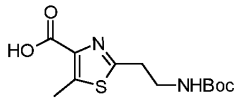
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,28 (т, J=6,9 Гц, 2H перекрывание

с сигналами растворителя), 3,10 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,24 (с, 1H), 3,46 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,19 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 294,9 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (88)

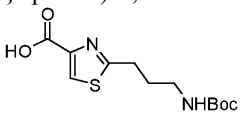


Аналогично общей методике 5, метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (3) (769 мг, 2,56 ммоль) и LiOH (310 мг, 13 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали указанное в заголовке соединение (681 мг, 88%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,76 (с, 1H), 6,99 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,30-3,19 (м, 2H), 3,01 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 301,05 $[M+H]^+$.

2-(3-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (89)

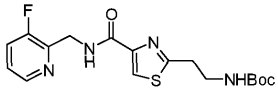


Аналогично общей методике 5, этил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (4) (726 мг, 2,31 ммоль) и LiOH (166 мг, 6,93 ммоль) в ТГФ (12 мл) и воде (4 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (791 мг) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,13 (с, 1H), 6,91 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 4H), 1,83 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 285 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (90)

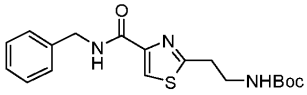


Аналогично общей методике 6, (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (8,03 г, 40,35 ммоль), 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (10,2 г, 26,9 ммоль), DIPEA (28,1 мл, 161,4 ммоль) и HATU (12,3 г, 32,3 ммоль) в ТГФ (300 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (13,27 г) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,70 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,40 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,65 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,31 (т, J=6,8 Гц, 2H, перекрывание с сигналами растворителя), 3,13 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 381 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-{2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (91)

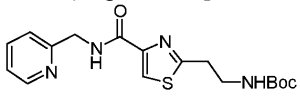


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (4,09 г, 15,0 ммоль), бензиламин (1,8 мл, 16,5 ммоль), DIPEA (7,9 мл, 45,1 ммоль) и HATU (8,570 г, 22,5 ммоль) в ДХМ (205 мл) дали указанное в заголовке соединение (3,38 г, 56%, 90% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,03 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 4H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,64 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,54 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 384 $[M+Na]^+$.

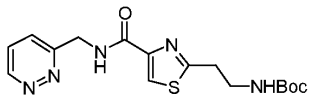
трет-Бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (92)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (0,500 г, 1,836 ммоль), 1-(пиридин-2-ил)метанамин (0,199 г, 1,836 ммоль), HATU (1,047 г, 2,754 ммоль) и DIPEA (0,959 мл, 5,508 ммоль) в ДХМ (25 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,905 г, колич.) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (с применением градиента от 20% гептан:80% этилацетат до 100% этилацетат).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 363,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-{4-[(пирид азин-3-ил-метил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (93)

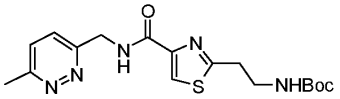


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (0,7 г, 2,57 ммоль), пиридазин-3-илметанамин (0,42 г, 3,86 ммоль), DIPEA (2,24 мл, 12,85 ммоль) и HATU (1,47 г, 3,86 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,919 г, 98%) в виде коричневого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH-ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,21 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,41-8,32 (ушир.м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91-7,85 (ушир.м, 1H), 7,77-7,69 (ушир.м, 1H), 5,01 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,96 (ушир.с, 1H), 3,65-3,46 (м, 2H), 3,20 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 364,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (94)

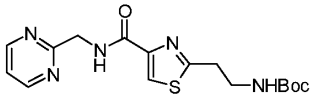


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (1,3 г, 4,15 ммоль), (6-метилпиридазин-3-ил)метанамин гидрохлорид (0,8 г, 5,01 ммоль), DIPEA (2,89 мл, 16,61 ммоль) и HATU (1,90 г, 5,01 ммоль) в ТГФ (35 мл) и ДМФА (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,878 г, 45%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-15% MeOH/EtOAc) с последующей второй очисткой методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 70-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,04 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,50 (кв, J=8,6 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,71 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 378,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-{4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (95)

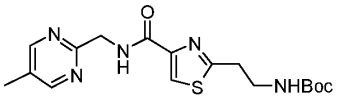


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (0,7 г, 2,57 ммоль), пиримидин-2-илметанамин (0,42 г, 3,86 ммоль), DIPEA (2,24 мл, 12,85 ммоль) и HATU (1,47 г, 3,86 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,545 г, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,83 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,46 (ушир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,32 (псевдо т, J=4,8 Гц, 1H), 5,01 (ушир.с, 1H), 4,97 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,26 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 364,05 $[M+H]^+$.

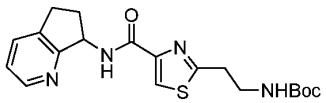
трет-Бутил N-[2-(4-{[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (96)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (500 мг, 1,6 ммоль, 87% чистота), (5-метилпиримидин-2-ил)метанамин (295 мг, 2,4 ммоль), DIPEA (1,39 мл, 7,99 ммоль) и HATU (911 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ДМФА (3 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (600 мг, 85%, 85% чистота) в виде желтого масла после очистки методом флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-80% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 378,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (97)

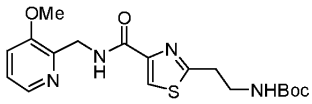


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (1,2 г, 4,41 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин гидрохлорид (1,13 г, 6,61 ммоль), DIPEA (2,3 мл, 13,22 ммоль) и HATU (2,51 г, 6,61 ммоль) в ДМФА (24 мл) дали указанное

в заголовке соединение (1,53 г, 85%) в виде бледно-розового порошка после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 389,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (98)

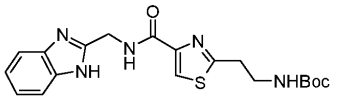


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (250 мг, 0,918 ммоль), (3-метоксипиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (213 мг, 1,01 ммоль), DIPEA (0,80 мл, 4,59 ммоль) и HATU (524 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (417 мг) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 30-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,68 (с, 1H), 8,21 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,21 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,76 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,63 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,23 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 393,40 $[M+H]^+$.

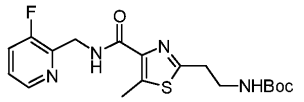
трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (99)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (87) (250 мг, 0,918 ммоль), 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метанамин (149 мг, 1,01 ммоль), DIPEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) и HATU (524 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (0,709 мг, количественный выход, 81% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 402 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (100)



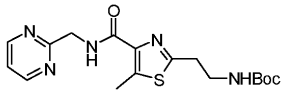
Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (88) (680 мг, 2,37 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (615 мг, 3,09 ммоль), TEA (1,16 мл, 8,0 ммоль) и HATU (1350 мг, 3,56 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (824 мг, 85%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45 (м, 2H), 7,42 (ддд, J=9,4, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,83 (дд, J=5,2, 1,5 Гц, 2H), 3,59 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,0

Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 395,15 $[M+H]^+$.

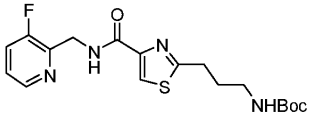
трет-Бутил N-(2-{5-метил-4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (101)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (88) (0,315 г, 0,912 ммоль), 1-(пиримидин-2-ил)метанамин (0,119 г, 1,094 ммоль), ТГФ (7 мл), ДМФА (1 мл), DIPEA (0,318 мл, 1,824 ммоль) и HATU (0,416 г, 1,094 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (0,134 г, 27%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (с градиентом 30-100% EtOAc в гептане).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 378,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)пропил]карбамат (102)

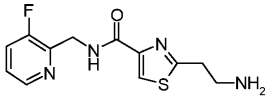


Аналогично общей методике 6, 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (89) (661 мг, 2,31 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (689

мг, 3,46 ммоль), DIPEA (2,41 мл, 13,85 ммоль) и HATU (1053 мг, 2,77 ммоль) в ДМФА (4 мл) и ТГФ (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (914 мг, 93%, 93% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 395,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103)



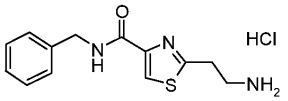
2HCl

Аналогично общей методике 2, 12М HC (35,3 мл) и трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (90) (13,3 г, 28,25 ммоль) в MeOH (250 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (12,8 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,98 (с, 1H), 8,39 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 3H), 7,72 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,38 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 280,9 $[M+H]^+$.

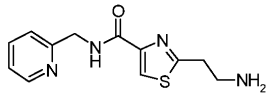
2-(2-Аминоэтил)-N-бензил-1,3-тиазол-4-карбоксамид гидрохлорид (104)



Аналогично общей методике 2, 12М HC (2,5 мл) и трет-бутил N-{2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамат (91) (456 мг, 1,29 ммоль) в MeOH (4,5 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (336 мг, 100%) в виде бежевого твердого вещества. Полученный продукт использовали в последующих реакциях без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 261,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (105)

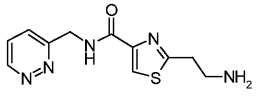


2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (92) (0,905 г, 2,50 ммоль), 12М HC (4,852 мл, 58,23 ммоль) в MeOH (9 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,840 г, колич.) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 262,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (106)



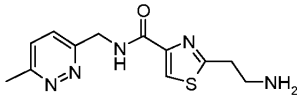
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(2-{4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (93) (0,919 г, 2,53 ммоль) и 12М HC (4,22 мл) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,840 г, 97%) в виде коричневого остатка.

^{1}H ЯМР (Оксид дейтерия, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,17 (дд, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,6, 4,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,48-3,43 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 263,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (107)



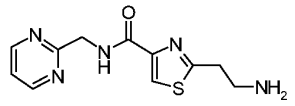
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (94) (878 мг, 1,86 ммоль) и 12М HC (3,10 мл) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (764 мг, колич.) в виде не совсем белого твердого вещества. Полученный продукт использовали в последующих реакциях без очистки.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,53-3,47 (м, 4H), 2,91 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 277,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (108)



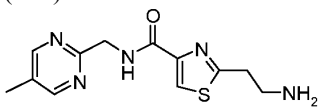
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(2-{4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (95) (0,545 г, 1,499 ммоль) и 12М HC (4,22 мл) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,530 г, колич.) в виде бледно-желтой пены.

^{1}H ЯМР (Оксид дейтерия, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (д, J=5,1 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,47 (псевдо т, J=5,1 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 263,95 $[M+H]^+$.

в виде свободного основания (METCR1673 Generic 2 min) 2-(2-аминоэтил)-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (109)

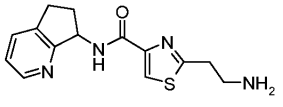


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (96) (600 мг, 1,59 ммоль) и 12 М HC (2,65 мл) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение в виде свободного основания (283 мг, 44%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% 7 М раствор NH_3 в MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,77-8,70 (м, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 4,64 (д, J=4,0 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,02 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 278,2 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (110)

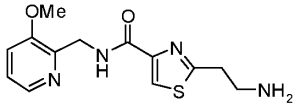


2HCl

Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (14,45 мл, 57,8 ммоль) добавляли в ледяной раствор трет-бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}карбамата (97) (1,53 г, 3,94 ммоль) в MeOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное указанное в заголовке соединение (1,32 г, 93%) отделяли фильтрованием после осаждения из диэтилового эфира (5 мл).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 289,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (111)

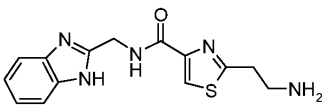


Аналогично общей методике 2, 12М HC (2,5 мл) и сырой трет-бутил N-[2-(4-{[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (98) (417 мг) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (125 мг) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,59 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,94 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,69 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 292,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (112)



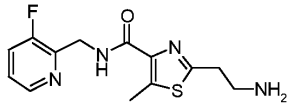
Аналогично общей методике 2, 12М HC (2,5 мл) и сырой трет-бутил N-(2-{4-[(lH-1,3-бензодиазол-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (99) (709 мг, 1,43 ммоль, 81% чистота) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (111 мг, 25%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,88 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,13 (дд, J=6,0, 3,1 Гц,

2H), 4,68 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 301,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (113)



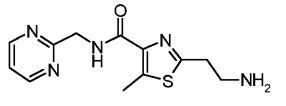
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (100) (823 мг, 2,09 ммоль) и 12М HC (3 мл) в MeOH (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (794 мг, колич.) в виде коричневатого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,87 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,40 (дт, J=4,4, 1,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 3H), 7,73 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (дт, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 4,69-4,60 (м, 2H), 3,32-3,19 (м, 4H), 2,71 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 295,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-5-метил-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (114)

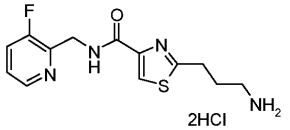


2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(2-{5-метил-4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (101) (0,482 г, 0,795 ммоль), MeOH (6 мл) и 12М HC (1,325 мл, 15,90 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (0,420 г, 99%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 277,95 $[M+H]^+$.

2-(3-аминопропил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (115)

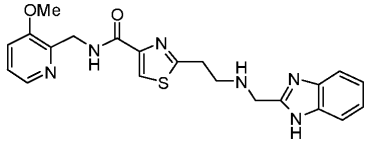


2HCl

Аналогично общей методике 2, 4М раствор HC в диоксане (2,89 мл, 11,55 моль) и трет-бутил N-[3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)пропил]карбамат (102) (0,91 г, 2,31 ммоль) в диоксане (6 мл) и MeOH (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,13 г, 85%, 64% чистота) в виде бледно-оранжевого масла. Полученное соединение использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 295,00 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 59)

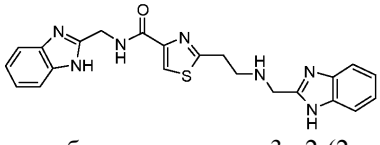


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-метоксипиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (111) (90 мг, 0,308 ммоль) и 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (49 мг, 0,339 ммоль) в ДХЭ (9 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, с последующим добавлением $NaBH(OAc)_3$ (91 мг, 0,431 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (50 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,58 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 7,59-7,40 (м, 3H), 7,31 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,56 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод В): [m/z]: 423,2 $[M+H]^+$.

N-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)-2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 60)



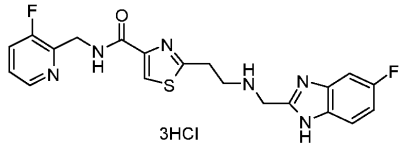
Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (112) (111 мг, 0,368 ммоль) и ^{1}H-бензимидазол-2-карбальдегид (59 мг, 0,405 ммоль) в ДХЭ (12 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, с последующим добавлением

$NaBH(OAc)_3$ (109 мг, 0,516 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (15 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,23 (с, 2H), 8,89 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49 (с, 4H), 7,13 (тт, J=7,0, 3,5 Гц, 4H), 4,69 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,21 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,00 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 430,3 $[M-H]^+$.

2-(2-{[(6-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 114)

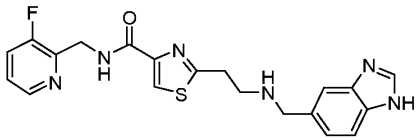


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (200 мг, 0,49 ммоль), 6-фтор-1H-бензимидазол-2-карбальдегид (89 мг, 0,539 ммоль) и DIPEA (0,342 мл, 1,961 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (28 мг, 0,735 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (83 мг, свободное основание) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ. Полученное свободное основание и 12M HC (1 мл) в MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение (111 мг, 42%) после упаривания растворителя в вакууме.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,64 (т, J=6,1 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 429,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 139)

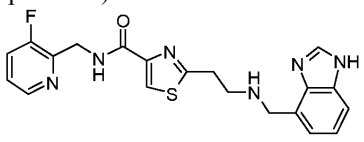


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (400 мг, 0,64 ммоль, 56% чистота), 1H-1,3-бензодиазол-5-карбальдегид (112 мг, 0,77 ммоль) и DIPEA (0,56 мл, 3,19 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (36 мг, 0,96 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (207 мг, 75,9%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31-8,29 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 4,79 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,28 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 411,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-4-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 140)

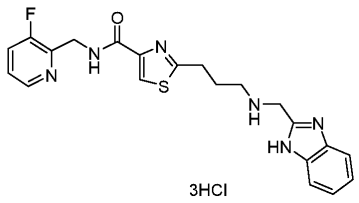


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (400 мг, 0,64 ммоль, 56,3% чистота), 1H-1,3-бензодиазол-4-карбальдегид (112 мг, 0,77 ммоль) и DIPEA (0,56 мл, 3,19 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (36 мг, 0,96 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (255 мг, 96,4%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,41 (с, 1H), 8,65 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,12 (ушир.с, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 2H), 4,66 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,18 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,97-2,87 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 411,2 $[M+H]^+$.

2-{3-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]пропил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 134)



Аналогично общей методике 3, 2-(3-аминопропил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (115) (150 мг, 0,261 ммоль, 64% чистота), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (46 мг, 0,314 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,05 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (15 мг, 0,39 ммоль) дали свободное основание соединения (53 мг, 48%) в виде бесцветного масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,66 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,61-7,27 (м, 2H), 7,11 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,65 (дд, J=5,5, 1,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,09 (т, 2H), 2,64 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,92 (м, 2H).

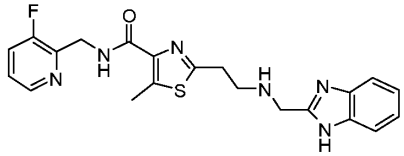
ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

Полученное свободное основание (35 мг, 0,082 ммоль) и 12М HC (20 мкл, 0,247 ммоль) перемешивали в MeOH (2 мл) при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение (44 мг, колич.) в виде белого твердого вещества после упаривания растворителя в вакууме.

^{1}H ЯМР (D_2O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (дд, J=5,4, 1,2 Гц, 1H), 8,19-8,12 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 3H), 7,66 (дт, J=6,3, 3,3 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,85 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,26 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,33 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 164)

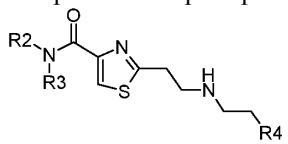


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (113) (274 мг, 0,75 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (109 мг, 0,75 ммоль), DIPEA (0,45 мл, 2,61 ммоль) и безводный $MgSO_4$ (200 мг) в MeOH (10 мл) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (60 мг, 1,48 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (140 мг, 44%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,59 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (дт, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=9,9, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,13 (п, J=6,6 Гц, 2H), 4,65-4,59 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,10 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,94 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

Общая методика 7: 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 94)

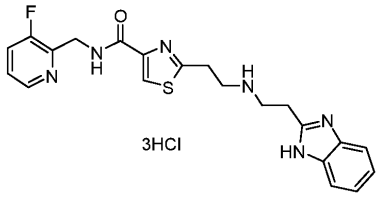


2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (2,0 г, 3,96 ммоль) добавляли в раствор 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазола гидрохлорида (1,12 г, 5,15 ммоль) и DIPEA (10,6 мл, 59,45 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 дней (прохождение реакции отслеживали методом LCMS). Полученную смесь упаривали в вакууме и полученный остаток нейтрализовывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали смесью 4:1 CHC_3/ИПС (4×100 мл) и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 60-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc) затем нейтральной обращенно-фазной колоночной хроматографией (элюирование в градиенте 0-60% MeCN/вода), получая указанное в заголовке соединение (0,173 г, 10%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,26 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,15-3,07 (м, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 94- HC соль)

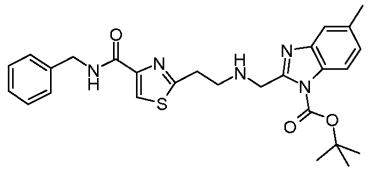


4M раствор HC в 1,4-диоксане (2,38 мл, 9,82 ммоль) добавляли в раствор 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (иллюстративный пример № 94) (1,30 г, 2,98 ммоль) в MeOH (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,16 г, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79 (дт, J=6,9, 3,4 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (дд, J=6,2, 3,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,75 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-[({2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}амино)метил]-5-метил-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат(116)

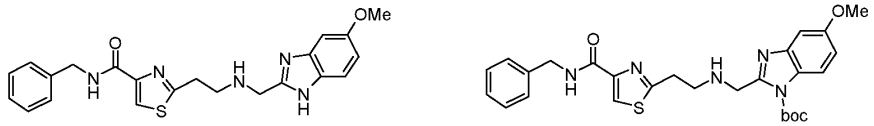


В раствор 2-(2-аминоэтил)-N-бензил-1,3-тиазол-4-карбоксамида (104) (186 мг, 0,71 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,138 мл, 1 ммоль), затем добавляли трет-бутил 2-(хлорметил)-5-метил-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (F) (200 мг, 0,71 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. После завершения (LCMS), полученную смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование смесью ДХМ/MeOH, 95:5) в виде желтого масла (85 мг, 24%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,95 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (дд, J=24,4, 4,2 Гц, 6H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,74 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод I): [m/z]: 506,6 $[M+H]^+$.

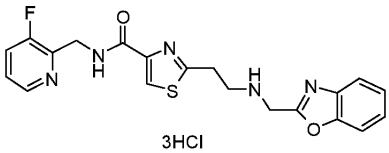
трет-Бутил 2-[({2-[4-(бензилкарбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]этил}амино)метил]-5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат(117) и N-бензил-2-(2-{[(5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (118)



Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-бензил-1,3-тиазол-4-карбоксамид (104) (0,4 г, 2 ммоль), трет-бутил 2-(хлорметил)-5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (F) (0,45 г, 2 ммоль), DIPEA (0,4 г, 3 ммоль) и NaI (0,23 г, 2 ммоль) в MeCN (30 мл) в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч дали смесь красного твердого вещества (продукт со снятой boc-группой, 350 мг, 27%) и ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (133 мг, 21%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте ДХМ/MeOH 5-7%).

ВЭЖХ-МС (метод I): [m/z]: 522,6 $[M+H]^+$ и 422,6 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1,3-Бензоксазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 115)

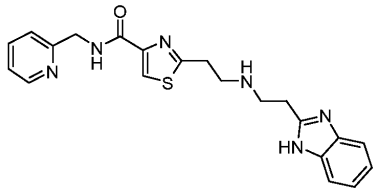


Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (300 мг, 0,735 ммоль), 2-(хлорметил)-1,3-бензоксазол (160 мг, 0,956 ммоль), DIPEA (1,922 мл, 11,03 ммоль) и ДМФА (15 мл) при 30°C в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (102 мг, 34%) в виде желтого масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 3H), 4,77 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 412,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 58)

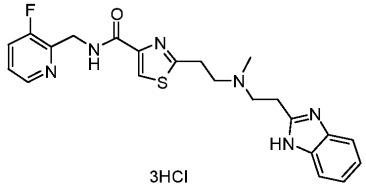


Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (105) (240 мг, 0,72 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол (259 мг, 1,43 ммоль) и DIPEA (2,17 мл, 12,53 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (64 мг, 22%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ, затем 0,8 М раствор аммиака в MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,10 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 4,55 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,15 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,02 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,90-2,96 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил](метил)амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 112)



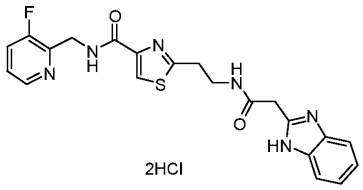
3HCl

2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 94) (114 мг, 0,205 ммоль), Et_3N (0,143 мл, 1,025 ммоль) и ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли MeI (0,059 мл, 0,949 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 140 ч. Добавляли воду (10 мл) и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали методом основной преп-ВЭЖХ, получая свободное основание (18 мг). Добавляли MeOH (2 мл) и 4М раствор HC в диоксане (0,05 мл, 0,205 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (24 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48-8,39 (ушир.м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02-7,84 (ушир.м, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,67-7,54 (м, 3H), 4,84 (с, 2H, перекрывание с пиком воды), 3,99-3,84 (м, 6H), 3,71 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 439,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)ацетамидо]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (иллюстративный пример № 113)



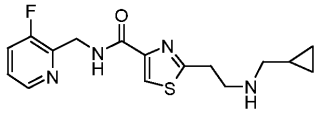
2HCl

Аналогично общей методике 6, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (150 мг, 0,368 ммоль), 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)уксусная кислота (114 мг, 0,552 ммоль), DIPEA (0,384 мл, 2,206 ммоль) и HATU (210 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали целевое соединение в виде свободного основания (73 мг) после очистки методом основной преп-ВЭЖХ. Полученное свободное основание и 12М раствор HC (2 мл) в MeOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (97 мг, 51%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (дд, J=5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,32 (тд, J=8,9, 1,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 4,93 (д, J=1,1 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,76 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,32 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 439,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(Циклопропилметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4 карбоксамид (119)

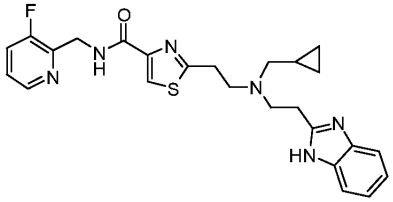


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (56% чистота, 500 мг, 0,793 ммоль), циклопропанкарбальдегид (67 мг, 0,951 ммоль) и DIPEA (0,552 мл, 3,17 ммоль) в MeOH (7 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, после добавления $NaBH_4$ (45 мг, 1,19 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (149 мг, 51%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,92 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,43 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,92 (с, 1H), 0,93-0,81 (м, 1H), 0,43-0,35 (м, 2H), 0,13-0,06 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 335,8 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил](циклопропилметил)амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 148)

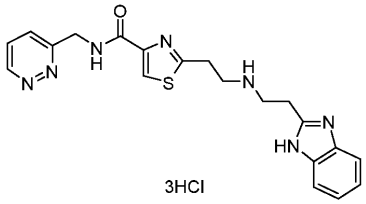


Аналогично общей методике 7, 2-{2-[(циклопропилметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (119) (149 мг, 0,45 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (116 мг, 0,53 ммоль) и DIPEA (0,4 мл, 2,23 ммоль) при 30°C в течение 32 ч дали указанное в заголовке соединение (5 мг, 2%) в виде желтого масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ и затем методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH в ДХМ, затем 0-10% 7 М раствор аммиака в MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Ацетон-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66-7,54 (м, 1H), 7,49-7,33 (м, 3H), 7,10 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,75 (дд, J=5,3, 1,5 Гц, 2H), 3,33 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,30-3,11 (м, 6H), 2,67 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,10-0,94 (м, 1H), 0,60-0,43 (м, 2H), 0,26-0,22 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 479,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 122)



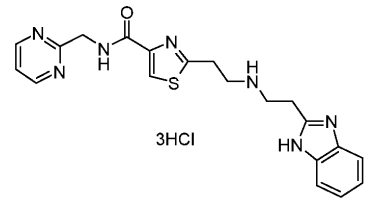
Аналогичным образом, применяя общую методику 7, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (106) (409 мг, 1,22 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (316,9 мг, 1,46 ммоль) и DIPEA (3,18 мл, 0,02 моль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре в течение 5 дней дали продукт в форме свободного основания после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ, с последующей очисткой методом основной преп-ВЭЖХ.

Полученный продукт в форме свободного основания снова растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 12 М HC (1 мл) на 1 ч, получая указанное в заголовке соединение (132 мг, 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,52 (дд, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,83 (дд, J=6,2, 3,1 Гц, 2H), 7,65 (тд, J=6,2, 5,5, 2,2 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,90-3,82 (м, J=4,2 Гц, 4H), 3,79 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 408,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиримидин-2-ил-метил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 129)



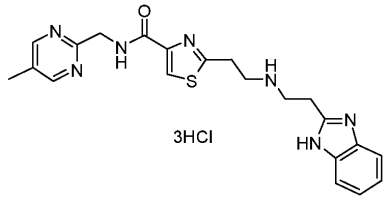
Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (108) (300 мг, 0,89 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (193,7 мг, 0,89 ммоль) и DIPEA (3,11 мл, 17,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 9 дней дали продукт в форме свободного основания после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), с последующей очисткой методом основной преп-ВЭЖХ.

Полученный продукт в форме свободного основания снова растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 12М HC на 30 мин, получая указанное в заголовке соединение (26 мг, 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (D_2O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (д, J=5,1 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,67 (дт, J=6,7, 3,4 Гц, 2H), 7,53 (тд, J=6,2, 5,5, 2,1 Гц, 2H), 7,40 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,76-3,65 (м, 6H), 3,54 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 408,1 $[M+H]^+$.

Общая методика 8: 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 155)

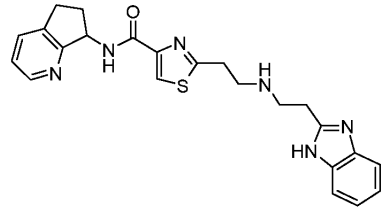


DBU (15,37 мкл, 0,1 ммоль) добавляли в суспензию 2-(2-аминоэтил)-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида дигидрохлорида (109) (36 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (3 мл). Добавляли N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (19 мг, 0,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc (5 мл) и промывали 10%-ным раствором $NaHCO_3$ (5 мл), водой (5 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая сырой промежуточный продукт, который далее реагировал с порошком железа (3 мг, 0,05 ммоль) в AcOH (3 мл) при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), затем подщелачивали медленным добавлением 10М водного раствора NaOH. Полученную смесь затем еще разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали смесью 4:1 хлороформ/ИПС (4×30 мл). Объединенные органические слои разделяли, сушили ($MgSO_4$) и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом основной преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (8 мг, 67%) в виде бесцветной пленки.

^{1}H ЯМР (Ацетон-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,58 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 4,72 (д, J=4,3 Гц, 2H), 3,24 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,13 (м, 4H), 3,07 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 422,0 $[M+H]^+$.

N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 158)

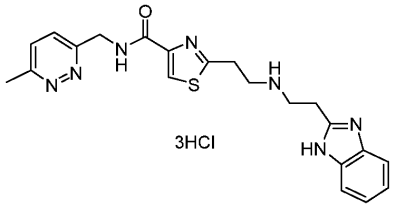


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (110) (660 мг, 1,83 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (344 мг, 1,79 ммоль) и DBU (0,8 мл, 5,37 ммоль) в MeCN (8 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (180 мг, 3,22 ммоль) в AcOH (10 мл), давая указанное в заголовке соединение (176 мг, 25%) в виде бледно-желтой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-10% 3 М раствор аммиака в MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (ушир.с, 1H), 7,43 (ушир.с, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,19 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,73 (дд, J=5,0, 1,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,17-3,08 (м, 4H), 3,04 (т, J=6,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 433,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 174)



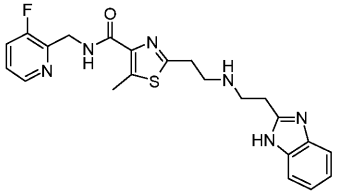
Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (107) (382 мг, 0,932 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (161 мг, 0,839 ммоль) и DBU (0,300 мл, 2,01 ммоль) в MeCN (15 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали целевой интермедиат Михаэля (163 мг, 31%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (0-3% MeOH/ДХМ), с последующей второй очисткой на силикагельной колонке Isolute с градиентом 0-2% 7M NH_3/MeOH в ДХМ.

Интермедиат Михаэля (163 мг, 0,288 ммоль) реагировал с порошком железа (32 мг) в AcOH (3 мл) при 80°C в течение 1 ч, давая указанное в заголовке соединение (15 мг, 12%) в виде бежевого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной хроматографией на kp-NH силикагеле.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,00 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,52-7,42 (м, 4H), 7,13-7,09 (м, 2H), 4,70 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,15 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,04-3,00 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 4H), 2,59 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 165)

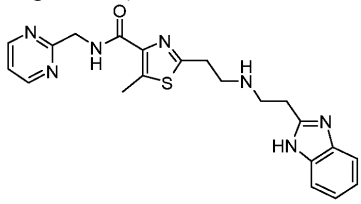


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (113) (528 мг, 1,44 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (276 мг, 1,44 ммоль) и DBU (0,64 мл, 0 моль) в MeCN (20 мл) при комнатной температуре в течение 16 дали сырой интермедиат Михаэля (50%, 697 мг, 0,72 ммоль) который далее реагировал с порошком железа (40 мг) в AcOH (4 мл) при 80°C в течение 1,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (99 мг, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием 2-40% MeOH в ДХМ, с последующей преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,3, 1,3 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,45 (дд, J=5,7, 3,2 Гц, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 4,61 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,06 (кв, J=6,3 Гц, 4H), 2,97 (кв, J=6,7 Гц, 4H), 2,60 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-5-метил-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 188)



Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-5-метил-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (114) (315 мг, 0,594 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (114 мг, 0,594 ммоль) и DBU (0,266 мл, 1,781 ммоль) в MeCN (12 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч дали целевой интермедиат Михаэля (142 мг, 42%) в виде желтого масла после очистки с применением силикагельной колонки Isolute при элюировании в градиенте 0-6% MeOH в ДХМ.

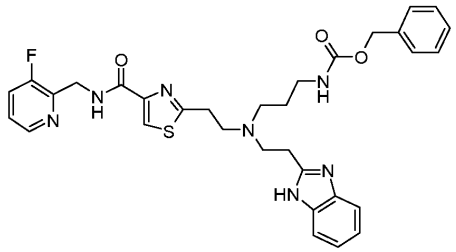
Интермедиат Михаэля (142 мг, 0,248 ммоль) реагировал с порошком железа (42 мг) в AcOH (3 мл) при 80°C в течение 1,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (7 мг, 7%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей очисткой на силикагельной колонке Isolute при элюировании в градиенте 0-8% MeOH в ДХМ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,72 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,43 (дт, J=6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,35 (т,

J=4,9 Гц, 1H), 7,19 (дт, J=6,0, 3,4 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,24 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,22-3,17 (м, 4H), 3,15 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$.

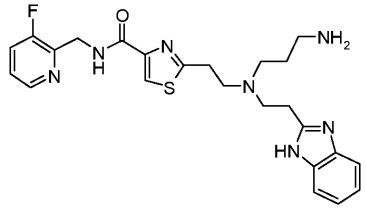
Бензил N-(3-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}пропил)карбамат (иллюстративный пример № 179)



Аналогично общей методике 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 94 - свободное основание) (166 мг, 0,391 ммоль), бензил (3-оксопропил)карбамат (97 мг, 0,469 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,587 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, после добавления $NaBH_4$ (22 мг, 0,587 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (94 мг, 39%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 616,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(3-Аминопропил)[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 163)

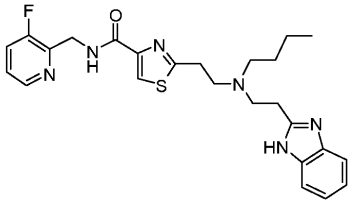


Раствор бензил N-(3-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}пропил)карбамата (иллюстративный пример № 179) (45 мг, 0,073 ммоль) в AcOH/HBr (1:1, 1 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Очистка методом основной преп-ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение (16 мг, 45%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 7,44 (дт, J=6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,35 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,17 (дт, J=6,0, 3,3 Гц, 2H), 4,75 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,98 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 4H), 1,67 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 482,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил](бутил)амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 157)

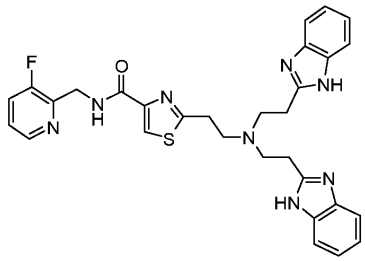


Аналогично общей методике 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 94 - свободное основание) (60 мг, 0,141 ммоль), бутаналь (12 мг, 0,174 ммоль) и DIPEA (98 мкл, 0,56 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, после добавления $NaBH_4$ (8 мг, 0,21 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (50 мг, 73%) в виде желтого масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,13 (с, 1H), 8,66 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (ддд, J=9,9, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,57-7,32 (м, 3H), 7,17-7,01 (м, 2H), 4,65 (д, J=4,6 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,88 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,58-2,51 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 481,3 $[M+H]^+$.

2-(2-{бис[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 152)

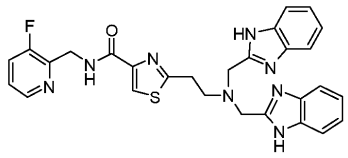


Аналогично общей методике 7, 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 94 - свободное основание) (400 мг, 1,13 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (492 мг, 2,27 ммоль) и DIPEA (3,03 мл, 17 моль) в ДМФА (5 мл) при 30°C в течение 3 дней дали указанное в заголовке соединение (10 мг, 1,5%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ, затем 0-10% 7н. раствор аммиака в MeOH/ДХМ) и второй основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,28 (с, 1H), 8,66 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,46 (м, 3H), 7,39 (д.кв., J=8,6, 4,2 Гц, 2H), 7,23-7,04 (м, 4H), 4,77-4,52 (м, 4H), 3,27 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,15-3,04 (м, 2H), 3,02-2,90 (м, 4H), 2,87 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 569,3 $[M+H]^+$.

2-{2-[бис(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 166)

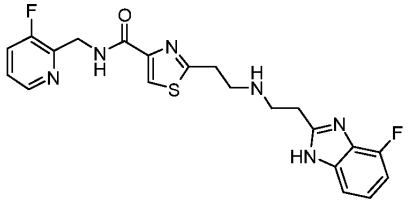


Аналогично общей методике 7, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 40) (110 мг, 0,268 ммоль), 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодиазол (45 мг, 0,268 ммоль), DIPEA (0,467 мл, 2,68 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 45°C в течение 3 ч, и затем при 55°C в течение 1 ч, дали указанное в заголовке соединение (10 мг, 7%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ, затем 0-10% 7н. раствор аммиака в MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Ацетон-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 11,99 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71-7,55 (м, 3H), 7,51 (с, 2H), 7,37 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,7 Гц, 4H), 4,80-4,70 (м, 2H), 4,17 (с, 4H), 3,37 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 541,3 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 243)

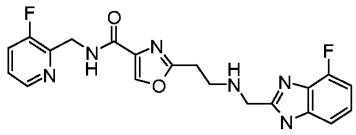


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (662 мг, 1,87 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (394 мг, 1,87 ммоль) и DBU (924 мкл, 6,18 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (286 мг, 5,12 ммоль) в AcOH (15 мл), давая указанное в заголовке соединение (203 мг, 34%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (тд, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 4,68-4,62 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,6 Гц, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 443,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 253)

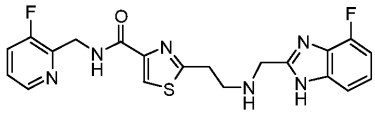


Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (100 мг, 0,3 ммоль), 2-(хлорметил)-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (66 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (258 мкл, 1,48 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 73 ч, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, 18%) в виде коричневого стекловидного твердого вещества после очистки на обращенно-фазной колонке Biotage (A = вода/0,1% NH_3; B = MeCN/0,1% NH_3; элюирование в градиенте 10% A/B для 2 объемов колонки, 10-30% A/B для 4 объемов колонки, 30-60% A/B для 10 объемов колонки, и 60-100% для 5 объемов колонки).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,49 (ушир.с, 1H), 8,54-8,47 (м, 2H), 8,39-8,34 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,92 (т, 1H), 4,63-4,57 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 4H), 2,63 (ушир.с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 413,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 274)



Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (103) (200 мг, 0,57 ммоль), 2-(хлорметил)-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (125 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (493 мкл, 2,83 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) нагревали при 40°C в течение 18 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и затем нагревали при 40°C в течение 4 ч, получая указанное в заголовке соединение (7 мг, 3%) в виде коричневого стекловидного твердого вещества после очистки методом обращенно-фазной хроматографии [(элюирование в градиенте 10-100% (вода+0,1% аммиак)/(MeCM+0,1% аммиак)].

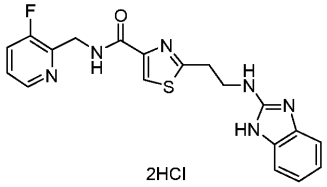
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,50 (с, 1H), 8,70-8,61 (м, 1H), 8,39-8,32 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 4,68-4,62 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 2H), 2,71 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 429,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 6:

общая методика 9:

2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (иллюстративный пример № 121)

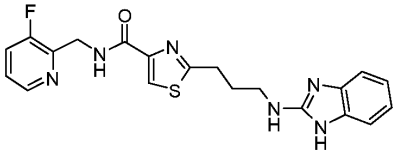


Раствор 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида дигидрохлорида (103) (1,65 г, 2,62 ммоль, 56% чистота), 2-хлор-1H-бензимидазола (0,1 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,571 мл, 3,277 ммоль) в н-бутаноле (3 мл) и MeOH (0,1 мл) нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 2,5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в насыщенном растворе $NaHCO_3$, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали смесью 4:1 хлороформ/ИПС (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/EtOAc) с последующей основной преп-ВЭЖХ. Полученный остаток растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли 12M HC (1 мл) на 2 ч. Упаривание в вакууме дало указанное в заголовке соединение (0,131 г, 43%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (т, J=8,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (br, J=3,8 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=7,1, 3,5 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 397,1 $[M+H]^+$.

2-{3-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)амино]пропил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 135)



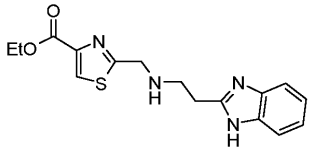
Аналогично общей методике 9, 2-(3-аминопропил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (115) (173 мг, 0,472 ммоль), 2-хлор-1H-бензимидазол (60 мг, 0,393 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль), н-BuOH (2 мл) и ДМФА (0,5 мл) при 150°C в микроволновой печи в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (26 мг, 16%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,74 (с, 1H), 8,68 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=14,8, 7,6 Гц, 2H), 6,96-6,75 (м, 2H), 6,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,39 (кв, J=6,7 Гц, 2H), 3,18-3,07 (м, 2H), 2,07 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 411,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 7:

этил 2-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (120)

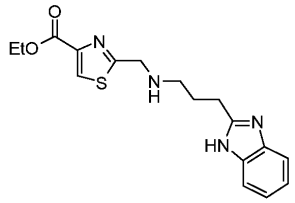


Аналогично общей методике 3, 2-(1H-бензимидазол-2-ил)этанамин дигидрохлорид (379 мг, 1,62 ммоль), этил 2-формил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (300 мг, 1,62 ммоль), DIPEA (1,13 мл, 6,48 ммоль) и $MgSO_4$ (100 мг) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (92 мг, 2,43 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (201 мг, 35%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-15% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,99 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 331,0 $[M+H]^+$.

Этил 2-({[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (121)

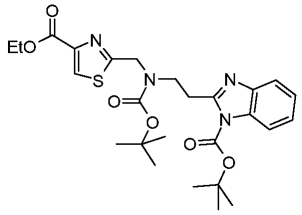


Аналогично общей методике 3, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)пропан-1-амин (568 мг, 3,24 ммоль), этил 2-формил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (600 мг, 3,24 ммоль), DIPEA (2,26 мл, 12,96 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (184 мг, 4,86 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (570 мг, 31%, 62% чистота) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (м, 2H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,94 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 345,00 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил})амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (122)

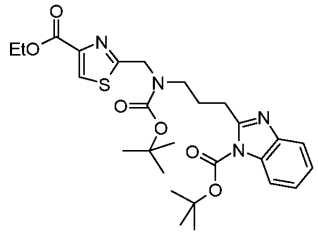


Аналогично общей методике 4, этил 2-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (120) (201 мг, 0,608 ммоль), Boc_2O (146 мг, 0,669 ммоль) и TEA (0,08 мл, 0,608 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение

(345 мг, 94%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 40-100% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 531,15 $[M+H]^+$.

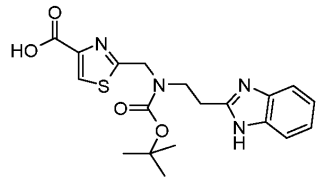
трет-Бутил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]({[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил})амино}-пропил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (123)



Аналогично общей методике 4, этил 2-({[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (121) (0,570 г, 1,018 ммоль, 62% чистота), Boc_2O (1,56 г, 7,124 ммоль) и TEA (0,671 мл, 5,089 ммоль) в ТГФ (40 мл) при комнатной температуре реагировали в течение 72 ч, затем добавляли Boc_2O (0,444 г, 2,036 ммоль) на 4 ч и затем еще Boc_2O (0,444 г, 2,036 ммоль) еще на 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (1,162 г, 48% чистота, колич.) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-60% EtOAc/гептан).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 545,15 $[M+H]^+$.

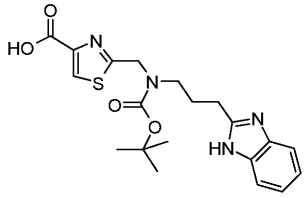
2-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (124)



Аналогично общей методике 5, трет-бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил})амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (122) (385 мг, 0,73 ммоль) и LiOH (87 мг, 3,63 ммоль) в смеси ТГФ/вода (25 мл/5 мл) дали указанное в заголовке соединение (350 мг, 99%, 83% чистота) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 403,00 $[M+H]^+$.

2-({[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (125)

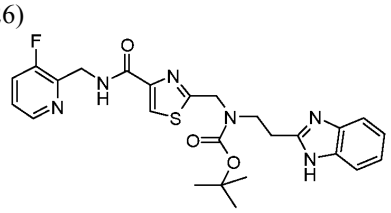


Аналогично общей методике 5, трет-бутил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]({[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил})амино}пропил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (123) (1,16 г, 1,02 ммоль, 48% чистота) и LiOH (122 мг, 5,09 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/5 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (811 мг, 52% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,39 (с, 1H), 7,65 (ушир.с, 2H), 7,37 (ушир.с, 2H), 4,68 (ушир.с, 2H), 3,38 (ушир.с, 2H), 3,00 (ушир.с, 2H), 2,08 (ушир.с, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 417,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамат (126)

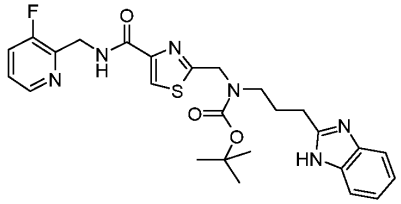


Аналогично общей методике 6, 2-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (124) (175 мг, 0,36 ммоль, 83% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (108 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) и HATU (206 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (81 мг, 44%) в виде бесцветного твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,24 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,11 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,66 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 511,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамат (127)

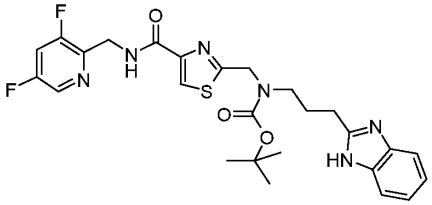


Аналогично общей методике 6, 2-({[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (125) (406 мг, 0,51 ммоль, 52% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (152 мг, 0,76 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,04 ммоль) и HATU (291 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (215 мг, 75%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 70-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,68 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,69 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,09 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,81 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 525,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамат (128)

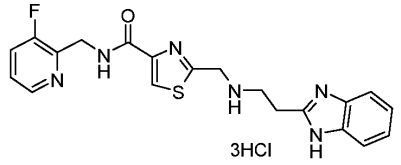


Аналогично общей методике 6, 2-({[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (125) (0,146 г, 0,351 ммоль), (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (0,114 г, 0,526 ммоль), DIPEA (0,305 мл, 1,753 ммоль) и HATU (0,227 г, 0,526 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (0,071 г, 37%) в виде стекловидного твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,73-8,66 (м, 1H), 8,47-8,41 (м, 1H), 8,24-8,18 (м, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,45-3,38 (м, 2H), 2,85-2,77 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 543,15 $[M+H]^+$.

2-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 118)

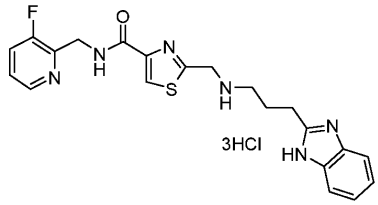


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамат (126) (81 мг, 0,159 ммоль) и 12М HC (0. 53 мл) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 4 дней и затем при 40°C в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (49 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,81 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (дт, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,72 (ддд, J=10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 7,40 (дд, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,69 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,79 (ушир.с, 2H), 3,73 (ушир.с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 411,1 $[M+H]^+$.

2-({[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил]амино}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 119)



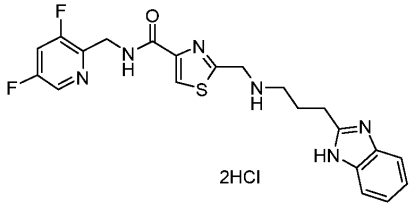
Аналогично общей методике 2, 12М HC (0. 635 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамат (127) (215 мг, 0,381 ммоль) в MeOH (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли еще 12М HC (0,635 мл, 7,623 ммоль), и полученную смесь перемешивали еще 20 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (139 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,96 (ушир.с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 7,73 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 4,70 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,23 (т, J=7,4 Гц,

2H), 2,39-2,33 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

2-({[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил]амино}метил)-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (иллюстративный пример № 124)



Аналогично общей методике 2, 12М HC (0,524 мл, 6,28 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]карбамата (128) (0,071 г, 0,131 ммоль) в MeOH (3 мл) при 45°C в течение 4 ч, получая указанное в заголовке соединение (0,036г, 53%) в виде белого твердого вещества.

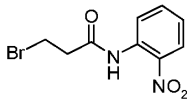
^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (с, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,66-7,57 (м, 3H), 4,79 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 4H), 2,51-2,41 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 443,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 8:

общая методика 10:

3-бром-N-(2-нитрофенил)пропанамид (129)

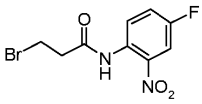


3-Бромпропаноил хлорид (1,59 мл, 15,75 ммоль) добавляли по каплям в ледяной раствор 2-нитроанилина (2,18 г, 15,75 ммоль) и TEA (2,63 мл, 18,9 ммоль) в толуоле (50 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, и полученный остаток растирали в воде (10 мл), получая коричневый осадок, который отделяли фильтрованием. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (0,988 г, 23%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,45 (с, 1H), 8,81 (дд, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,78-7,61 (м, 1H), 7,24 (ддд, J=8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 3,74 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 272,95/274,90 $[M+H]^+$.

3-Бром-N-(4-фтор-2-нитрофенил)пропанамид (130)

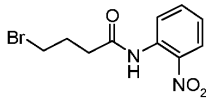


Аналогично общей методике 10, 3-бромпропаноил хлорид (2,29 мл, 23,06 ммоль), 4-фтор-2-нитроанилин (3 г, 19,22 ммоль) и TEA (3,124 мл, 23,06 ммоль) в толуоле (35 мл) при комнатной температуре в течение 40 ч дали указанное в заголовке соединение (3,04 г, 42%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,38 (с, 1H), 7,91 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,97 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 290,75/292,75 $[M+H]^+$.

4-Бром-N-(2-нитрофенил)бутанамид (131)

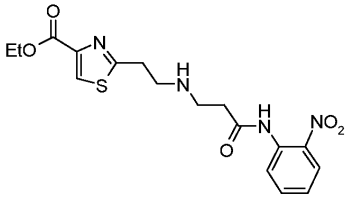


Аналогично общей методике 10, 4-бромбутаноил хлорид (1,56 мл, 13,48 ммоль), 2-нитроанилин (1,55 г, 11,24 ммоль) и TEA (1,566 мл, 11,2 ммоль) в толуоле (25 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (2,35 г, 41%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,33 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,58 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 3,58 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,51 (т, J=6,6 Гц, 2H, перекрывание с сигналами ДМСО), 2,13-2,06 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 288,75 $[M+H]^+$.

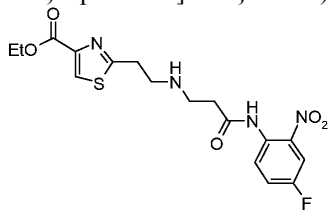
Общая методика 11: этил 2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (132)



В раствор 3-бром-N-(2-нитрофенил)пропанамида (129) (1,04 г, 3,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин в смесь этил 2-(2-аминоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата гидрохлорида (1 г, 3,8 ммоль, 90% чистота) и Na_2CO_3 (0,48 г, 4,56 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (10 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме, получая сырое указанное в заголовке соединение (1,5 г, 70%, 70% чистота), которое использовали без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 393,1 $[M+H]^+$.

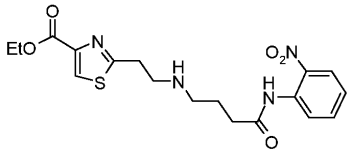
Этил 2-[2-({2-[(4-фтор-2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (133)



Аналогично общей методике 11, 3-бром-N-(4-фтор-2-нитрофенил)пропанамид (130) (1 г, 2,68 ммоль), этил 2-(2-аминоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат гидрохлорид (0,634 г, 2,68 ммоль) и Na_2CO_3 (0,426 г, 4,02 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали сырое указанное в заголовке соединение (2,26 г, 80%, 39% чистота), которое использовали без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 411 $[M+H]^+$.

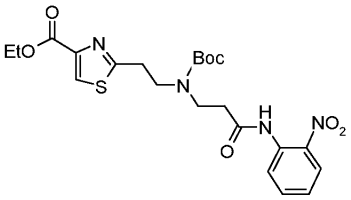
Этил 2-[2-({3-[(2-нитрофенил)карбамоил]пропил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (134)



Аналогично общей методике 11, 4-бром-N-(2-нитрофенил)бутанамид (131) (2,35 г, 4,65 ммоль), этил 2-(2-аминоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат гидрохлорид (1,10 г, 4,66 ммоль), Na_2CO_3 (0,74 г, 6,98 ммоль) и ДМФА (25 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали сырое указанное в заголовке соединение (3,0 г, колич.) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 407 $[M+H]^+$.

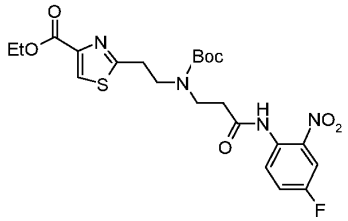
Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (135)



Аналогично общей методике 4, этил 2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (132) (1,3 г, 1,99 ммоль, 60% чистота), Boc_2O (477 мг, 2,19 ммоль) и TEA (413 мкл, 2,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество Boc_2O (477 мг, 2,19 ммоль) и TEA (413 мкл, 2,98 ммоль), и полученную смесь перемешивали еще 4 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водой (3×5 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-100% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (132 мг, 12%) в виде желтого масла.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 493,15 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({2-[(4-фтор-2-нитрофенил)карбамоил]этил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (136)

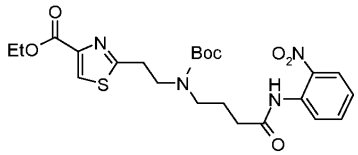


Аналогично общей методике 4, 2-[2-({2-[(4-фтор-2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (133) (2,26 г, 2,145 ммоль), Boc_2O (1,87 г, 8,58 ммоль) и TEA (0,848 мл, 6,43 ммоль) в ТГФ (60 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,43 г, 38%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,30 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 4,29 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,41 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,22 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,58 (m 2H), 1,35-1,27 (м, 12H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 511,1 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({3-[(2-нитрофенил)карбамоил]пропил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (137)

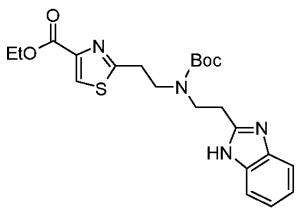


Аналогично общей методике 4, этил 2-[2-({3-[(2-нитрофенил)карбамоил]пропил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (134) (3,0 г, 5,32 ммоль, 72% чистота), Boc_2O (2,44 г, 11,17 ммоль) и TEA (2,10 мл, 15,96 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество Boc_2O (2,32 г, 10,64 ммоль) и TEA (0,7 мл, 5,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, получая указанное в заголовке соединение (0,287 г, 10%) в виде желтого масла после очистки методом обращенно-фазной колоночной хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% MeCN/вода).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,23 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,62 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 4H), 2,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,40-1,29 (ушир.м, 9H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 507,1 $[M+H]^+$.

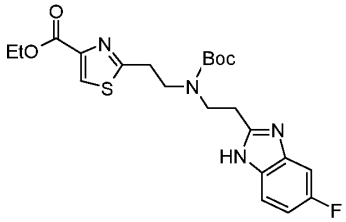
Этил 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (138)



Суспензию этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (135) (175 мг, 0,36 ммоль) и порошка железа (238 мг, 4,26 ммоль) в AcOH нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением ДХМ (10 мл) и нейтрализовывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (121 мг, 76%) в виде бледно-желтого масла.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 445,15 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (139)

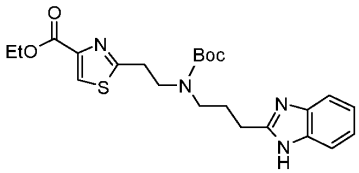


Суспензию этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({2-[(4-фтор-2-нитрофенил)карбамоил]этил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (136) (0,43 г, 0,825 ммоль) и порошка железа (0,533 г, 9,905 ммоль) в AcOH (40 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали медленным добавлением насыщенного раствора Na_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл), и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого стекловидного твердого вещества (0,445 г, колич.).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,34 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (ушир.с, 2H), 3,22 (ушир.с, 2H), 3,00 (ушир.с, 2H), 1,34-1,20 (м, 12H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 463,1 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (140)

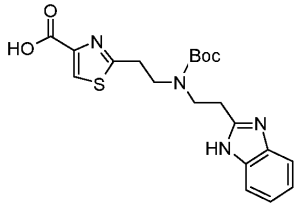


Порошок железа (0,368 г, 6,595 ммоль) добавляли в этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({3-[(2-нитрофенил)карбамоил]пропил})амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (137) (0,287 г, 0,55 ммоль, 97% чистота) в AcOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл), затем Na_2CO_3 до pH ~9. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали растворитель, получая указанное в заголовке соединение (0,291 г, колич.) в виде бледно-оранжевого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 4H), 2,77 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 459,1 $[M+H]^+$.

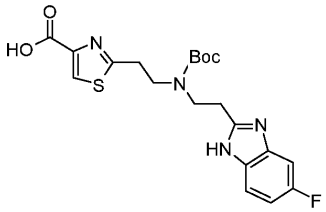
2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (141)



Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (138) (156 мг, 0,35 ммоль) и LiOH (33 мг, 1,35 ммоль) в смеси ТГФ/вода (5 мл/1 мл) дали указанное в заголовке соединение (100 мг, 68%) в виде коричневатого твердого вещества после подкисления AcOH, экстрагирования смесью 3:1 ТГФ/EtOAc (3×10 мл), сушки ($MgSO_4$), фильтрования и упаривания в вакууме.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 417,1 $[M+H]^+$.

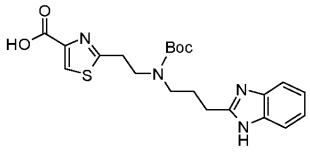
2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил] [2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (142)



Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (139) (380 мг, 0,83 ммоль) и LiOH (59 мг, 2,48 ммоль) в смеси ТГФ/вода (45 мл/15 мл) дали указанное в заголовке соединение (319 мг, 82%, 92% чистота) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 435,05 $[M+H]^+$.

2-(2-{[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (143)

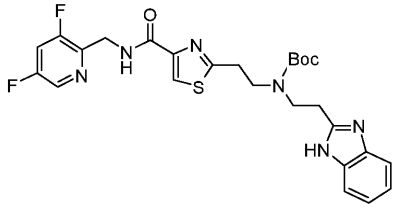


Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил] [(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (140) (291 мг, 0,550 ммоль, 87% чистота) и LiOH (39 мг, 1,649 ммоль) в смеси ТГФ/вода (25 мл/10 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (219 мг, 72%) в виде стекловидного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Ацетон-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,87 (с, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,70-6,63 (м, 2H), 3,90-3,85 (м, 2H), 3,10 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,34 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,57-1,49 (м, 2H), 0,85 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 431,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (144)

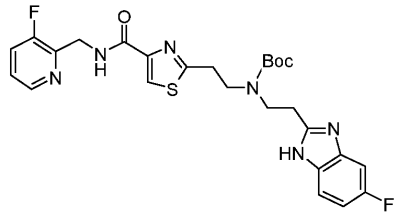


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (141) (100 мг, 0,24 ммоль), (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (78 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль) и HATU (137 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (77 мг, 59%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (ушир.с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,20 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,70 (м, 4H), 3,08 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 543,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (145)



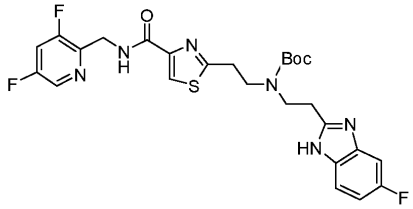
Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (142) (160 мг, 0,34 ммоль, 92% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (101 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,01 ммоль) и HATU (192 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали указанное в заголовке соединение (112 мг, 61%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,33 (ушир.с, 1H), 8,66 (ушир.с, 1H), 8,36 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,53-7,36 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 4,66 (д, J=4,5

Гц, 2H), 3,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,24 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,02 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 543,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]-N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамат(146)

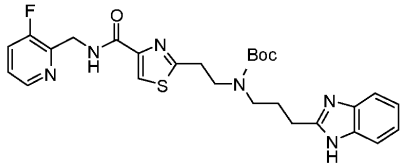


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (142) (12 мг, 0,28 ммоль), (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (90 мг, 0,41 ммоль), DIPEA (0,24 мл, 1,38 ммоль) и HATU (158 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (72 мг, 47%) в виде бесцветной стекловидной твердой массы после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,33 (ушир.с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,44 (ушир.с, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,27 (ушир.с, 2H), 6,96 (ушир.с, 1H), 4,62 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,01 (ушир.с, 2H), 1,24 (м, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 561,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (147)

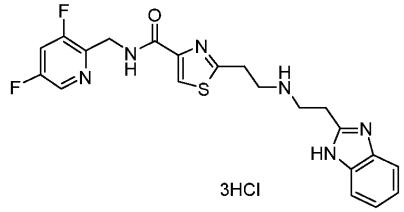


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил][(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (143) (219 мг, 0,39 ммоль, 78% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (118 мг, 0,59 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,98 ммоль) и HATU (226 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (111 мг, 52%) в виде бесцветного масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,66 (ушир.с, 1H), 8,36 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73-7,63 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,18-7,01 (м, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,59 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,29-3,23 (м, 4H), 2,78 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 539,15 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 116)

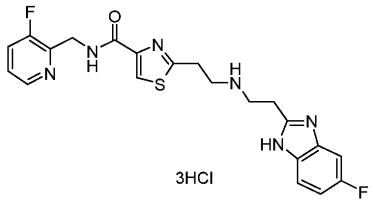


Аналогично общей методике 2, 12M HC (0,378 мл, 4,541 ммоль) и трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (144) (77 мг, 0,142 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч и при 40°C в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение (60 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J=6,1, 3,2 Гц, 2H), 7,64-7,59 (м, 3H), 4,77 (с, 2H), 3,78 (с, 4H), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (д, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 443,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(5-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 120)

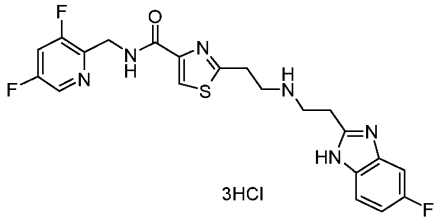


Аналогично общей методике 2, 12М HC (0,344 мл, 4,128 ммоль) и N--[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (145) (112 мг, 0,206 ммоль) в MeOH (4 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением 12М HC (0,344 мл, 4,128 ммоль) при комнатной температуре еще на 20 ч и при 40°C в течение 3 ч дали указанное в заголовке соединение (80 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,89 (дт, J=9,5, 5,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (тд, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,85-3,79 (м, 4H), 3,75 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 443,2 $[M+H]^+$.

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(2-{[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 123)

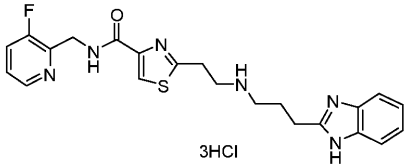


Аналогично общей методике 2, 12М HC (0,257 мл, 3,08 ммоль) и трет-бутил N-[2-(4-{[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]-N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамат (146) (72 мг, 0,128 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением 12М HC (0,257 мл, 3,08 ммоль) и перемешиванием полученной смеси при 45°C в течение 4 ч, дали указанное в заголовке соединение (28 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,73 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 461,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 125)



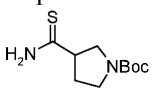
Аналогично общей методике 2, 12М HC (0,405 мл, 4,864 ммоль) и трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (147) (131 мг, 0,243 ммоль) в MeOH (3 мл) при 40°C в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (48 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,65 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,57 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,41-3,32 (м, 4H), 2,49-2,40 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

Общая методика 11:

трет-бутил 3-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилат (148)



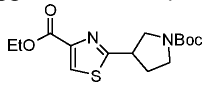
Реагент Лоуссона (0,42 г, 1,03 ммоль) добавляли в один прием в раствор трет-бутил 3-карбамоилпирролидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,87 ммоль) в ДХМ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили прямо на силикагель и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (0,36 г, 79%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,01 (ушир.с, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,59 (дд, 11 и 8,1 Гц, 1H), 3,37 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 3,27 (п, J=7,8 Гц, 1H), 2,24-2,12 (м, 3H), 1,46

(с, 9Н).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 252,95 $[M+Na]^+$.

Этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (149)

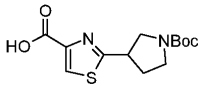


Аналогично общей методике 1, этил 3-бром-2-оксопропаноат (2,5 мл, 19,75 ммоль), трет-бутил 3-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилат (148) (3,96 г, 17,19 ммоль) и $CaCO_3$ (0,87 г, 8,73 ммоль) в EtOH (50 мл) при комнатной температуре в течение 21 ч дали указанное в заголовке соединение (2,84 г, 51,9%) в виде желтого масла, которое затвердело при стоянии, после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-70% EtOAc/гептан).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1Н), 4,41 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 3,96-3,76 (м, 2Н), 3,73-3,51 (м, 2Н), 3,51-3,35 (м, 1Н), 2,35-2,44 (м, 1Н), 2,28-2,14 (м, 1Н), 1,46 (с, 9Н), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 349,05 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (150)



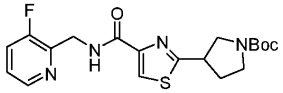
Аналогично общей методике 5, LiOH (1,04 г, 43,5 ммоль) и этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (149) (2,84 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (30 мл)/вода (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,48 г, 93,6%) в виде желтого твердого вещества. Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,94 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 3,94-3,78 (м, 1Н), 3,78-3,68 (м, 1Н), 3,49-3,39 (м, 2Н), 2,44-2,24 (м, 1Н), 2,19-1,98 (м, 1Н), 1,41 (с, 9Н).

СН сигнал перекрывался с пиком H_2O.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 321,05 $[M+Na]^+$ и 297,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (151)

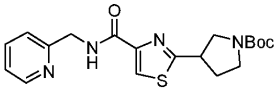


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (150) (1 г, 3,35 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (1 г, 5,03 ммоль), DIPEA (1,93 мл, 11,06 ммоль), HATU (1,9 г, 5,03 ммоль) в ДМФА (14 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,27 г, 86%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан), с последующей повторной очисткой методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 8,38 (дт, J=4,7, 1,4 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,70 (ддд, J=10,2, 8,3, 1,3 Гц, 1Н), 7,40 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1Н), 4,66 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2Н), 3,94-3,81 (м, 1Н), 3,82-3,66 (м, 1Н), 3,58-3,40 (м, 2Н), 2,43-2,26 (м, 1Н), 2,25-2,04 (м, 1Н), 1,40 (с, 9Н). СН сигнал перекрывался с пиком H_2O.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 407,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (152)

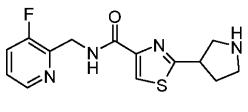


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил] пирролидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (150) (1 г, 3,35 ммоль), пиридин-2-илметанамин (0,52 мл, 5,03 ммоль), DIPEA (1,17 мл, 6,7 ммоль) и HATU (1,9 г, 5,03 ммоль) в ДМФА (14 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,54 г, 100%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,90 (с, 1Н), 8,52 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,76 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,36-7,21 (м, 2Н), 4,58 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 3,92-3,82 (м, 1Н), 3,84-3,71 (м, 1Н), 3,68-3,42 (м, 3Н), 2,34-2,25 (м, 1Н), 2,27-2,11 (м, 1Н).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 389,15 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-(пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (153)



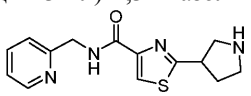
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (6 мл) и трет-бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (151) (1,27 г, 2,87 ммоль) в MeOH (25 мл) при 40°C в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (1,11 г, 96,7%) в виде кремовой пены. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58 (дд, J=5,4, 1,2 Гц, 1H), 8,28-8,18 (м, 2H), 7,87 (дт, J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,82 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,72-3,43 (м, 3H), 2,67-2,46 (м, 1H), 2,39-2,23 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 307,05 $[M+H]^+$.

N-(Пиридин-2-илметил)-2-(пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (154)



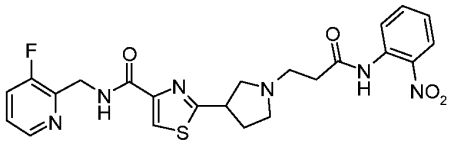
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (7 мл) и трет-бутил 3-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (152) (1,54 г, 3,35 ммоль) в MeOH (30 мл) при 40°C в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (1,42 г, 99%) в виде бледно-коричневой пены. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,77 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,65-8,54 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,99 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,17 (ддд, J=11,5, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (дд, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,79-3,41 (м, 3H), 2,56 (д.кв, J=13,4, 8,3 Гц, 1H), 2,41-2,21 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 289,05 $[M-H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-(1-{2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (155)

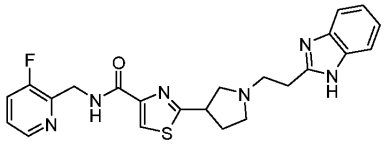


Аналогично общей методике 8, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-(пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (153) (1,11 г, 2,78 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,59 г, 3,06 ммоль), DBU (1,41 мл, 9,45 ммоль) в MeCN (20 мл) при комнатной температуре в течение 19 ч дали указанное в заголовке соединение (1,53 г, 99%) в виде желтого масла после обработки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,69 (с, 1H), 8,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J=8,5, 7,4, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=4,6 Гц, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 2,99 (дд, J=9,2, 7,4 Гц, 1H), 2,88-2,74 (м, 4H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,57 (тд, J=6,7, 1,9 Гц, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 499,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (иллюстративный пример № 214)

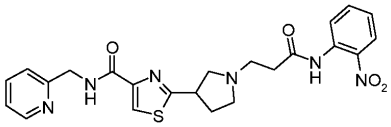


Аналогично общей методике 8, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-(1-{2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (155) (1,53 г, 2,78 ммоль), AcOH (15 мл) и порошок железа (0,62 г, 11,11 ммоль) при 80°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (94 мг, 8%) в виде бледно-коричневого твердого соединения после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование градиентом 0-25% MeOH/ДХМ), которая дала остаток (207 мг), который еще раз очищали методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH, элюирование в градиенте 0-3% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (псевдо т, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 (ушир.с, 2H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 4,75 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 2H), 3,11-2,96 (м, 5H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 451,1 $[M+H]^+$.

2-(1-{2-[(2-Нитрофенил)карбамоил]этил}пирролидин-3-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (156)

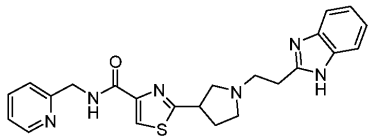


Аналогично общей методике 8, DBU (1,52 мл, 10,19 ммоль), N-(пиридин-2-илметил)-2-(пирролидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (154) (84,6%, 1,28 г, 3,0 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,63 г, 3,3 ммоль) в MeCN (25 мл) при комнатной температуре в течение 19 ч дали указанное в заголовке соединение (1,43 г, 99%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-12% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,67 (с, 1H), 8,83 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (тд, J=8,5, 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 3H), 4,55 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 4H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,57 (тд, J=6,7, 1,7 Гц, 2H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 481,35 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]пирролидин-3-ил}-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 215)



Аналогично общей методике 8, 2-(1-{2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}пирролидин-3-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (156) (1,43 г, 2,77 ммоль) и порошок железа (0,62 г, 11,07 ммоль) в AcOH (15 мл) при 80°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (116 мг, 10%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (×3) (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ, затем градиент 0-3% MeOH/ДХМ и затем градиент 0-10% MeOH/ДХМ).

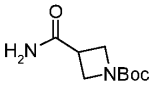
^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц) δ [м.д.] = 8,48 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79 (псевдо т, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,18-3,11 (м, 2H), 3,11-2,96 (м, 5H), 2,73 (кв, J=8,6 Гц, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 433,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 9:

общая методика 12:

трет-бутил 3-карбамоилазетидин-1-карбоксилат (157)

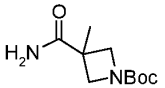


1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоновая кислота (4,96 г, 24,65 ммоль) и TEA (5,84 мл, 42,0 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и охлаждали до -20°C. Медленно добавляли изобутил хлорформиат (4,8 мл, 37,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали <-10°C в течение 15 мин. Добавляли 28%-ный водный раствор аммиака (7,46 мл, 394 ммоль), и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 20-100% EtOAc/гептан, затем 1-4% MeOH/EtOAc, дали указанное в заголовке соединение (3,99 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,47 (с, 2H), 4,22-4,01 (м, 4H), 3,34-3,15 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 222,95 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-карбамоил-3-метилазетидин-1-карбоксилат (158)

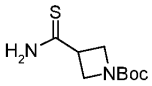


Аналогично общей методике 12, 1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-карбоновая кислота (110 мг, 0,51 ммоль), TEA (90 мг, 0,87 ммоль), изобутил хлорформиат (0,1 мл, 0,77 ммоль) и NH_3 (28%-ный водный раствор, 0,15 мл, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (102 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,63 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 237 $[M+Na]^+$.

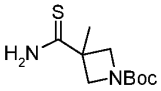
трет-Бутил 3-карбамотиоилазетидин-1-карбоксилат (159)



Аналогично общей методике 11, Реагент Лоуссона (4,43 г, 11,0 ммоль), трет-бутил 3-карбамоилазетидин-1-карбоксилат (157) (3,99 г, 19,9 ммоль) в ДХМ (60 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин дали указанное в заголовке соединение (4,47 г) в виде бледно-желтого остатка после флэш-хроматографирования через слой силикагеля при элюировании в градиенте 10-80% EtOAc/гептан.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 238,9 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-карбамотиоил-3-метилазетидин-1-карбоксилат (160)

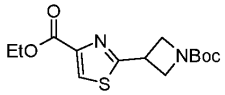


Аналогично общей методике 11, трет-бутил 3-карбамоил-3-метилазетидин-1-карбоксилат (158) (1,0 г, 4,67 ммоль) и реагент Лоуссона (1,04 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,07 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,47 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,81 (д, J=8,3 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 253,05 $[M+Na]^+$.

Этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (161)

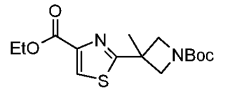


Аналогично общей методике 1, трет-бутил 3-карбамотиоилазетидин-1-карбоксилат (159) (4,47 г, 20,67 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (2,85 мл, 22,73 ммоль) и карбонат кальция (1,12 г, 11,0 ммоль) в EtOH (40 мл) дали указанное в заголовке соединение (3,54 г, 54%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 10-50% EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (с, 1H), 4,37-4,23 (м, 5H), 4,00 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 335 $[M+Na]^+$.

Этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (162)

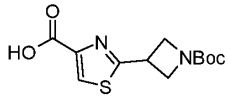


Аналогично общей методике 1, трет-бутил 3-карбамотиоил-3-метилазетидин-1-карбоксилат (160) (0,82 г, 3,56 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (0,49 мл, 4,0 ммоль) и карбонат кальция (0,2 г, 2,0 ммоль) в EtOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,0 г) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 4,44 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,98 (д, J=8,0 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 349,15 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (163)

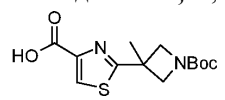


Аналогично общей методике 5, этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (161) (2,52 г, 7,91 ммоль) и LiOH (0,57 г, 23,72 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (40 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,23 г, 87% чистота, 86%) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 13,03 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,23-4,17 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 306,85 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (164)

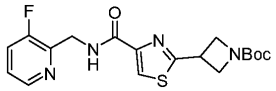


Аналогично общей методике 5, этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (162) (1,0 г, 3,06 ммоль) и LiOH (0,22 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воде (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (853 мг, 93%) в виде бледно-желтой пены.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (с, 1H), 4,16 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,90 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 321,05 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (165)

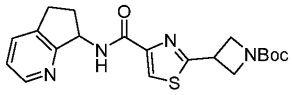


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (163) (87%, 2,23 г, 6,69 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (1,6 г, 8,03 ммоль), DIPEA (4,66 мл, 26,77 ммоль) и HATU (3,05 г, 8,03 ммоль) в ДХМ (40 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,51 г, 82% чистота, 79%) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием в градиенте 20-100% EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76-7,62 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 4,66 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2H), 4,34-4,17 (м, 3H), 4,16-4,05 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 393 $[M+H]^+$.

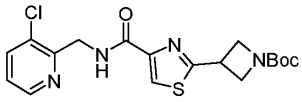
трет-Бутил 3-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилат (166)



Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (163) (300 мг, 1,06 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин дигидрохлорид (284 мг, 1,37 ммоль), DIPEA (0,61 мл, 3,5 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (1,32 г, 30% чистота, 94%) которое использовали на следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 401,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (167)

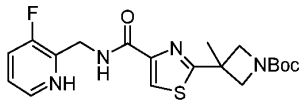


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (163) (364 мг, 1,28 ммоль), (3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (359 мг, 1,66 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,2 ммоль) и HATU (0,63 г, 1,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (493 мг, 94%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,38-4,18 (м, 3H), 4,09 (кв, J=3,9 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 409,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (168)

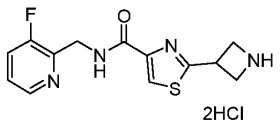


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (164) (546 мг, 1,83 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (400 мг, 2,01 ммоль), DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) и HATU (830 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (824 мг) в виде бледно-желтого масла. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38-8,33 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 4,81-4,76 (м, 2H), 4,30 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,88 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 407,2 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (169)



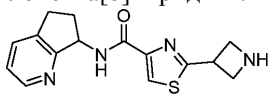
Аналогично общей методике 4, трет-бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (165) (82%, 2,51 г, 5,26 ммоль) и 12 М HC (8,8 мл) в MeOH (25 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,26 г, 85% чистота, колич.) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24-8,07 (м, 1H), 7,87-

7,73 (м, 1H), 4,96-4,91 (м, 2H), 4,57-4,41 (м, 5H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 292,95 $[M+H]^+$.

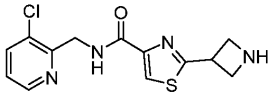
2-(Азетидин-3-ил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (170)



Аналогично общей методике 4, сырой трет-бутил 3-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилат (166) (1,32 г, 30% чистота, 1,06 ммоль) и 12М HC (1 мл) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (322 мг, колич.) в виде белого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 300,95 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (171)

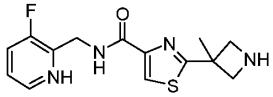


Аналогично общей методике 4, трет-бутил 3-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (167) (423 мг, 1,03 ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (330 мг, 99%) в виде белого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,76-3,73 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 308,95 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-метилазетидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (172)

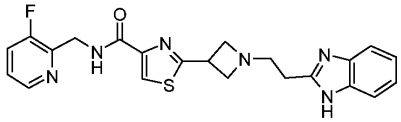


Аналогично общей методике 4, трет-бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (168) (824 мг, 2,03 ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (476 мг, 74%) после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 1H), 4,68 (м, 2H), 3,85 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,52 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 307,20 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 193)

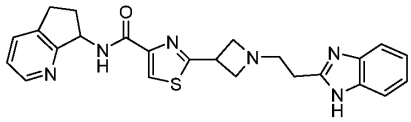


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (169) (85%, 2,26 г, 5,26 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (1,21 г, 6,31 ммоль) и DBU (2,35 мл, 15,77 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (0,51 г, 9,0 ммоль) и AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (122 мг, 7%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33 (дт, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 4,79 (д, J=1,7 Гц, 2H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,80 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 2H), 3,01-2,96 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 437 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 194)



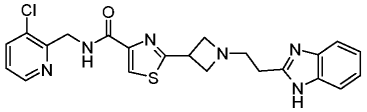
Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид (170) (322 мг, 1,07 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (227 мг, 1,18

ммоль) и DBU (0,21 мл, 1,4 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (0,15 г, 2,6 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (139 мг, 48%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,50 (ушир.с, 2H), 7,29 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 5,58 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,05 (тт, J=7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,77 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,11 (ддд, J=16,3, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 3,05-3,00 (м, 3H), 3,00-2,94 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,11 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 445,3 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 195)

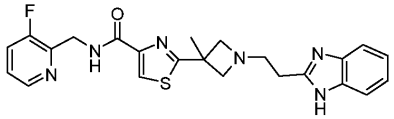


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (171) (330 мг, 1,07 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (226 мг, 1,18 ммоль) и DBU (0,21 мл, 1,4 ммоль) в MeCN (10 мл) дали целевой сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (150 мг, 2,6 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (80 мг, 27%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-12% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (ушир.с, 2H), 7,32 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 4,85-4,82 (м, 2H), 4,11 (м, 1H), 3,84 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,10-3,05 (м, 2H), 3,03-2,98 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 453,2 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]-3-метилазетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 212)



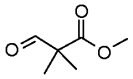
Аналогично общей методике 8, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-метилазетидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (172) (476 мг, 1,55 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (328 мг, 1,71 ммоль) и DBU (0,26 мл, 2 ммоль) в MeCN (15 мл) дали целевой сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (350 мг, 10,0 ммоль) в AcOH (5 мл). Очистка методом основной преп-ВЭЖХ с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ) дали указанное в заголовке соединение (162 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34-8,27 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,60 (ддд, J=9,7, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,80 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,78 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,47 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,78 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 451,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 10:

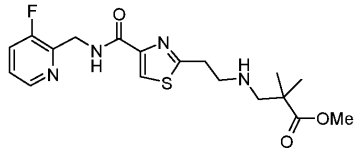
метил 2,2-диметил-3-оксопропаноат (173)



В ледяной (0°C) раствор метил 3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (1,45 мл, 11,35 ммоль) и TEA (4,75 мл, 34,05 ммоль) в ДХМ (45 мл) и ДМСО (8 мл, 113,5 ммоль) добавляли комплекс пиридина с триоксидом серы (5,42 г, 34,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (40 мл). Органический слой промывали последовательно 2M раствором HC (2×20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,35 г, 99%) в виде оранжевого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,66 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Метил 3-{[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропаноат (174)



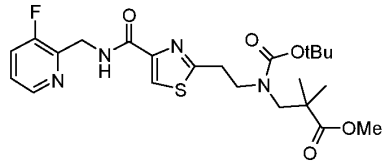
DIPEA (1,8 мл, 10,32 ммоль) добавляли в раствор 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-

1,3-тиазол-4-карбоксамида дигидрохлорида (103) (0,97 г, 2,58 ммоль) и метил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (173) (0,52 г, 3,36 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли $NaBH_4$ (146 мг, 3,87 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 ч. Растворитель упаривали и добавляли воду (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая оранжевое масло (1,1 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (0,95 г, 79%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,43-8,38 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,85 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,20 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 395,05 $[M+H]^+$.

3-{[(трет-Бутокси)карбонил][2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропаноат (175)

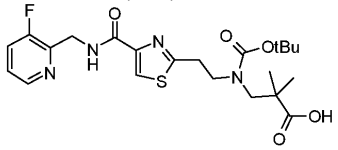


TEA (0,5 мл, 3,62 ммоль) добавляли в метил 3-{[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропаноат (174) (0,95 г, 2,41 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, добавляли по каплям ди-трет-бутил дикарбонат (0,63 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель упаривали и проводили очистку методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (0,94 г, 90%) в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,26 (м, 1H, перекрывание с сигналами растворителя), 4,85 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,55 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,48-3,41 (ушир.м, 2H), 3,31-3,14 (м, 2H), 1,45 (с, 9 H), 1,19 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 495,15 $[M+H]^+$.

3-{[(трет-Бутокси)карбонил][2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропановая кислота (176)

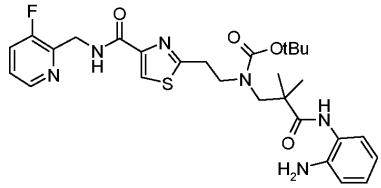


Аналогичным образом, применяя общую методику 5, LiOH (0,27 г, 11,1 ммоль) и 3-{[(трет-бутокси)карбонил][2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропаноат (175) (0,94 г, 1,85 ммоль) в смеси ТГФ (6 мл)/вода (1,5 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,91 г, 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,41 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,53 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,23 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,07 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 481,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-{2-[(2-аминофенил)карбамоил]-2,2-диметилэтил}-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (177)



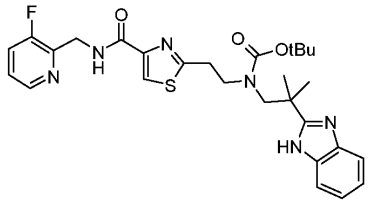
Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 3-{[(трет-бутокси)карбонил] [2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]амино}-2,2-диметилпропановая кислота (176) (0,5 г, 0,98 ммоль), бензол-1,2-диамин (0,14 г, 1,3 ммоль), TEA (0,18 мл, 1,3 ммоль) и HATU (0,49 г, 1,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,51 г, 83%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-100% EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,84 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,37 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70 (ддд, J=10,1, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,02-6,86 (м, 2H), 6,78-6,68 (м, 1H), 6,57-6,45

(м, 1H), 4,66 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,55 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,24 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 571,2 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-2-метилпропил]-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (178)

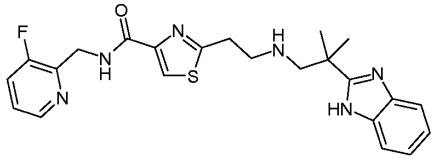


трет-Бутил N-{2-[(2-аминофенил)карбамоил]-2,2-диметилэтил}-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (177) (260 мг, 0,415 ммоль) в ледяной AcOH (4 мл) нагревали при 80°C в течение 35 мин. Реакционную смесь охлаждали, упаривали в вакууме, и полученный остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором K_2CO_3 (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая коричневое масло. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (KP-NH колонка, элюирование в градиенте 0-100% ДХМ/гептан) дала указанное в заголовке соединение (172 мг, 71%) в виде бледно-коричневого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,43 (ушир.с, 1H), 8,42 (дт, J=4,6 и 1,2 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,82-7,69 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 4,91 (д, J=4,5 Гц, 2H), 3,75-3,69 (ушир.м, 2H), 3,59-3,39 (ушир.м, 2H), 3,11 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,59 (с, 9H), 1,45 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 553,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)-2-метилпропил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 199)

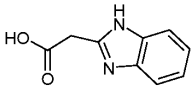


Аналогично общей методике 2, TFA (2 мл) добавляли в раствор трет-бутил N-{2-[(2-аминофенил)карбамоил]-2,2-диметилэтил}-N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамата (178) (172 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, получая указанное в заголовке соединение (79 мг, 70%) в виде бежевого твердого вещества после очистки на картридже Isolute SCX-2, при элюировании ДХМ (2 объема колонки), ДХМ/MeOH (1:1, 1 объем колонки), MeOH (2 объема колонки) и затем 7M NH_3 в MeOH (2 объема колонки).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,01 (с, 1H), 8,62 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,7 и 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,53-7,35 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 1 H), 7,14-7,06 (м, 2H), 4,64 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,91-2,87 (м, 4H), 1,39 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 453,2 $[M+H]^+$.

2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)ацетат (179)

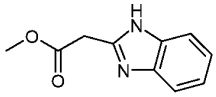


2M NaOH (90,7 мл, 181 ммоль) добавляли в 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)ацетонитрил (9,5 г, 60,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 5-6 с помощью 4M HC. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (9,7 г, 77%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,52-7,46 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 2,47 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 177,0 $[M+H]^+$.

Метил 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)ацетат (180)



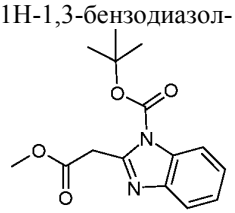
Тионил дихлорид (0,7 мл, 9,65 ммоль) добавляли по каплям в ледяную (0°C) суспензию 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)уксусной кислоты (179) (0,7 г, 3,97 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Полученную смесь вылива-

ли в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили ($NaSO_4$), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,65 г, 86%) в виде твердого вещества кремового цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (ушир.с, 1H), 7,72 (ушир.с, 1H), 7,46 (ушир.с, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 191,2 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (181)

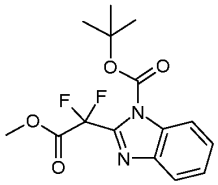


Аналогично общей методике 4, метил 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)ацетат (180) (650 мг, 3,42 ммоль), TEA (0,5 мл, 3,59 ммоль), Boc_2O (890 мг, 4,11 ммоль) и DMAP (84 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали указанное в заголовке соединение (940 мг, 95%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,96-7,90 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,69 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 291 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-(1,1-дифтор-2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (182)

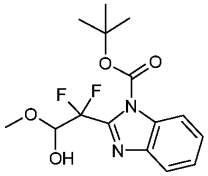


KHMDS (1,5 г, 7,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли трет-бутил 2-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (181) (0,74 г, 2,54 ммоль), и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Добавляли смесь 18-краун-6 (2,01 г, 7,61 ммоль) и N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (2,2 г, 7,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли еще KHMDS (0,75 г, 3,76 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли еще N-фтор-N-фенилсульфонил)бензолсульфонамид (1,1 г, 3,49 ммоль) и 18-краун-6 (1 г, 3,78 ммоль). Реакционную смесь затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, получая в соотношении 1,6:1 бис:моно фторированные продукты. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (12 мл), затем воду (20 мл). Органический и водный слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили ($NaSO_4$), фильтровали и упаривали, получая розовое полутвердое вещество (3 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% TBME/гептан, затем 100% TBME) дали указанное в заголовке соединение (0,47 г, 48%) в виде желтого масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,00-7,81 (м, 2H), 7,55-7,34 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,70 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 226,9 $[M-BOC+H]^+$.

трет-Бутил 2-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (183)

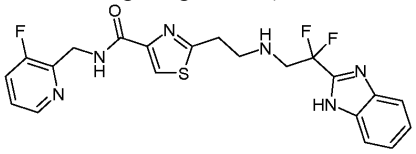


$NaBH_4$ (44 мг, 1,16 ммоль) добавляли в ледяной (0°C) раствор трет-бутил 2-(1,1-дифтор-2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (182) (295 мг, 0,76 ммоль) в EtOH (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, гасили прикапыванием 1 M HC (0,5 мл). Добавляли воду (10 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили ($NaSO_4$), фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество (300 мг). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (185 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,03-7,77 (м, 1H), 7,63-7,31 (м, 3H), 6,17 (дд, J=6,4, 4,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 329,05 $[M+H]^+$.

4-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)-2,2-дифторэтил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид (иллюстративный пример № 196)



трет-Бутил 2-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (183) (160 мг, 0,4 ммоль), 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (103) (136 мг, 0,49 ммоль) и активированные молекулярные сита в сухом толуоле (3 мл) нагревали при 125°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $NaBH_4$ (40 мг, 1,06 ммоль), затем EtOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили прикапыванием 1 М HC (10 капель). По окончании выделения газа, добавляли воду (10 мл), и с помощью 2М раствора K_2CO_3 доводили pH до 10. Полученную смесь фильтровали, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили ($NaSO_4$), фильтровали и упаривали, получая коричневое маслянистое твердое вещество (176 мг). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) дала коричневое твердое вещество (40 мг). Дальнейшая очистка методом основной преп-ВЭЖХ дала желтое масло (21 мг). Повторная очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% EtOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (12 мг, 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

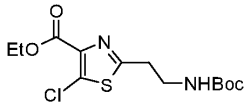
^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,38-8,32 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 4,73 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,60 (т, J=14,0 Гц, 2H), 3,20-3,08 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 461,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 11:

общая методика 12:

этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат (184)

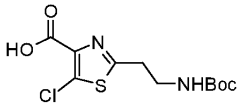


Раствор этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1) (2 г, 6,66 ммоль) и гексахлорэтана (1,49 г, 6,32 ммоль) в ТГФ (140 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям 2М раствор NaHMDS (7,0 мл, 14,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, и полученный остаток промывали ТГФ (50 мл). Фильтраты упаривали в вакууме, и полученный остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$) и упаривали в вакууме. Очистка методом флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% EtOAc/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (1,47 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,91 (с, 1H), 4,45 (кв, 7= 7,1 Гц, 2H), 3,55 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,49-1,39 (м, 12H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 356,95 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185)

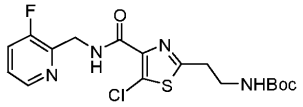


Аналогичным образом, применяя общую методику 5, LiOH (739 мг, 30,84 ммоль) и этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат (184) (1,47 г, 4,41 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл)/вода (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,35 г, колич.) в виде желтого масла. Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,92 (с, 1H), 3,58 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 3,18 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 328,9 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (186)



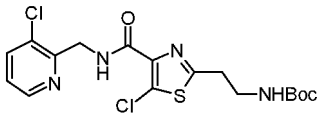
Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-

хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (800 мг, 2,61 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (623 мг, 3,13 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 10,0 ммоль), HATU (1,19 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,08 г, 80%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-60% EtOAc/гептан). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49-8,39 (м, 2H), 7,44 (ддд, J=9,4, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 3H), 4,94 (с, 1H), 4,84 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 2H), 3,59 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 3,15 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 415 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (187)

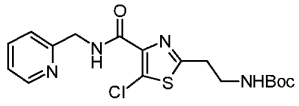


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (220 мг, 0,72 ммоль), (3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (154,55 мг, 0,72 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 2 ммоль), HATU (0,33 г, 0,85 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (360 мг, колич.) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-60% EtOAc/гептан). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (с, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 7,74 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,85 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,61 (кв, J=6,1 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 431,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (188)

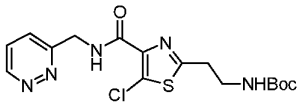


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (216 мг, 0,7 ммоль), пиридин-2-илметанамин (0,09 мл, 0,84 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1 ммоль), HATU (0,32 г, 0,84 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли еще пиридин-2-илметанамин (0,09 мл, 0,84 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 0 моль) и HATU (0,32 г, 0 моль), и реакцию продолжали. Указанное в заголовке соединение (227 мг, 78%) выделяли в виде коричневого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-100% EtOAc/гептан). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 4,73 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 3,13 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 397,10 $[M+H]^+$.

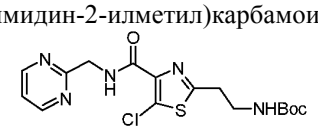
трет-Бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (189)



Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (220 мг, 0,72 ммоль), пиридазин-3-илметанамин (0,12 г, 1 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 2 ммоль), HATU (0,41 г, 1 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (278 мг, 91%) в виде желтого остатка после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан, затем 2-6% метанол/этилацетат). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 398,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (190)

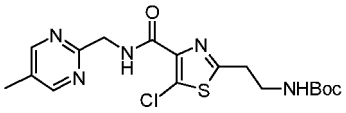


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (579 мг, 1,54 ммоль), 1-(пиримидин-2-ил)метанамин (0,14 г, 1,28 ммоль), DIPEA (0,67 мл, 3,85 ммоль), HATU (0,585 г, 1,54 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,483 г, 73%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,83-8,79 (м, 1H), 8,78 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,41 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 398 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (191)

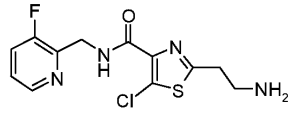


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (185) (556 мг, 1,48 ммоль), (5-метилпиримидин-2-ил)метанамин (0,14 г, 1,14 ммоль), DIPEA (0,396 мл, 2,274 ммоль), HATU (0,562 г, 1,478 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (577 мг, 92%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 70-100% EtOAc/гептан). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ 8,77 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 2H), 7,08 (с, 1H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 412,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (192)

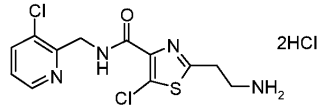


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (8 мл) и трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (186) (1 г, 2,41 ммоль) в MeOH (40 мл) при комнатной температуре дали указанное в заголовке соединение (703 мг, 93%) в виде белого твердого вещества после очистки на картридже SCX-2 (элюирование в градиенте 100% ДХМ, затем 100% MeOH и затем 7н. раствор NH_3/MeOH).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,40 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2H), 3,02 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,1 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 314,95 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (193)

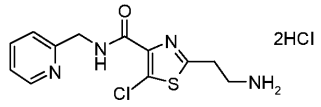


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (2 мл) и трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (187) (360 мг, 0,83 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре дали указанное в заголовке соединение (320 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,93 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,97 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,36-3,26 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 331,1 $[M+H]^+$.

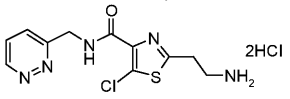
2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (194)



Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (2 мл) и трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (188) (260 мг, 0,66 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре дали указанное в заголовке соединение (198 мг, 82%) в виде темно-желтой смолы. Полученный сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,64 (тд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,03 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,60-3,39 (м, 4H).

2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (195)

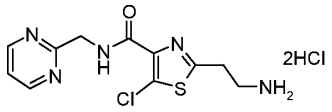


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (1,86 мл) и трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (189) (278 мг, 0,65 ммоль) в MeOH (10 мл) при 60°C дали сырое указанное в заголовке соединение (296 мг) в виде светло-коричневого ос-

татка. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 298 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (196)

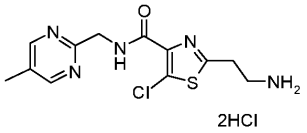


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12М HC (1,56 мл) и трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(пиримидин-2-илметил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил}этил)карбамат (190) (483 мг, 0,938 ммоль) в MeOH (3 мл) при 40°C дали указанное в заголовке соединение (563 мг, 100%) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,83 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,49 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,39 (т, J=6,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 297,9 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-5-хлор-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (197)

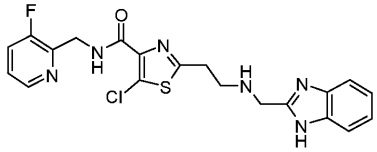


Аналогично общей методике 2, 12М HC (1,74 мл) и трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-{[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (191) (580 мг, 1,04 ммоль) в MeOH (6 мл) при комнатной температуре дали указанное в заголовке соединение (447 мг, 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,38 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 311,95 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 151)

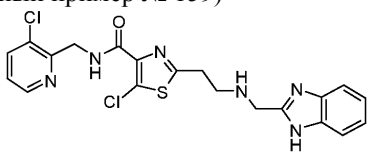


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (192) (143 мг, 0,37 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (70,1 мг, 0,48 ммоль), $MgSO_4$ (200 мг) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 дней, с добавлением $NaBH_4$ (28 мг, 0,74 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (94 мг, 56%) в виде белого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,71 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,5 Гц, 2H), 4,66-4,58 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,94 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 445,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 159)

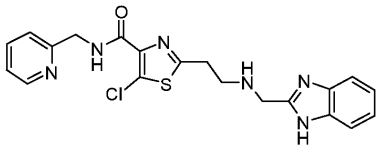


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (193) (320 мг, 0,79 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (127,3 мг, 0,87 ммоль), DIPEA (0,32 мл, 2,0 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (60 мг, 1,59 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (191 мг, 52%) в виде белого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,72 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,98 (д, J=4,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,95 (кв, J=6,1, 5,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 461 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 160)

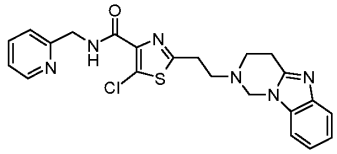


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (194) (190 мг, 0,51 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (113 мг, 0,77 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 2,0 ммоль) и $MgSO_4$ (400 мг) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (39 мг, 1,03 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (60 мг, 27%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,90 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,42 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,0, 5,3 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 4,54 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,12 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,76 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 427,1 $[M+H]^+$.

5-Хлор-N-(пиридин-2-илметил)-2-(2-{1,8,12-триазатрицикло[7,4,0,0^2,7]тридека-2(7),3,5,8-тетраен-12-ил}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 189)

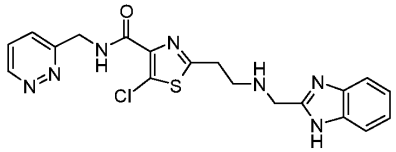


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (194) (361,5 мг, 0,98 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (187,9 мг, 0,98 ммоль), DBU (219 мкл, 1,47 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч дали смесь моно- и бис-алкилированных интермедиатов, которые разделяли методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/EtOAc, затем 0-10% MeOH/ДХМ). Моноалкилированный интермедиат (5-хлор-2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1ч[-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид) (66,0 мг, 0,135 ммоль) далее реагировал с порошком железа (15,1 мг, 0,270 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C в течение 1 ч, давая указанное в заголовке соединение (61 мг, 25%) в виде коричневого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (Ацетон-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53 (д, J=4,2 Гц, 2H), 7,76 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,0, 4,9 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,66 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,36-3,28 (м, 2H), 3,20 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,14 (т, J=6,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 453,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 161)

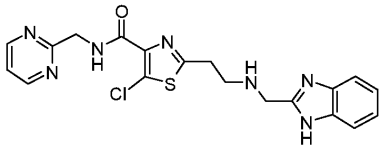


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (195) (296 мг, 0,8 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (151,7 мг, 1,04 ммоль), DIPEA (0,42 мл, 2,0 ммоль) и $MgSO_4$ (400 мг) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 дней, после добавления $NaBH_4$ (60 мг, 1,59 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (96 мг, 28%) в виде белого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,14 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 9,07 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,4 Гц,Ш), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (п, J=7,0, 6,6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,75 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 428 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 175)



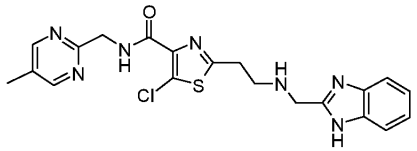
Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиримидин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-

карбоксамид дигидрохлорид (196) (563 мг, 0,94 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (178 мг, 1,22 ммоль), DIPEA (0,654 мл, 0,74 ммоль) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (53 мг, 1,41 ммоль) дали указанное в заголовке соединение (224 мг, 54%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (ушир.с, 1H), 8,80-8,74 (м, 3H), 7,50 (ушир.с, 2H), 7,40 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 2H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,96 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,76 (ушир.с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 428,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-5-хлор-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 178)

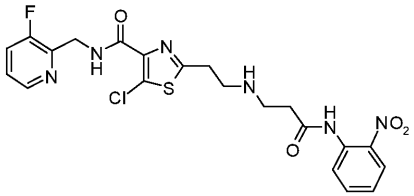


Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (197) (223 мг, 0,52 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (99 мг, 0,68 ммоль), DIPEA (0,363 мл, 2,09 ммоль) и $MgSO_4$ (400 мг) в MeOH (6 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (30 мг, 0,78 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (120 мг, 52%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,72 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,63-8,57 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,14 (дд, J=6,0, 2,7 Гц, 2H), 4,61-4,56 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,75 (с, 1H), 2,26 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 442 $[M+H]^+$.

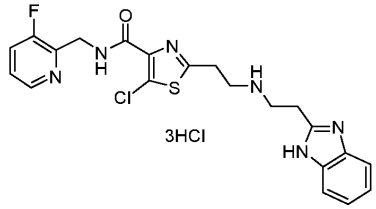
5-Хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (198)



Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (192) (700 мг, 2,22 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (470 мг, 2,45 ммоль) объединяли в MeCN (40 мл) и добавляли DBU (0,37 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь наносили непосредственно на силикагель. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (390 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 507 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 154)

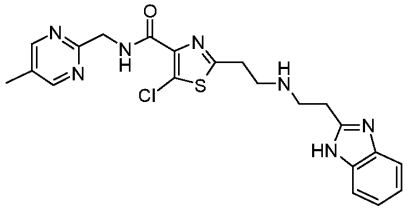


Аналогично общей методике 8, 5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (198) (390 мг, 0,77 ммоль) и порошок железа (172 мг, 3 ммоль) в AcOH (5 мл) при 90°C в течение 30 мин дали сырой продукт. Полученный остаток подвергали флэш-хроматографии через слой силикагеля, элюируя в градиенте 0,5-40% MeOH/ДХМ, затем 20% 7M NH_3 в MeOH/ДХМ, с последующей очисткой методом основной преп-ВЭЖХ, получая целевой продукт в форме свободного основания. Полученный остаток снова растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 12M HC (1 мл) на 1 ч. Растворитель упаривали в вакууме, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (D_2O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33-8,30 (м, 1H), 7,87 (ддд, J=9,6, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=6,8, 3,4 Гц, 2H), 7,59 (дт, J=7,5, 4,2 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=6,3, 3,4 Гц, 2H), 3,72-3,62 (м, 6H), 3,44 (т, J=6,6 Гц, 2H). Сигнал бензильного CH_2 перекрывается с сигналами D_2O.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 459,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-5-хлор-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 182)

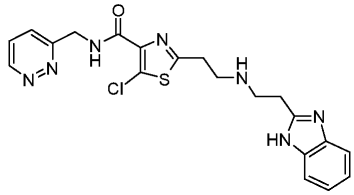


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (197) (0,223 г, 0,522 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,090 г, 0,47 ммоль) и DBU (0,171 мл, 1,148 ммоль) в MeCN (10 мл) дали интермедиат (355 мг, 0,46 ммоль), который реагировал с порошком железа (104 мг, 1,86 ммоль) в AcOH (5 мл) при 80°C в течение 2,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (6 мг, 3%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,54 (с, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,23-3,16 (м, 4H), 3,15-3,10 (м, 4H), 2,28 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 456,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-5-хлор-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 183)

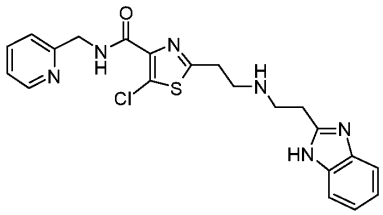


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (195) (255 мг, 0,689 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (132 мг, 0,689) и DBU (0,154 мл, 1,03 ммоль) в MeCN (5 мл) дали интермедиат (112 мг, 0,16 ммоль), который реагировал с порошком железа (18 мг, 0,33 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C в течение 2,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 8,5%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,08 (дд, J=4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,47 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,23-7,15 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 440,4 $[M-H]^-$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 184)

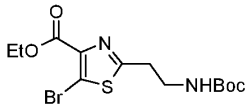


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-5-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (194) (361,6 мг, 0,978 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (187,9 мг, 0,978 ммоль), DBU (0,219 мл, 1,467 ммоль) в MeCN (5 мл) дали интермедиат (180 мг, 0,26 ммоль), который реагировал с порошком железа (29 мг, 0,54 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C в течение 2 ч давая указанное в заголовке соединение (8,8 мг, 7,5%) в виде желтого масла после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,47 (ддд, J=5,0, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,77 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,16-3,01 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 439,3 $[M-H]^-$.

Этил 5-бром-2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (199)

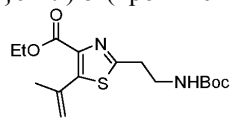


Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (1) (1,56 г, 5,19 ммоль) и 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (1,86 г, 10,0 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и охлаждали до -78°C. 2M NaHMDS (5,45 мл) добавляли по каплям, и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием в градиенте 10-50% EtOAc/гептан дали указанное в заголовке соединение (1,62 г, 80%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,91 (с, 1H), 4,46 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 3,21 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,50-1,42 (м, 12H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 400,9/402,85 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (200)

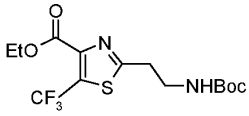


Этил 5-бром-2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (199) (626 мг, 1,65 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (120 мг, 0,17 ммоль) и K_2CO_3 (460 мг, 3,0 ммоль) растворяли в MeCN (18 мл) и воде (18 мл) в атмосфере азота и добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,38 мл, 1,98 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл), и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с элюированием в градиенте 10-60% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (558 мг, 99%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,23 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,47 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 341,05 $[M+H]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (201)

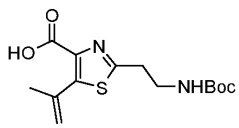


Этил 5-бром-2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (199) (0,54 г, 1,43 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл) в атмосфере азота и добавляли иодид меди (I) (1,36 г, 7,0 ммоль), трифениларсан (0,14 мл, 0,57 ммоль), Pd_2cdba_3 (0,065 г, 0,07 ммоль) и метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (0,23 мл, 1,85 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Полученный остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×80 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-60% EtOAc/гептан) дали указанное в заголовке соединение (0,447 г, 84%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,92 (с, 1H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 3,27 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,44 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 391 $[M+Na]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (202)

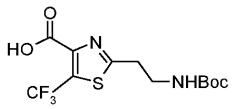


Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (200) (550 мг, 1,62 ммоль) и LiOH (390 мг, 16,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (569 мг, колич.) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,41 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 312,9 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (203)

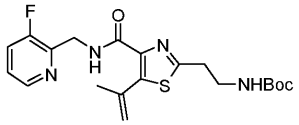


Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (201) (447 мг, 1,21 ммоль) и LiOH (320 мг, 13,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (365 мг, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,81 (с, 1H), 3,53 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 3,18 (ушир.с, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 362,95 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (204)

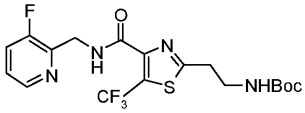


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (202) (569 мг, 1,82 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (435 мг, 2,19 ммоль), DIPEA (1,11 мл, 6,0 ммоль) и HATU (830 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (544 мг, 71%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-60% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51-8,43 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,83 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 2H), 3,61 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 421,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (205)

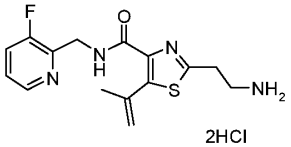


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (203) (365 мг, 1,07 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (256,2 мг, 1,29 ммоль), DIPEA (0,65 мл, 4 ммоль) и HATU (490 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (344 мг, 72%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-30% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (с, 1H), 8,35 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=9,4, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,77 (дд, J=5,0, 1,6 Гц, 2H), 3,54 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 449,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (206)

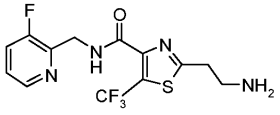


2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (204) (544 мг, 1,29 ммоль) и 12M HC (2 мл) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (486 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 321 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (207)



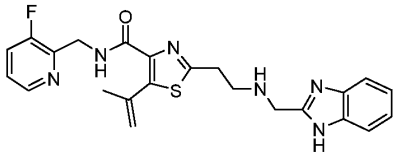
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (205) (347 мг, 0,77 ммоль) и 12M HC (2 мл) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (330 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,40 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 3H), 7,74 (ддд, J=10,1, 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (дт, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=5,8, 1,5 Гц, 2H), 3,42-3,22 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 349 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 177)

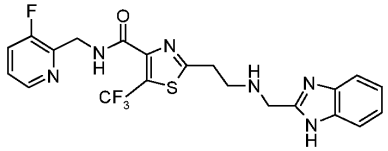


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (206) (260 мг, 0,66 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (96,6 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,0 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (500 мг, 1,3 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (148 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,67 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,69 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,43 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,21 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,61 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,11 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,96 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 451,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 176)

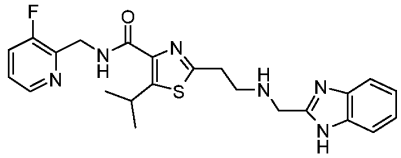


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (207) (130 мг, 0,31 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (67,6 мг, 0,46 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (23 мг, 0,62 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (81 мг, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,96 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (дт, J=8,3, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 4,65 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,22 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 479,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 180)

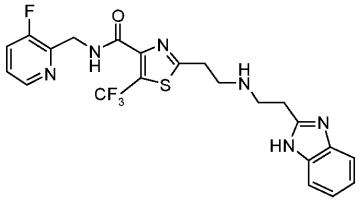


2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 177) (120 мг, 0,27 ммоль) и палладий на угле (10%, 28 мг, 0,027 ммоль) объединяли в EtOH (10 мл), и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и полученный остаток промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме и очищали методом основной преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (68 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (с, 1H), 8,60 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,58-7,43 (м, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 4,63 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2H), 4,24 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 453,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 186)

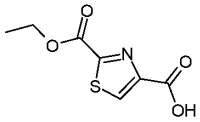


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (207) (242 мг, 0,57 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (110,4 мг, 0,57 ммоль) и DBU (0,301 мл, 2 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (56 мг, 1 ммоль) в AcOH (3 мл), получая указанное в заголовке соединение (4 мг, 2%) после двух очисток методом основной преп-ВЭЖХ и финальной очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,94 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,5, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 4,64 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,18 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,06 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,02-2,92 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 493,1 $[M+H]^+$.

2-(Этоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (216)

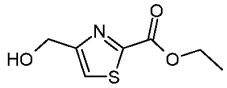


3-Бром-2-оксопропановую кислоту и этил амино(тиоксо)ацетат в ТГФ (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получая оранжевое твердое вещество. Полученный продукт растирали в Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (4,54 г, 62,8%) в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 13,40 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 201,90 $[M+H]^+$.

Этил 4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (217)

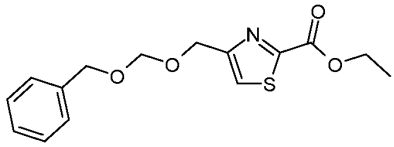


Изобутил хлорформиат (1,16 мл, 8,95 ммоль) добавляли в ледяную (0°C) суспензию 2-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (216) (1,5 г, 7,46 ммоль) и TEA (1,25 мл, 8,95 ммоль) в ТГФ (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, добавляли в фильтрат $NaBH_4$ (0,705 г, 18,64 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением насыщенного водного раствора Na_2CO_3 и перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали растворитель. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 40-50% EtOAc-Гептан) дала указанное в заголовке соединение (0,734 г, 52,6%) в виде кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ [м.д.] = 7,85 (с, 1H), 5,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 2H), 4,37 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,33 (д, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 187,90 $[M+H]^+$.

Этил 4-{[(бензилокси)метокси]метил}-1,3-тиазол-2-карбоксилат (218)

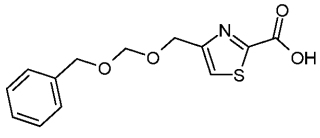


NaH (60%, 0,106 г, 2,66 ммоль) добавляли в ледяной (0°C) раствор этил 4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбоксилата (217) (0,415 г, 2,22 ммоль) в ТГФ (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли [(хлорметокси)метил]бензол (0,416 г, 2,66 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали растворитель. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование 30-50% EtOAc-Гептан) дала указанное в заголовке соединение (0,392 г, 48,9%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц) δ [м.д.] = 7,52-7,50 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 5H), 4,90 (с, 2H), 4,86 (д, J=0,8 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,44 (т, J=7,1, 3H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 307,95 $[M+H]^+$.

4-{[(Бензилокси)метокси]метил}-1,3-тиазол-2-карбоновая кислота (219)

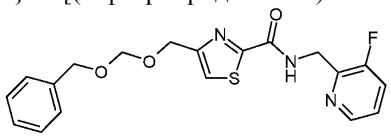


Аналогично общей методике 5, LiOH (64 мг, 1,53 ммоль) добавляли в раствор этил 4-{[(бензилокси)метокси]метил}-1,3-тиазол-2-карбоксилата (218) (85%, 0,39 г, 1,28 ммоль) в ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре, через 4 ч получая указанное в заголовке соединение (0,35 г, 88,4%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ [м.д.] = 7,95 (с, 1H), 7,36-7,33 (м, 5H), 4,84 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 279,95 $[M+H]^+$.

4-{[(Бензилокси)метокси]метил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид (220)

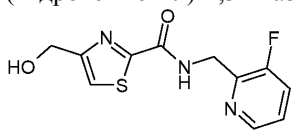


Аналогично общей методике 6, 4-{[(бензилокси)метокси]метил}-1,3-тиазол-2-карбоновая кислота (219) (0,350 г, 1,25 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,374 г, 1,88 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,01 ммоль) и HATU (0,714 г, 1,88 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,381 г, 76,1%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH-ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц) δ [м.д.] = 8,42-8,38 (м, 1H), 7,40-7,27 (м, 7H), 4,90 (с, 2H), 4,86-4,82 (м, 2H), 4,80 (д, J=0,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 388,05 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбоксамид (221)

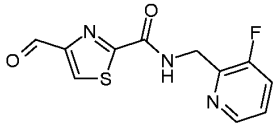


ТФУК (1 мл, 13,06 ммоль) добавляли в ледяной (0°C) раствор 4-{[(бензилокси) метокси]метил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-2-карбоксамида (220) (0,185 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель упаривали, полученный остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали растворитель. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5% MeOH-ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (0,085 г, 73,2%) в виде бесцветного порошка.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45-8,41 (м, 1H), 8,36 (ушир.с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 4,85 (дд, 7= 5,1, 1,6 Гц, 2H), 4,83 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,20 (т, J=6,0 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 267,95 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-4-формил-1,3-тиазол-2-карбоксамид (222)

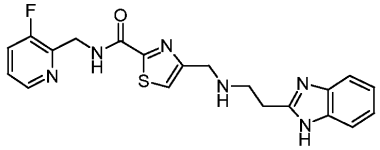


IBX (189 мг, 0,70 ммоль) добавляли в раствор N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-карбоксамида (221) (60 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (5 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Раствор адсорбировали на силикагеле и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5% MeOH-ДХМ). Полученный продукт еще раз очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 30-50% EtOAc-Гептан), получая указанное в заголовке соединение (56 мг, 94%) в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (с, 1H), 8,46 (ушир.с, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 4,88 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (ESI+): [m/z]: 265,95 $[M+H]^+$.

4-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид (иллюстративный пример № 205)



Раствор N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-формил-1,3-тиазол-2-карбоксамид (222) (56 мг, 0,21 ммоль) в ДХЭ (1 мл) добавляли в суспензию 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-1-амина дигидрохлорида

(50 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (147 мкл, 0,84 ммоль) в ДХЭ (2 мл). Добавляли активированные молекулярные сита 4А, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали, и фильтраты упаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в MeOH (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли $NaBH_4$ (12 мг, 0,32 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом основной преп-ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение (44 мг, 51%) в виде бесцветной пены.

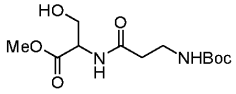
^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (дт, J=4,5, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (ддд, J=9,8, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (дт, J=6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,36 (дт, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 4,75 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,13-3,07 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 411,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 12:

общая методика 13:

метил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропанамидо)-3-гидроксипропаноат (223)

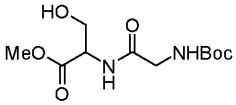


TEA (8,38 мл, 60,1 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор метилсерината гидрохлорида (1:1) (8,5 г, 54,6 ммоль) в ДХМ (250 мл) в атмосфере азота. Порциями добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-бета-аланин (10,3 г, 54,6 ммоль) и DCC (12,4 г, 60,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 19 ч. Растворитель упаривали и добавляли EtOAc (250 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая воскообразное не совсем белое твердое вещество (21,7 г). Полученное твердое вещество растворяли в MeOH (200 мл) и добавляли силикагель (300 мл). Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение, которое в сухом виде загружали на силикагель. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20% EtOAc/гептан (2 л), 40% EtOAc/гептан (4 л), 80% EtOAc/гептан (2 л), затем EtOAc (8 л) дала указанное в заголовке соединение (10,4 г, 64,4%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 6,62 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,65 (дт, J=7,1, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (т, J=3,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,55-3,33 (м, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,48 (тд, J=5,8, 2,6 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 291 $[M+H]^+$.

Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}ацетамидо)-3-гидроксипропаноат (224)

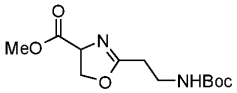


Аналогично общей методике 13, метилсеринат гидрохлорид (3 г, 19,28 ммоль), TEA (2,96 мл, 21,21 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)глицин (3,38 г, 19,28 ммоль) и DCC (4,38 г, 21,21 ммоль) в ДХМ (100 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,5 г, 69%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 20-100% EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,07 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,77-4,60 (м, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,04 (с, 1H), 1,48 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 298,95 $[M+Na]^+$.

Общая методика 14: метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (225)

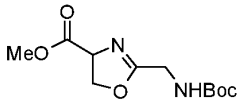


Метил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропанамидо)-3-гидроксипропаноат (223) (98%, 10,42 г, 35,17 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (280 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали в бане CO_2/MeCN (примерно -50°C) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли DAST (5,58 мл, 42,21 ммоль) по каплям, и полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 2,25 ч. Добавляли K_2CO_3 (4,86 г, 35,17 ммоль) в один прием, и реакционную смесь оставляли перемешиваться на 20 мин, перед тем как нагреть до комнатной температуры. Реакционную смесь затем помещали в водяную баню и осторожно добавляли воду (60 мл) (наблюдается выделение газа) в реакционную смесь, затем добавляли 2М раствор NaOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (10,3 г) в виде оранжевого масла. Сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,14 (с, 1H), 4,72 (ддт, J=10,3, 7,6, 1,2 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=8,7, 7,7 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=10,6, 8,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49-3,36 (м, 2H), 2,48 (тд, J=6,2, 1,2 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 273 $[M+H]^+$.

Метил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (226)

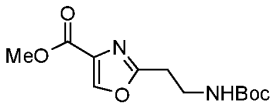


Аналогично общей методике 14, метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино} ацетамидо)-3-гидроксипропаноат (224) (2,5 г, 7,42 ммоль) и DAST (1,18 мл, 8,9 ммоль) в ДХМ (70 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,02 г, колич.) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,12 (с, 1H), 4,86-4,68 (м, 1H), 4,62-4,42 (м, 2H), 4,11-3,89 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 258,95 $[M+H]^+$.

Общая методика 15: метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (227)

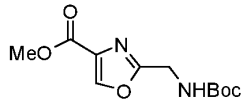


Бром(трихлор)метан (10,4 мл, 105,56 ммоль) добавляли в раствор метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилата (225) (93,2%, 10,28 г, 35,19 ммоль) в безводном ДХМ (300 мл) в атмосфере азота, при охлаждении до 0°C. Добавляли по каплям DBU (15,75 мл, 105,56 ммоль), полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор лимонной кислоты (25 мл), затем воду (100 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали 10 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая темно-коричневое масло (14,6 г). Полученное неочищенное масло наносили на силикагель с MeOH (200 мл). Фильтровали через слой силикагеля [элюирование в градиенте гептан (2×500 мл), 25% EtOAc/гептан (2×500 мл), и 50% EtOAc/гептан (11×500 мл)], получая указанное в заголовке соединение (8,63 г) в виде желтого масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,16 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,57 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 293,0 $[M+Na]^+$.

Метил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (228)

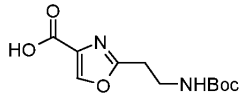


Аналогично общей методике 15, метил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (226) (2,02 г, 7,43 ммоль), DBU (3,33 мл, 22,29 ммоль) и бром(трихлор)метан (2,2 мл, 22,29 ммоль) в ДХМ (75 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,04 г, 55%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-100% TBME/гептан.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,19 (с, 1H), 5,19 (ушир.с, 1H), 4,49 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 278,95 $[M+Na]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (229)

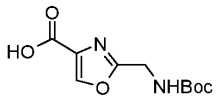


Аналогичным образом, применяя общую методику 5, LiOH (1,02 г, 42,76 ммоль) и метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (227) (97%, 6,62 г, 23,76 ммоль) в ТГФ (100 мл) и воде (25 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,8 г, 79%) в виде не совсем белого порошка.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,62 (с, 1H), 6,94 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 2H, частичное перекрывание с сигналами HOD), 2,87 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 278,9 $[M+Na]^+$.

2-({[(трет-Бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (230)

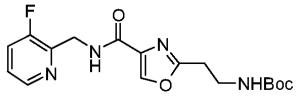


Аналогично общей методике 5, метил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (228) (1,04 г, 4,06 ммоль) и LiOH (0,15 г, 6,09 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/5 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,07 г, колич.) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,54 (д, J=4,9 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 265 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (231)

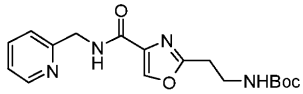


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (229) (3,78 г, 14,75 ммоль), HATU (6,17 г, 16,23 ммоль), (DIPEA) (8,48 мл, 48,68 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (2,94 г, 14,75 ммоль) в смеси ТГФ/вода (100 мл/40 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,83 г, 87%) в виде желтого стекловидного твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (с, 2H), 8,40 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 6,98 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H, частичное перекрывание с сигналами HOD), 2,90 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 365,0 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}этил)карбамат (232)

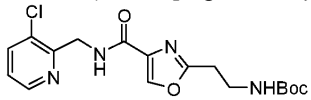


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (229) (4 г, 15,61 ммоль), DIPEA (5,44 мл, 31,22 ммоль), HATU (8,9 г, 23,41 ммоль), пиридин-2-илметанамин (2,41 мл, 23,41 ммоль) в ДМФА (65 мл) дали указанное в заголовке соединение (6,03 г) в виде желтого вязкого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 2H), 7,75 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,29 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,90 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 347,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (233)

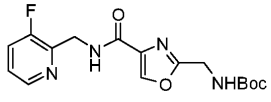


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (229) (295 мг, 0,76 ммоль, 66%), (3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (246 мг, 1,14 ммоль), TEA (0,1 мл, 0,76 ммоль) и HATU (0,43 г, 1,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (202 мг, 59, 85% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58-8,45 (м, 2H), 7,96 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,00 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,97-2,86 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 381,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)метил]карбамат (234)

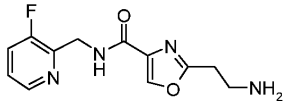


Аналогично общей методике 6, 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (230) (0,5 г, 2,06 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,41 г, 2,06 ммоль), DIPEA (1,19 мл, 6,81 ммоль) и HATU (0,86 г, 2,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ДМФА (6 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,744 г, 98%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-100% EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (с, 1H), 8,51 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,55 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 2H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 351,0 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235)



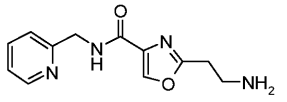
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (231) (4,83 г, 12,86 ммоль), 4М раствор HC в 1,4-диоксане (50 мл) и ДХМ (80 мл) дали указанное в заголовке соединение (4,61 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 8,13 (ушир.с, 3H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 4,64 (дд, J=5,8, 1,4 Гц, 2H), 3,25 (псевдо кв., J=6,1 Гц, 2H), 3,20-3,14 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 265,1 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (236)



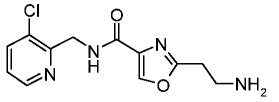
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, трет-бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}этил)карбамат (232) (90%, 6,03 г, 15,68 ммоль), 12М HC (26,13 мл) в MeOH дали указанное в заголовке соединение (5,78 г) в виде кремовой пены.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (дд, J=5,9, 0,8 Гц, 1H), 8,62 (тд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H), 3,26 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 246,9 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (237)



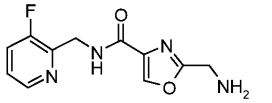
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (233) (85%, 202 мг, 0,45 ммоль), MeOH (5 мл) и 4М раствор HC в диоксане (1,65 мл) дали указанное в заголовке соединение (125 мг, 62%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,67 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,52 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 3H), 7,96 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 281,1 $[M+H]^+$.

2-(Аминометил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (238)



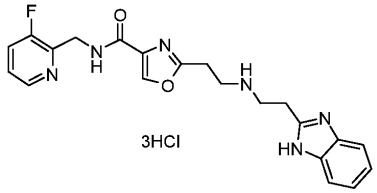
2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)метил]карбамат (234) (744 мг, 2,02 ммоль) и 4М раствор HC в 1,4-диоксане (15 мл) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (668 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 3H), 8,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 4,66 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод F): [m/z]: 251,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 127)



3HCl

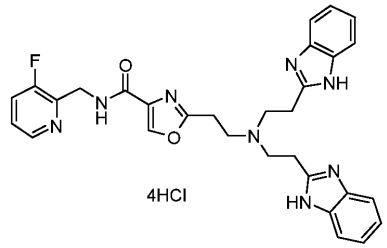
Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (1 г, 2,97 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,63 г, 3,26

ммоль) и DBU (1,5 мл, 10,08 ммоль) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре в течение ночи дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (0,5 г) в AcOH (10 мл) в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. Полученный сырой продукт очищали методом основной преп-ВЭЖХ с последующей очисткой методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% MeOH в ДХМ), получая 2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид. Полученное свободное основание растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 12M раствор хлороводорода (1,5 мл). Растворитель затем упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (333 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (D_2O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34-8,30 (м, 2H), 7,86 (ддд, J=9,6, 8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, J=4,3 Гц, 4H), 3,64 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,33 (т, J=6,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 409,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{бис[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид тетрагидрохлорид (иллюстративный пример № 128)

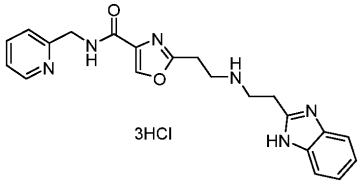


Аналогично общей методике 7, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (иллюстративный пример № 127) (305 мг, 0,9 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-1,3-бензодиазол гидрохлорид (216 мг, 1 ммоль) и DIPEA (3,15 мл, 18 ммоль) в ДМФА (5 мл) дали указанное в заголовке соединение в форме свободного основания после очистки методом основной преп-ВЭЖХ. Полученное свободное основание обрабатывали 12M раствором HC (0,5 мл) в MeOH (5 мл), получая указанное в заголовке соединение в форме тетрагидрохлорида (5 мг, 0,8%) в виде коричневого остатка.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56-8,52 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,84-7,77 (м, 3H), 7,69-7,60 (м, 3H), 7,58 (ддд, J=8,2, 7,4, 0,6 Гц, 1H), 5,32-5,22 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,17-4,11 (м, 2H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,78 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 553,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 171)

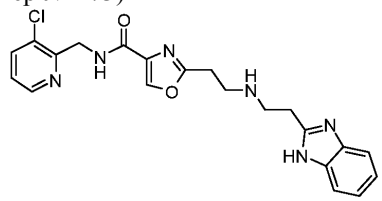


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (236) (86%, 1,2 г, 3,25 ммоль), DBU (1,46 мл, 9,76 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,69 г, 3,58 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (0,52 г) в AcOH (10 мл), давая указанное в заголовке соединение (0,22 г, 12%) в виде бледно-коричневого твердого соединения.

^{1}H ЯМР (D_2O), 500 МГц): δ [м.д.] = 8,72 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,54 (тд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,81 (дт, J=6,2, 3,2 Гц, 2H), 7,63 (дт, J=6,2, 3,3 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,83-3,70 (м, 6H), 3,43 (т, J=6,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 391,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 173)



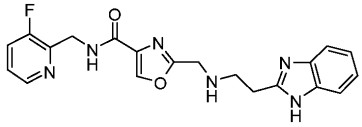
Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (237) (75%, 120 мг, 0,25 ммоль), DBU (76 мкл, 0,51 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (48 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (5 мл) дали сырой промежу-

точный продукт, который реагировал с порошком железа (36,9 мг) в AcOH (2 мл), давая указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 3%) в виде прозрачной пленки после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,33 (дд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,18-3,04 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 425,2 $[M+H]^+$.

2-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 206)

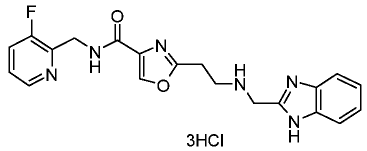


Аналогично общей методике 8, 2-(аминометил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (238) (300 мг, 0,93 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (196 мг, 1,02 ммоль) и DBU (471,1 мкл, 3,16 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (156 мг, 2,79 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (20 мг, 27%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией при элюировании в градиенте 2-20% MeOH/ДХМ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,53 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 4,62 (дд, J=5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 395,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 126)

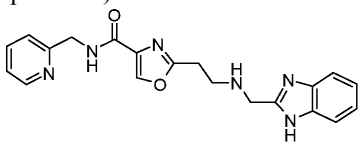


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (100 мг, 0,3 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (43,3 мг, 0,3 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,19 ммоль) и безводный $MgSO_4$ (200 мг) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (17 мг, 0,45 ммоль), дали соединение в форме свободного основания после очистки методом основной преп-ВЭЖХ. Полученный остаток снова растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали 12M HC (1 мл) в течение 30 мин, получая указанное в заголовке соединение (64 мг, 42%) в виде белого твердого гигроскопичного соединения.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (дд, J=5,4, 0,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 7,88 (ддт, J=13,4, 8,9, 4,1 Гц, 3H), 7,68 (тд, J=6,3, 5,5, 2,1 Гц, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,83 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,47 (т, J=6,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 395,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 137)

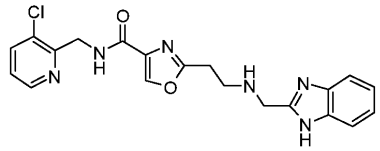


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (236) (430 мг, 1,31 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (229 мг, 1,57 ммоль) и DIPEA (0,91 мл, 5,23 ммоль) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (74 мг, 1,96 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (380 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,72 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 7,74 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,03-2,93 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 377,2 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 141)

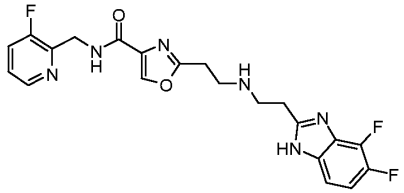


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (237) (118 мг, 0,31 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (54 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,216 мл, 1,24 ммоль) в MeOH (4 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (18 мг, 0,46 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (51 мг, 40%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,41 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,14-3,09 (м, 2H), 3,07-3,03 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 411,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4,5-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 257)

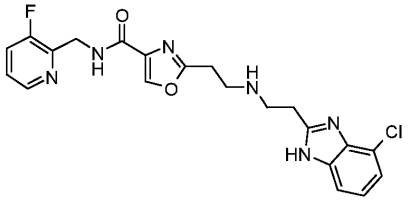


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (350 мг, 1,04 ммоль), N-(2,3-дифтор-6-нитрофенил)проп-2-енамид (K10) (250 мг, 1,10 ммоль) и DBU (465 мкл, 3,11 ммоль) в MeCN (10 мл) дали интермедиат (193 мг) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ). Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (88 мг, 1,57 ммоль) в AcOH (2 мл), давая указанное в заголовке соединение (14 мг, 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ) с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55-8,47 (м, 2H), 8,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 4,61 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,02-2,91 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 445,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4-Хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 226)

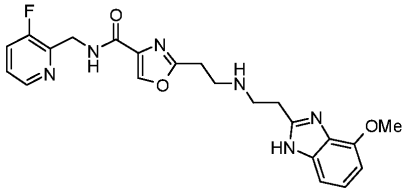


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (340 мг, 1,01 ммоль), N-(3-хлор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (H) (245 мг, 1,08 ммоль) и DBU (147 мкл, 0,98 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (81 мг, 1,45 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (31 мг, 19%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (м, 2H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,19 (дд, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,09-2,95 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 443,1 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-(2-{[2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 227)

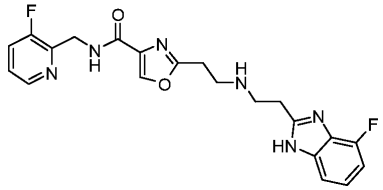


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (301 мг, 0,89 ммоль), N-(2-метокси-6-нитрофенил)проп-2-енамид (I) (198 мг, 0,89 ммоль) и DBU (0,4 мл, 2,68 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-10% MeOH в ДХМ. Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (86 мг) в AcOH (3 мл), давая указанное в заголовке соединение (2 мг, 1%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,09 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 4H), 3,14-3,05 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 228)

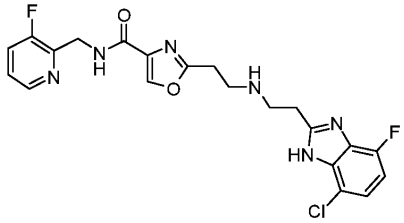


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (200 мг, 0,59 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (198 мг, 0,89 ммоль) и DBU (266 мкл, 1,78 ммоль) в MeCN (10 мл) дали интермедиат, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-10% MeOH в ДХМ. Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (114 мг) в AcOH (2 мл), давая указанное в заголовке соединение (10 мг, 5%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ) и kp-NH флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-4% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53-8,45 (м, 2H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,61 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,01-2,91 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 427,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(7-Хлор-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 247)

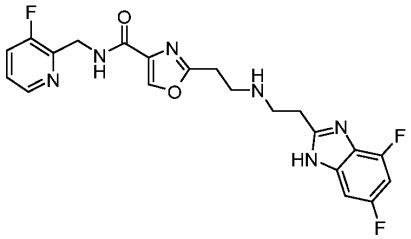


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (300 мг, 0,89 ммоль), N-(6-хлор-3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K2) (272 мг, 0,89 ммоль) и DBU (0,398 мл, 2,67 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сырой промежуточный продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-15% MeOH в ДХМ. Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (145 мг) в AcOH (3 мл), давая указанное в заголовке соединение (7 мг, 2%) в виде бежевого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-35% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH колоночной хроматографией (элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ) и основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,16 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=10,2, 8,6 Гц, 1H), 4,71 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,16-3,11 (м, 6H), 3,07-3,03 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 461,1 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4,6-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 249)

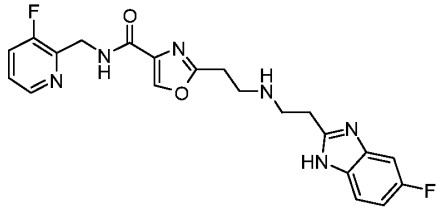


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (500 мг, 1,48 ммоль), N-(2,4-дифтор-6-нитрофенил)проп-2-енамид (K4) (338 мг, 1,48 ммоль) и DBU (0,664 мл, 4,45 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сырой промежуточный продукт, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-20% MeOH в ДХМ. Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (145 мг) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (23 мг, 8%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53-8,46 (м, 2H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,14 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (тд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,02-2,90 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 445,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(5-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 250)

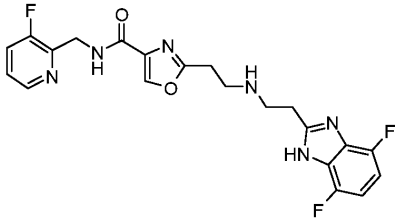


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (1,07 г, 2,59 ммоль, 82% чистота), N-(5-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (J) (0,54 г, 2,59 ммоль) и DBU (1,28 мл, 8,54 ммоль) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч дали смесь моно: бис-алкилированных (1:1,4) аддуктов (1,1 г), которая реагировала с порошком железа (0,52 г) в AcOH (8 мл), давая указанное в заголовке соединение (90 мг, 9%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-2% MeOH/ДХМ), затем методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ) и основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52-8,47 (м, 2H), 8,39-8,36 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,24 (дд, J=9,6, 2,3 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 4,61 (дд, J=5,7, 1,3 Гц, 2H), 3,02-2,89 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 427,2 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4,7-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 251)

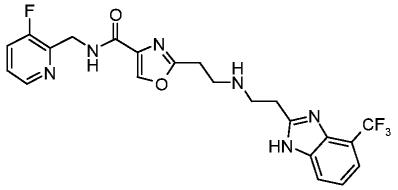


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (400 мг, 1,19 ммоль), N-(3,6-дифтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K6) (316 мг, 1,20 ммоль) и DBU (0,53 мл, 3,56 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сырой промежуточный продукт, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-20% MeOH в ДХМ. Этот интермедиат далее реагировал с порошком железа (230 мг) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (63 мг, 14%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52-8,46 (м, 2H), 8,38 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 4,62 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2H), 3,03-2,90 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 445,2 $[M+H]^+$.

N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[2-({2-[4-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]этил}амино)этил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 256)

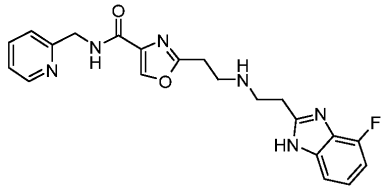


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (300 мг, 0,89 ммоль), N-[2-нитро-6-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид (K8) (272 мг, 0,90 ммоль) и DBU (398 мкл, 2,67 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-10% MeOH в ДХМ. Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (177 мг) в AcOH (3 мл), давая указанное в заголовке соединение (99 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-25% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-6% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53-8,47 (м, 2H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,01 (с, 4H), 3,00-2,93 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 477,4 $[M+H]^+$.

2-(2-{[2-(4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 236)

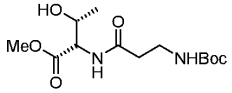


Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (236) (350 мг, 0,95 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (206 мг, 0,95 ммоль), DBU (1,0 мл, 2,85 ммоль) в MeCN (15 мл) дали смесь, которую частично очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ). Полученную смесь далее вводили в реакцию с порошком железа (136 мг) в AcOH (4 мл), получая указанное в заголовке соединение (9 мг, 4%) в виде бледно-коричневого твердого соединения после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), kp-NH колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) и основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52-8,47 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,80 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,17-3,08 (м, 6H), 3,08-3,02 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 409,1 $[M+H]^+$.

Метил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропанамидо)-3-гидроксибутаноат (315)

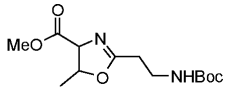


Аналогично общей методике 13, метил L-треонинат гидрохлорид (1:1) (11 г, 64,9 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-бета-аланин (12,3 г, 64,9 ммоль), TEA (9,94 мл, 71,3 ммоль) и DCC (14,7 г, 71,3 ммоль) в ДХМ (250 мл) дали указанное в заголовке соединение (16,4 г, 72,4%, 87% чистота) в виде вязкого желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,35 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,59 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,36 (кв.д, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 2,57-2,46 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 291,05 $[M+H]^+$.

Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (316)

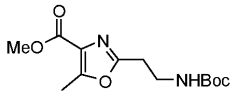


Аналогично общей методике 14, метил 2-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино} пропанамидо)-3-гидроксибутаноат (315) (1 г, 2,87 ммоль, 87% чистота), DAST (0,45 мл, 3,44 ммоль) и K_2CO_3 (0,79 г, 5,73 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,61 г, 67%) в виде бледно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-

100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,22 (ушир.с, 1H), 4,87 (д.кв., J=9,9, 6,3 Гц, 1H), 4,76 (дт, J=10,1, 1,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52-3,37 (м, 2H), 2,53-2,44 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (317)

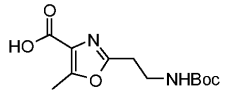


Аналогично общей методике 15, метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (316) (0,61 г, 1,98 ммоль), бром(трихлор)метан (0,59 мл, 5,95 ммоль) и DBU (0,89 мл, 5,95 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,42 г, 71%) в виде темно-оранжевого масла, которое затвердело при стоянии, после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,94 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,55 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 284,95 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (318)

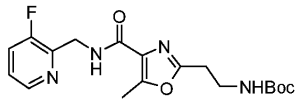


Аналогично общей методике 5, метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (317) (0,42 г, 1,42 ммоль), LiOH (0,067 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,4 г, 98%) в виде бледно-оранжевого масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,72 (с, 1H), 6,90 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,79 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H) [CHз пик, перекрывание с сигналами ДМСО].

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 293,00 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (319)

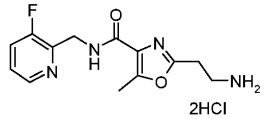


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (318) (0,4 г, 1,39 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,415 г, 2,09 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,59 ммоль) и HATU (0,79 г, 2,09 ммоль) в ДМФА (6 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,653 г, 79, 64% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44-8,30 (м, 2H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 6,97 (ушир.с, 1H), 4,60 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,34-3,24 (м, 2H), 2,83 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 379,05 $[M+H]^+$.

2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (320)

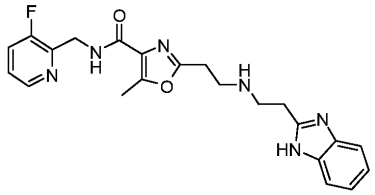


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1,3-оксазол-2-ил)этил]карбамат (319) (0,65 г, 1,10 ммоль, 64% чистота) и 12М HC (1,16 мл, 11,04 ммоль) в MeOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,51 г, 76% чистота) в виде гигроскопичного не совсем белого твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (дд, J=5,3, 1,0 Гц, 1H), 8,22-8,10 (м, 1H), 7,86-7,75 (м, 1H), 3,70 (дд, J=11,2, 7,3 Гц, 3H), 3,43 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H) [CH_2 пик, перекрывание с сигналами H_2O].

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 279,2 $[M+H]^+$.

N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[2-({2-[(2-нитрофенил)карбамоил]этил}амино)этил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 230)



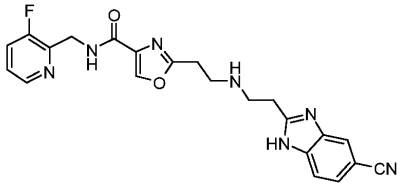
Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (320) (0,51 г, 1,11 ммоль, 76% чистота), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,4 г, 2,09 ммоль) и DBU (0,69 мл, 4,59 ммоль) в MeCN (15 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч дали смесь моно: бис-алкилированных (1:3,6) аддуктов, которая реагировала с порошком железа (0,31 г) в AcOH (3,5 мл), получая указанное в заголовке соединение (0,12 г, 20%) в виде светло-зеленого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ), с последующей колоночной флэш-хроматографией (KP-NH, элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ), и финальной очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в плавном градиенте 0-30% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,33-8,30 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 4,65 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,15-3,07 (м, 6H), 2,97 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 423,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 12:

2-(2-{[2-(5-циано-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 265)



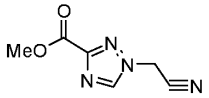
Аналогично общей методике 8, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (235) (400 мг, 1,19 ммоль) и N-(4-циано-2-нитрофенил)проп-2-енамид (K12) (325 мг, 1,49 ммоль) и DBU (0,53 мл, 3,56 ммоль) в MeCN (12 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (239 мг, 4,28 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (24 мг, 5%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51-8,46 (м, 2H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 4,63-4,59 (м, 2H), 3,02-2,91 (м, 8H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 434,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 13:

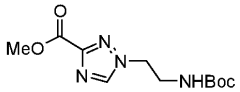
метил 1-(цианометил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (239)



Метил 1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (5 г, 39,34 ммоль) и 2-бромацетонитрил (2,7 мл, 39,34 ммоль) в ДМФА (45 мл) перемешивали 5 мин. Добавляли K_2CO_3 (5,44 г, 39,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Растворитель упаривали в вакууме, добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (8×50 мл). Объединенные органические слои промывали 5%-ным водным раствором LiCl (2×20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая смесь региоизомеров (1,5:1) в виде темно-коричневого масла (5,27 г). Полученный сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте от 10 до 100% EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, 45%) в виде бледно-коричневого масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).

Метил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (240)



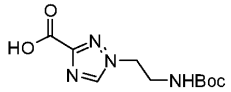
Метил 1-(цианометил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (239) (1 г, 6,02 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (2,63 г, 12,04 ммоль) и TEA (1,7 мл, 12,04 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали 5 мин, затем добавляли 10% палладий на угле (128 мг, 0,602 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере

водорода 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и полученный остаток промывали EtOH (30 мл). Фильтрат упаривали, получая коричневое масло, которое кристаллизовалось при стоянии (1,95 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан) дали указанное в заголовке соединение (1,35 г, 69,7%) в виде бледно-коричневого твердого соединения.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,13 (с, 1H), 4,69 (ушир.с, 1H), 4,40 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,60 (псевдо кв, J=5,9 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 271,1 $[M+H]^+$.

1-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (241)

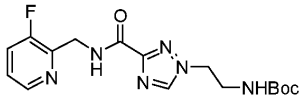


Аналогичным образом, применяя общую методику 5, LiOH (0,11 г, 4,72 ммоль) и метил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (240) (0,87 г, 2,69 ммоль) в смеси ТГФ (20 мл)/вода (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,71 г, 100%) в виде твердого вещества кремового цвета. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,54 (с, 1H), 6,97 (ушир.с, 1H), 4,26 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,34 (псевдо кв, J=5,8 Гц, 2H) перекрывание с пиком воды, 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 257,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(3-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]карбамат (242)

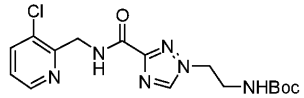


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (241) (0,5 г, 1,95 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,58 г, 2,93 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,76 ммоль), HATU (1,11 г, 2,93 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,55 г, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ), с последующей второй очисткой методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 1H), 7,42 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,64 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,28 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,36 (псевдо кв, J=5,9 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 365,15 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(3-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]карбамат (243)

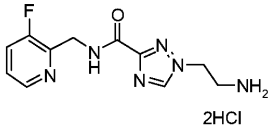


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (241) (0,58 г, 2,26 ммоль), (3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (0,732 г, 3,4 ммоль), HATU (1,29 г, 3,4 ммоль), DIPEA (1971 мкл, 11,32 ммоль) в ДМФА (11 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,87 г, 96%) в виде коричневой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,67 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,28 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,36 (псевдо кв, J=6,1 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 381,05 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (244)



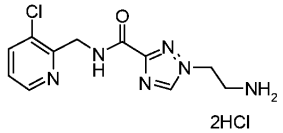
Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 M HC (2,48 мл) и трет-бутил N-[2-(3-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]карбамат (242) (0,54 г, 1,49 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (0,52 г, 100%) в виде не совсем белой пены. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,39 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 3H), 7,80-7,67 (м, 1H), 7,43 (дт, J=8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,32

(кв, J=5,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 265,05 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (245)

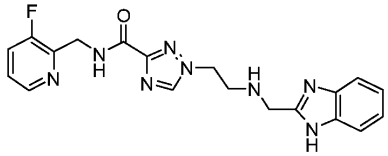


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12M HC (3,6 мл) и трет-бутил N-[2-(3-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]карбамат (243) (0,87 г, 2,17 ммоль) в MeOH (15 мл) при 40°C в течение 3 ч дали указанное в заголовке соединение (0,84g, 99%) в виде светло-оранжевой пены.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,89 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,53 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 7,99 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,58 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,33 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,69 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 280,95 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 169)

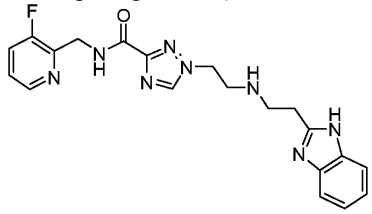


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (104 мг, 0,71 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (244) (200 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (0,41 мл, 2,37 ммоль) в MeOH (8 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (32 мг, 0,86 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (79 мг, 34%) в виде бежевого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,76 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,70 (псевдо т, J=9,3 Гц, 1H), 7,49 (ушир.д, J=38,6 Гц, 2H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,12 (д, J=3,7 Гц, 2H), 4,64 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,34 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,02 (т, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 395,2 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 181)

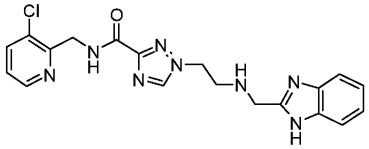


Аналогичным образом, применяя общую методику 8, DBU (0,39 мл, 2,58 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (244) (300 мг, 0,86 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (165 мг, 0,86 ммоль) в MeCN (14 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали сырой промежуточный продукт (0,364 г) в виде смеси моно:бис алкилированных (2:1) аддуктов. Полученную смесь растворяли в AcOH (5 мл), добавляли железо (112 мг), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 11%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (×2) (KP-NH, элюирование в градиенте 0-30% MeOH/ДХМ и 5-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41-8,35 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,45 (ушир.с, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 4,64 (дд, J=5,6, 1,3 Гц, 2H), 4,31 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,99 (дт, J=12,3, 6,0 Гц, 4H), 2,94-2,89 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 409,3 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 170)



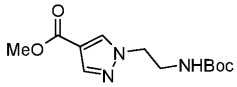
Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1H-1,3-Бензодиазол-2-карбальдегид (156 мг, 1,07 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (245) (350 мг, 0,89 ммоль) и DIPEA (0,62 мл, 3,56 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C в течение 2 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (50,5 мг, 1,34 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (190 мг, 52%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,75 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (дд, J=4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (ушир.д, J=37,6 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,35 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,03 (т, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 411,3 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 14:

метил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (246)

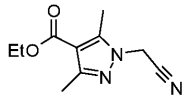


DIAD (9,39 мл, 43,61 ммоль) добавляли по каплям в ледяной раствор метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (5 г, 39,65 ммоль), трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата (6,13 мл, 39,65 ммоль) и PPh_3 (11,44 г, 43,61 ммоль) в ТГФ (300 мл). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию гасили водой (150 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали растворитель, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 15-100% EtOAc/гептан) дали указанное в заголовке соединение (11,3 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,93 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,25 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,61-3,54 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 270,1 $[M+H]^+$.

Этил 1-(цианометил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (247)

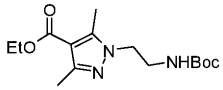


Смесь этил 3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилата (2 г, 11,89 ммоль), бромацетонитрила (1,24 мл, 17,84 ммоль), K_2CO_3 (3,29 г, 23,78 ммоль) и ацетона (6 мл) нагревали при 100°C в микроволновой печи 1 час. Добавляли еще бромацетонитрил (0,828 мл, 11,89 ммоль), и полученную смесь нагревали при 100°C в микроволновой печи еще 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, полученный остаток растворяли в воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ дала указанное в заголовке соединение (2,22 г, 71%) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,42 (с, 2H), 4,21 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 207,95 $[M+H]^+$.

Этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (248)

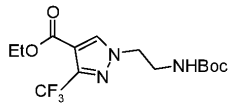


Суспензию этил 1-(цианометил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилата (247) (2,22 г, 9,64 ммоль), BOC ангидрида (4,21 г, 19,27 ммоль), TEA (2,69 мл, 19,27 ммоль) и палладия на угле (10% wt, 0,103 г, 0,964 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода 28 ч. Реакционную смесь фильтровали, и полученный остаток промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, и полученный остаток разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 70-100% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (1,52 г, 51%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,90 (с, 1H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,02 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,21 (кв, J=6,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,38-1,28 (с, 9H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 312,45 $[M+H]^+$.

Этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (248)

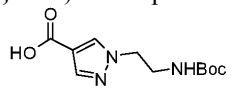


Раствор этил 3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3 г, 14,41 ммоль), трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата (2,45 мл, 15,85 ммоль) и PPh_3 (4,16 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли еще (2-гидроксиэтил)карбамат (2,45 мл, 15,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая желтое масло. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-80% TBME/гептан) дала остаток, который повторно очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-60% TBME/гептан), получая указанное в заголовке соединение (1,19 г, 21%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,97 (с, 1H), 4,72 (ушир.с, 1H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,32-4,27 (м, 2H), 3,59 (псевдо кв, J=5,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 374 $[M+Na]^+$.

1-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (249)

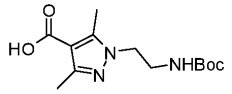


Аналогично общей методике 5, LiOH (0,72 г, 30,08 ммоль) и 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (246) (54%, 5 г, 10,03 ммоль) в ТГФ (80 мл) и воде (30 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (2,6 г, 96,5%). Соединение использовали далее без очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,23 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,46 (псевдо кв, J=5,5 Гц, 2H), 1,42 (д, J=19,0 Гц, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 255,95 $[M+H]^+$.

1-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (250)

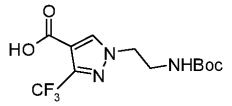


Аналогично общей методике 5, этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (247) (1 г, 2,58 ммоль, 80% чистота) и LiOH (0,37 г, 15,49 ммоль) в ТГФ (60 мл) и воде (30 мл) при 70°C дали указанное в заголовке соединение (0,417 г, 52%, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,02 (с, 1H), 6,91 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,21 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 284,05 $[M+H]^+$.

1-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (251)

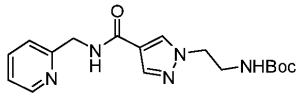


Аналогично общей методике 5, LiOH (0,241 г, 10,08 ммоль) и этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (248) (89%, 1,18 г, 2,99 ммоль) в смеси ТГФ/вода (25 мл/8 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,54 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,03 (с, 1H), 4,80 (ушир.с, 1H), 4,36-4,18 (ушир.м, 2H), 3,71-3,54 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 346,1 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1H-пиразол-1-ил}этил)карбамат (252)



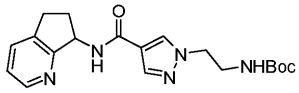
Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (249) (0,50 г, 1,96 ммоль), 1-(пиридин-2-ил)метанамин (0,30 мл, 2,94 ммоль), DIPEA (1,0 мл, 5,88 ммоль) и HATU (1,12 г, 2,94 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,647 г, 56%, 59% чистота) в виде желтого масла после очистки методом колоночной

флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 3:2 EtOAc/гептан и 100% EtOAc). Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,8 Гц, 2H), 7,68 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,71 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,25 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,58 (кв, J=5,4 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 346,3 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1H-пиразол-1-ил]этил}карбамат (253)

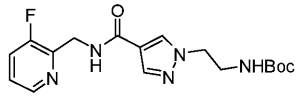


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (249) (0,7 г, 2,74 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин гидрохлорид (0,7 г, 4,11 ммоль), DIPEA (1,4 мл, 8,23 ммоль) и HATU (1,56 г, 4,11 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,709 г, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 80-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (MeOD-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,53 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,95 (дт, J=16,8, 8,5 Гц, 1H), 2,66 (ддт, J=11,3, 8,1, 3,9 Гц, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 372,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (254)

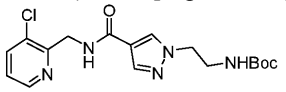


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (249) (0,35 г, 1,3 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,46 г, 1,95 ммоль), DIPEA (1,13 мл, 6,51 ммоль) и HATU (0,74 г, 1,95 ммоль) в ДМФА (7 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,4 г, 82%) в виде оранжевой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,40-8,37 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,86 (ушир.с, 1H), 4,78 (дд, J=4,4 и 1,2 Гц, 2H), 4,26 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,64-3,50 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 364,40 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (255)

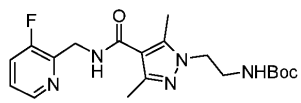


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (249) (0,7 г, 2,74 ммоль), (3-хлорпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (0,89 г, 4,11 ммоль), DIPEA (2,39 мл, 13,71 ммоль) и HATU (1,56 г, 4,11 ммоль) в ДМФА (15 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (0,79 г, 76%) в виде вязкого коричневого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% MeOH/EtOAc). Полученное масло затвердевает при стоянии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (дд, J=4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (ушир.с, 1H), 7,23 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 4,87 (ушир.с, 1H), 4,78 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,26 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,59 (псевдо кв, J=5,6 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 380,4 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (256)



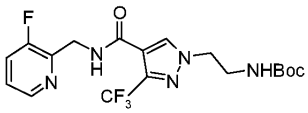
Аналогично общей методике 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (250) (0,42 г, 1,33 ммоль, 90% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,47 г, 2,0 ммоль), DIPEA (1,16 мл, 6,67 ммоль) и HATU (0,76 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,40 г, 77%) в виде бесцветной стекловидной твердой массы после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 60-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,39 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,59 (д, J=4,3 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,20 (кв, J=6,5

Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 392,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (257)

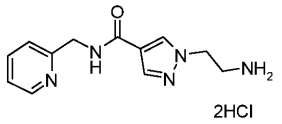


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (251) (90%, 0,54 г, 1,53 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,23 г, 1,8 ммоль), DIPEA (0,87 мл, 5,01 ммоль) и HATU (0,57 г, 1,5 ммоль) в ДМФА (3 мл) и ТГФ (15 мл) при комнатной температуре в течение 72 ч дали указанное в заголовке соединение (0,646 г, 65%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,40-8,35 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 4H), 4,80 (дд, J=4,3, 1,2 Гц, 2H), 4,30 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,60 (псевдо кв, J=6,0 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 432,1 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (258)



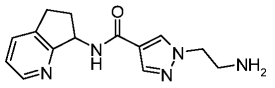
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 М HC (6,5 мл) и трет-бутил N-(2-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1H-пиразол-1-ил}этил)карбамат (252) (0,647 г, 1,11 ммоль, 59% чистота) в MeOH (6,5 мл) при комнатной температуре в течение 2,5 ч дали указанное в заголовке соединение (0,513 г, колич.) в виде бледно-желтого масла. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,16 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,05-2,78 (м, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 246 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (259)



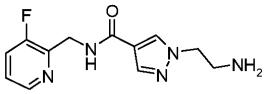
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 М HC (3,2 мл) и трет-бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}карбамоил)-1H-пиразол-1-шфтил}карбамат (253) (0,709 г, 1,909 ммоль) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч дали указанное в заголовке соединение (0,745 г, колич.) в виде серого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4): δ [м.д.] = 8,60 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (дд, J=7,7, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,53-4,49 (м, 2H), 3,46 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,18 (дт, J=17,0, 8,5 Гц, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,41-2,31 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 272,05 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (260)



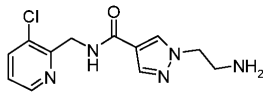
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 М HC (3,67 мл) и трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-шфтил]карбамат (254) (0,4 г, 1,1 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (0,38 г, колич.) в виде кремовой пены. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (ушир.с, 3H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 4,40 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,25 (псевдо гепт, J=5,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 264,05 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (261)

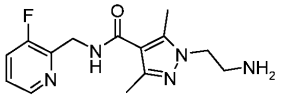


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 М HC (6,5 мл) и трет-бутил N-[2-(4-{[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (255) (0,79 г, 1,97 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 25 ч дали указанное в заголовке соединение (0,7 г, 95%) в виде бежевого твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,69 (дд, J=5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,51 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 279,9 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (262)

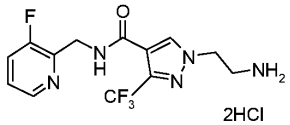


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (256) (0,4 г, 1,02 ммоль) и 12 М HC (1,7 мл) в MeOH (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,399 г, 93% чистота) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,64 (дд, J=5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,33 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 4,86-4,85 (м, 2H), 4,34-4,29 (м, 2H), 3,40 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 292 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (263)

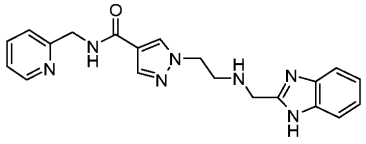


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12 М HC (2,1 мл) и трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этил]карбамат (257) (80%, 0,68 г, 1,26 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч дали указанное в заголовке соединение (0,588 г, 93,4%) в виде розового твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 8,23 (с, 3H), 7,78-7,68 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 4,59 (дд, J=5,5, 1,3 Гц, 2H), 4,50 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,29 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,69 (с, 7H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 332,2 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 92)

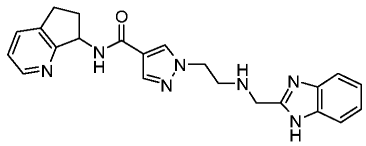


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (258) (256 мг, 0,805 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (129 мг, 0,885 ммоль) и DIPEA (0,70 мл, 4,02 ммоль) в MeOH (7 мл) при комнатной температуре в течение 65 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (46 мг, 1,21 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (58 мг, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 4,49 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 376,2 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 132)

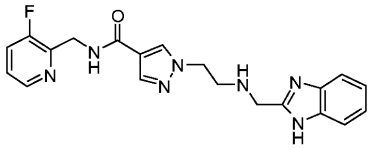


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (259) (150 мг, 0,38 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (67 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,267 мл, 1,53 ммоль) в MeOH (6 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (22 мг, 0,57 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (23 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (kp-NH, элюирование в градиенте 0-20% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,28 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 5,54 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,29 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,09 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 402,1 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 145)

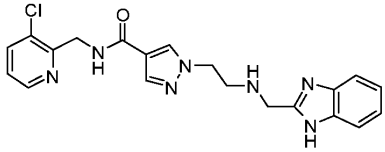


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (260) (200 мг, 0,59 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (104 мг, 0,71 ммоль) и DIPEA (0,41 мл, 2,38 ммоль) в MeOH (8 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (32,7 мг, 0,87 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (91 мг, 40%) в виде бесцветной пленки после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (ушир.с, 1H), 8,53 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,59-7,41 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,12 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,57 (дд, J=5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (ушир.с, 2H), 2,96 (псевдо ушир.с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 394,1 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 138)

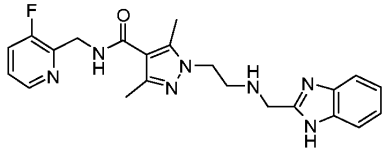


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (261) (200 мг, 0,54 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (94,5 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (0,38 мл, 2,16 ммоль) в MeOH (8 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (30,6 мг, 0,81 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (127 мг, 56%) в виде светло-зеленой пены после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,51-8,46 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58-7,41 (ушир.м, 2H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 4,62 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,23 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (ушир.с, 2H), 2,98 (ушир.с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 410,2 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 142)



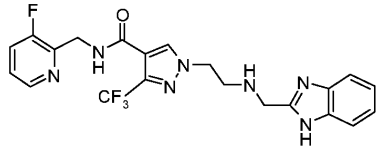
Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (262) (150 мг, 0,384 ммоль), 1H-

бензимидазол-2-карбальдегид (73 мг, 0,499 ммоль), DIPEA (0,268 мл, 1,537 ммоль) и $MgSO_4$ (100 мг) в MeOH (7 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (22 мг, 0,576 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (14 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,84 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,40 (дт, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 4,59 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,90 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 422,3 $[M+H]^+$.

1-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 156)

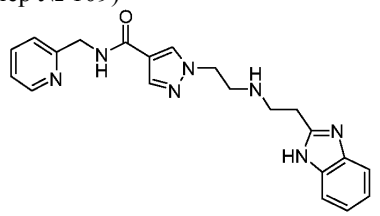


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (263) (81%, 100 мг, 0,20 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (35 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (22 мг, 0,6 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (12 мг, 13%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-10%MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,12 (т, 2H), 4,71-4,45 (м, 2H), 4,29 (т, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,99 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 462,1 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 109)



Аналогичным образом, применяя общую методику 7, 1-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (258) (250 мг, 0,79 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазол гидрохлорид (340 мг, 1,58 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 11,8 ммоль) в ДМФА (7,5 мл) при комнатной температуре в течение 6 дней дали указанное в заголовке соединение (17 мг, 5%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом препаративной ВЭЖХ, с последующей (KP-NH) колоночной флэш-хроматографией с использованием от 4:6 EtOAc/гептан до 100% EtOAc, затем 20% MeOH: 80% ДХМ, затем преп-ВЭЖХ (MeCN/вода, 2 мМ NH_4CO_3).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,10 (с, 1H), 8,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,33 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=6,0, 2,8 Гц, 2H), 4,49 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,19 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,00-2,93 (м, 4H), 2,91 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 390,2 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид тетрагидрохлорид (иллюстративный пример № 111)

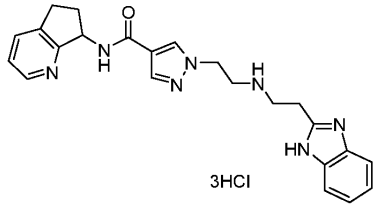
Аналогичным образом, применяя общую методику 7, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (260) (0,7 г, 2,08 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазол (0,451 г, 2,499 ммоль) и DIPEA (5,4 мл, 31,23 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 30°C в течение 6 дней дали продукт в форме свободного основания (63 мг) после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (kp-NH, элюирование в градиенте 0-40% MeOH/EtOAc), с последующей основной преп-ВЭЖХ. Продукт в форме свободного основания растворяли в MeOH (3 мл) и 12 М HC (2 мл) при комнатной температуре на 2 ч, получая указанное в заголовке соединение (65 мг, 5,6%) в виде коричне-

вого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (дд, J=6,2, 3,2 Гц, 3H), 7,63 (дд, J=6,2, 3,1 Гц, 3H), 4,78 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,72 (д, J=7,6 Гц, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 408,2 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 131)

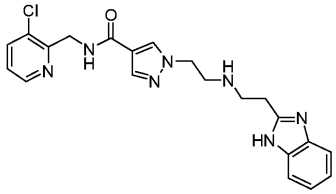


Аналогичным образом, применяя общую методику 7, 1-(2-аминоэтил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (259) (0,2 г, 0,51 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазол гидрохлорид (0,13 г, 0,61 ммоль) и DIPEA (0,44 мл, 2,55 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре в течение 72 ч, затем при 40°C в течение 21 ч дали продукт в форме свободного основания (55 мг) после очистки методом основной преп-ВЭЖХ. Продукт в форме свободного основания затем растворяли в MeOH (3 мл) и 12 M HC (0,5 мл) при комнатной температуре на 2 ч, получая указанное в заголовке соединение (0,049 г, 18%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,83-7,79 (м, 2H), 7,65-7,62 (м, 2H), 5,80 (т, J= 8,5 Гц, 1H), 4,68-4,64 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 6H), 3,34 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 416,1 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 144)

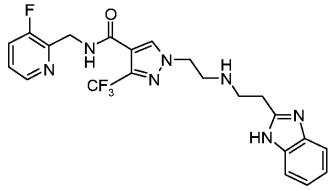


Аналогичным образом, применяя общую методику 7, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (261) (0,45 г, 1,28 ммоль), 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазол (0,28 г, 1,53 ммоль) и DIPEA (3,3 мл, 19,14 ммоль) в ДМФА (7 мл) при комнатной температуре в течение 66 ч, затем при 40°C в течение 90 ч, дали указанное в заголовке соединение (112 мг, 21%) в виде бесцветной пленки после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,10 (с, 1H), 8,52-8,44 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55-7,38 (ушир.м, 2H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 4,63 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,20 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,99-2,93 (м, 4H), 2,93-2,89 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 424,1 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 162)



Аналогичным образом, применяя общую методику 8, DBU (62,94 мкл, 0,42 ммоль),

1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (263) (81%, 140 мг, 0,28 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (52,84 мг, 0,27 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали остаток (0,160 г) в виде смеси моно:бис-алкилированных (1:1) аддуктов.

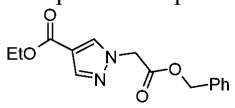
Полученный остаток растворяли в AcOH (4 мл). Добавляли железо (0,03 г), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (5 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и подщелачивали до pH 12 с помощью 10M раствора NaOH. Добавляли воду (10 мл), и полученную смесь экстрагировали смесью CHC_3:ИПС (4:1, 4×30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 5-10% MeOH/ДХМ, затем 0-10% 7 N NH_3 в MeOH/ДХМ), с последующей очи-

сткой методом основной преп-ВЭЖХ, дали указанное в заголовке соединение (19 мг, 13,9%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,11 (ушир.с, 1H), 8,69 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,42-8,35 (м, 1H), 7,74-7,65 (м, 1H), 7,52-7,36 (ушир.м, 2H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,15-7,06 (ушир.м, 2H), 4,59-4,55 (м, 2H), 4,26 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,02-2,94 (м, 4H), 2,94-2,89 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод С): [m/z]: 476,2 $[M+H]^+$.

Этил 1-[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-4-карбоксилат (268)

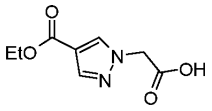


Бензил бромацетат (2,82 мл, 18 ммоль) добавляли по каплям в ледяную суспензию этил 1H-пиразол-4-карбоксилата (2,3 г, 16 ммоль) и K_2CO_3 (3,4 г, 25 ммоль) в ДМФА (20 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли добавлением диэтилового эфира (100 мл) и промывали водой (2×40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5×20 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-100% ДХМ/гептан дали указанное в заголовке соединение (1,57 г, 33%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,01 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44-7,32 (м, 5H), 5,24 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 288,95 $[M+H]^+$.

2-[4-(Этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]уксусная кислота (269)

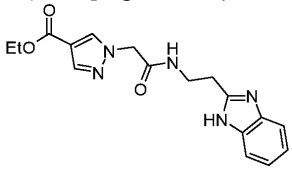


Суспензию этил 1-[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-4-карбоксилата (268) (1,57 г, 5,44 ммоль) и палладия на угле (10% вес, 0,590 г, 0,55 моль) в EtOH (50 мл) перемешивали в атмосфере водорода 2,5 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита, и полученный остаток промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (0,99 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,34 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 198,9 $[M+H]^+$.

Этил 1-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамоил}метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (270)

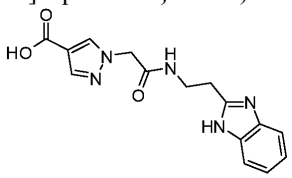


Аналогично общей методике 6, HATU (1,1 г, 2,88 ммоль), 2-[4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]уксусная кислота (269) (0,476 г, 2,4 ммоль), 2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-1-амин дигидрохлорид (0,62 г, 2,64 ммоль) и DIPEA (1,67 мл, 9,61 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (0,676 г, 82%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-8% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,36 (м, 3H), 4,90 (с, 2H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (кв, J=5,9 Гц, 3H), 3,39 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 342,1 $[M+H]^+$.

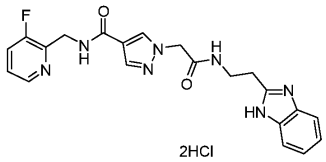
1-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]карбамоил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (271)



Аналогично общей методике 5, этил 1-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамоил}метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (270) (667 мг, 1,95 ммоль) и LiOH (140 мг, 5,85 ммоль) в смеси ТГФ/вода (30 мл/4 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали сырое указанное в заголовке соединение (420 мг) в виде белого остатка.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 314 $[M+H]^+$.

1-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]карбамоил}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (иллюстративный пример № 117)



2HCl

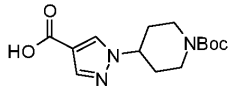
Аналогично общей методике 6, сырая 1-({[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамоил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (271) (200 мг), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (140 мг, 0,7 ммоль), DIPEA (0,44 мл, 2,55 ммоль) и HATU (290 мг, 0,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) и ДМФА (2 мл) дали указанное в заголовке соединение в виде свободного основания после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ. Полученное свободное основание переводили в ди-HC1 соль (28 мг, 9%) после реакции с 12M HC (1 мл) в MeOH (5 мл).

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,76 (дт, J=6,7, 3,4 Гц, 2H), 7,67 (дт, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 7,59 (дт, J=6,2, 3,4 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,79 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,77 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,39 (т, J=6,4 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 15:

1-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (272)

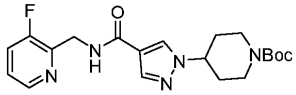


Этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (0,2 г, 1,427 ммоль), трет-бутил 4-[(метилсульфонил)окси]-пиперидин-1-карбоксилат (0,362 г, 1,296 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли NaH (0,234 г, 5,85 ммоль). По окончании выделения газа, реакцию нагревали при 50°C в течение 26 ч. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой (15 мл) и упаривали досуха. Добавляли воду (40 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Водный слой подкисляли насыщенным раствором $KHSO_4$ до pH 3 и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,331 г, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,79 (кв.д, J=12,4, 4,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 318,0 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 4-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (273)

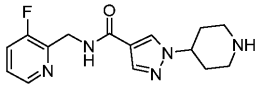


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (272) (301 мг, 1,02 ммоль), 3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (358 мг, 1,53 ммоль), DIPEA (0,8 мл), HATU (581 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ДМФА (3 мл) дали указанное в заголовке соединение (315 мг, 65%) в виде стекловидного твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6 и 1,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 4,57 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 2H), 2,89 (ушир.с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,74 (кв.д, J=12,4, 4,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 404,1 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (274)



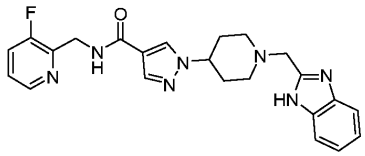
2HCl

Аналогичным образом, применяя общую методику 2, 12M HC (1,1 мл) и трет-бутил 4-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (273) (315 мг, 0,664 ммоль) в MeOH (4 мл) при 35°C в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (277 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,54-8,47 (м, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00-8,11 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69-7,78 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,66-4,56 (м, 1H), 3,56 (дт, J=13,1, 3,4 Гц, 2H), 3,22 (тд, J=12,8, 3,4 Гц, 2H), 2,38-2,19 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 304 $[M+H]^+$.

1-[1-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 150)

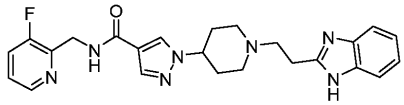


Аналогично общей методике 7, 2-(хлорметил)-1H-бензимидазол (71 мг, 0,424 ммоль), N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (274) (99 мг, 0,326 ммоль) и DIPEA (0,171 мл, 0,98 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 30°C в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (21 мг, 15%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей очисткой методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-20% MeOH/EtOAc).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,28 (с, 1H), 8,52 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,44 (ушир.с, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,14 (ушир.с, 2H), 4,58 (дд, J=5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,26-4,12 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,95 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,32-2,23 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 434,3 $[M+H]^+$.

1-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]пиперидин-4-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 198)



Аналогично общей методике 8, DBU (0,28 мл, 1,89 ммоль), N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид дигидрохлорид (274) (248 мг, 0,47 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (154 мг, 0,8 ммоль) в MeCN (10 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч дали целевой интермедиат (200 мг, 82%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-25% MeOH/EtOAc), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

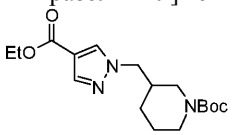
ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 496,1 $[M+H]^+$.

Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (87 мг, 1,56 ммоль) в AcOH (3 мл) при 80°C в течение 1,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (72 мг, 33%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании 0-20% MeOH/ДХМ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,51 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J= 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,11 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,58 (дд, J=5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 4H), 2,82 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,23-2,14 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 448,3 $[M+H]^+$.

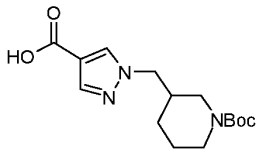
трет-Бутил 3-{[4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат (275)



Этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (334 мг, 2,38 ммоль), трет-бутил 3-(гидроксиметил) пиперидин-1-карбоксилат (667 мг, 3,1 ммоль) и трифенилфосфин (1,25 г, 4,8 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям DIAD (0,94 мл, 4,8 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением этилацетата (80 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-40% EtOAc/гептан дала сырое указанное в заголовке соединение (2,23 г) в виде бесцветного масла. Сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 338,15 $[M+H]^+$.

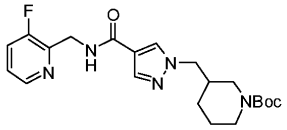
1-({1-[(трет-Бутокси)карбонил]пиперидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (276)



Аналогичным образом, применяя общую методику 5, трет-бутил 3-{[4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат (275) (2,23 г, 4,69 ммоль, 71% чистота) и LiOH (1,12 г, 0,05 моль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали сырой продукт (638 мг, 16%, 38% чистота) в виде бесцветного масла.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 310,05 $[M+H]^+$.

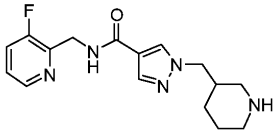
трет-Бутил 3-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (277)



Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-({1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (276) (0,638 г, 2,06 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,451 г, 2,27 ммоль), DIPEA (1,26 мл, 7,2 ммоль) и HATU (1,18 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) и ДМФА (5 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (0,348 г, 32%, 79% чистота) в виде гигроскопичного желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан, затем 4-8% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 418,15 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (278)

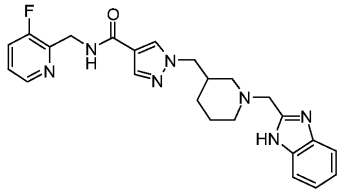


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, трет-бутил 3-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)метил] пиперидин-1-карбоксилат (277) (348 мг, 0,83 ммоль) и 12 M HC (0,69 мл) дали указанное в заголовке соединение (182 мг, 64%) в форме свободного основания после очистки на SCX-2 картридже с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J=4,7, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J=1,5 Гц, 2H), 4,18 (тд, J=7,1, 2,6 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,81 (тд, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 2,70 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,83-1,66 (м, 2H), 1,35-1,22 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 318,10 $[M+H]^+$.

1-{[1-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)пиперидин-3-ил]метил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 153)

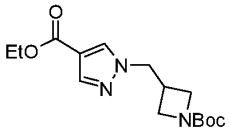


Аналогичным образом, применяя общую методику 7, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (278) (180 мг, 0,57 ммоль), 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодиазол (189 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (180 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали указанное в заголовке соединение (66 мг, 25%) после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (с, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,53 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,18-7,07 (м, 2H), 5,75 (с, OH), 4,60-4,54 (м, 2H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,67 (кв, J=14,0 Гц, 2H), 2,71-2,62 (м, 3H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,96 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,54-1,38 (м, 2H), 1,05-0,91 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 448,3 $[M+H]^+$.

Этил 1-({1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (279)

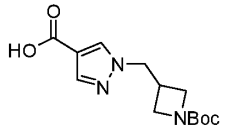


Этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (0,55 г, 3,92 ммоль), трет-бутил 3-(бромметил) азетидин-1-карбоксилат (0,982 г, 3,92 ммоль) и карбонат калия (1,08 г, 8 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,33 г) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,92 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 4,38-4,26 (м, 4H), 4,06 (т, J=9,0 Гц, 2H), 3,74 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 2H), 3,17-3,01 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,37 (т, 7= 7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 310,15 $[M+H]^+$.

1-({1-[(трет-Бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (280)

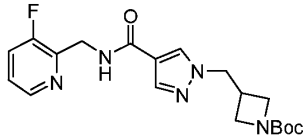


Аналогичным образом, применяя общую методику 5, LiOH (2,06 г, 86 ммоль) и этил 1-({1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (279) (1,33 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воде (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,02 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,31 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,36 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,94-3,81 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,07-2,89 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 304,05 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)метил] азетидин-1-карбоксилат (281)

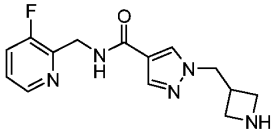


Аналогичным образом, применяя общую методику 6, 1-({1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (280) (500 мг, 1,78 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (389 мг, 1,96 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 6 ммоль) и HATU (740 мг, 2 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (624 мг, 89%) в виде бесцветного масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 50-100% EtOAc/гептан, затем 0-10% MeOH/EtOAc.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (дт, J=4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 4,71 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 2H), 4,27 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,97 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,66 (дт, J=7,6, 3,9 Гц, 2H), 3,02-2,98 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 390,1 $[M+H]^+$.

1-(Азетидин-3-илметил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (282)

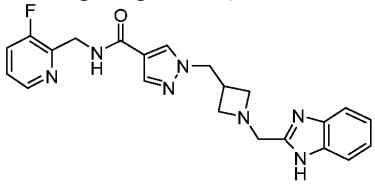


Аналогичным образом, применяя общую методику 2, трет-бутил 3-[(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1H-пиразол-1-ил)метил] азетидин-1-карбоксилат (281) (624 мг, 1,6 ммоль) и 12 М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали свободное основание указанного в заголовке соединения (248 мг, 54%) в виде белого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,44 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 4,81 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,42 (д, J=7,4 Гц, 2H), 3,82 (т, J=8,2 Гц, 2H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,28 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 290 $[M+H]^+$.

1-{[1-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)азетидин-3-ил]метил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 187)



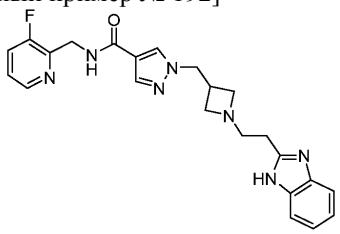
Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(азетидин-3-илметил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (281) (50 мг, 0,17 ммоль), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (37,9

мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,06 мл, 0,34 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (7 мг, 0,17 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (32 мг, 43%) в виде светло-желтого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,08 (с, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68 (ддд, J=10,1, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 4,57 (дд, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 4,35 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,38 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,12-3,05 (м, 2H), 2,89-2,79 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 420,1 $[M+H]^+$.

1-({1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид [иллюстративный пример № 192]



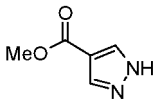
Аналогичным образом, применяя общую методику 8, 1-(азетидин-3-илметил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (281) (200 мг, 0,69 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (139,5 мг, 0,73 ммоль) и DBU (0,12 мл, 0,83 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (130 мг) в AcOH (3 мл). Очистка методом основной преп-ВЭЖХ с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (67 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,61 (ддд, J=9,8, 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,40 (дт, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 4,73 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,37 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,45 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H), 3,00 (д.кв., J=13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,94 (с, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 434,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 16:

метил 1H-пиразол-4-карбоксилат (282)

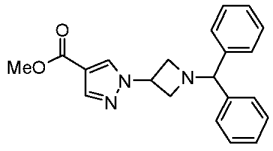


1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (20 г, 178,4 ммоль) и серную кислоту (39,65 мл) в MeOH (200 мл) нагревали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Добавляли водный раствор NaOH, доводя pH до ~6. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (18,5 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,10 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 126,85 $[M+H]^+$.

Метил 1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксилат (283)

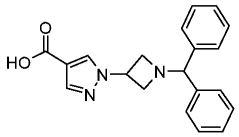


Суспензию метил 1H-пиразол-4-карбоксилат (282) (3,34 г, 26,48 ммоль), 1-(дифенилметил)азетидин-3-ил метансульфонат (10,93 г, 34,43 ммоль) и карбонат калия (10,98 г, 79 ммоль) в ДМФА (70 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5×100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией через слой силикагеля (~15 г) (элюирование смесью 10-20% EtOAc/гептан), элюент упаривали в вакууме, и указанное в заголовке соединение (4,03 г, 44%) получали в виде белого твердого вещества после осаждения из смеси EtOAc/гептан.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 4H), 7,36-7,17 (м, 6H), 4,98 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,75-3,69 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 348,10 $[M+H]^+$.

1-[1-(Дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (284)

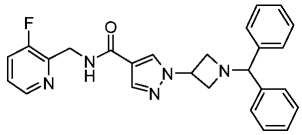


Аналогично общей методике 5, метил 1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксилат (283) (2,1 г, 6,04 ммоль) и LiOH (1,45 г, 60 ммоль) в смеси ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,95 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,15 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82-7,70 (м, 4H), 7,51-7,37 (м, 6H), 5,65-5,55 (м, 1H), 5,55-5,42 (м, 1H), 4,84-4,69 (м, 2H), 4,39-4,25 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 334,1 $[M+H]^+$.

1-[1-(Дифенилметил)азетидин-3-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (285)

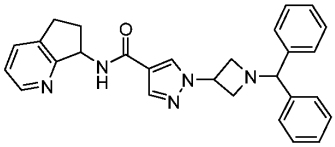


Аналогично общей методике 6, 1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (284) (1,18 г, 2,46 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,587 г, 2,95 ммоль), DIPEA (1,71 мл, 9,82 ммоль) и HATU (1,21 г, 3,19 ммоль) в ТГФ (50 мл) и ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,06 г, 82%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 60-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,59 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,39 (м, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 4H), 7,19 (т, J=7,3 Гц, 2H), 5,04 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 3H), 3,59 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 442,15 $[M+H]^+$.

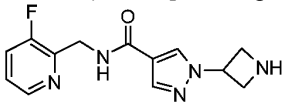
N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (286)



Аналогично общей методике 6 1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (284) (500 мг, 1,5 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин дигидрохлорид (404 мг, 1,95 ммоль), DIPEA (0,86 мл, 5 ммоль) и HATU (0,74 г, 2 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (949 мг) в виде белого остатка, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 450,15 $[M+H]^+$.

1-(Азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (287)

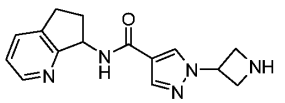


1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (285) (1,06 г, 2,01 ммоль) и Pd/C (10%) (0,20 г, 0,201 ммоль) суспендировали в EtOH (11 мл). Добавляли раствор TEA (0,849 мл, 6,04 ммоль) и муравьиной кислоты (0,228 мл, 6,04 ммоль) в EtOH (11 мл), и реакционную смесь перемешивали при кипячении 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, и полученный остаток промывали MeOH (10 мл). Фильтрат упаривали в вакууме, получая сырой продукт. Очистка на картридже SCX-2, промывка ДХМ и MeOH, и элюирование 7н. раствором аммиака/MeOH дали указанное в заголовке соединение (0,354 г, 56%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,40 (дд, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 5,18 (п, J=7,3 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2H), 3,84 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,73 (т, J=8,1 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 276,1 $[M+H]^+$.

1-(Азетидин-3-ил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид (288)



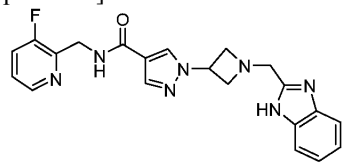
Сырой N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-

4-карбоксамид (286) (949 мг) и палладий (10 вес.% на угле, 0,12 г, 0,11 ммоль) суспендировали в EtOH (20 мл). TEA (454 мкл, 3 ммоль), добавляли муравьиную кислоту (125 мкл, 3 ммоль) в EtOH (20 мл), и полученную смесь нагревали при кипячении 1 час. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Полученный остаток промывали MeOH, и объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в минимальном количестве MeOH и очищали пропусканием через картридж SCX-2, промывая ДХМ и MeOH и элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH. Упаривание элюента дало указанное в заголовке соединение (342 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,40-8,34 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,48-5,40 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 2,98 (ддд, J=16,0, 8,9, 3,0 Гц, 1H), 2,86 (дт, J=16,0, 8,3 Гц, 2H), 2,47 (дд, J=6,5, 4,8 Гц, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 284,05 $[M+H]^+$.

1-[1-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)азетидин-3-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид [иллюстративный пример № 136]

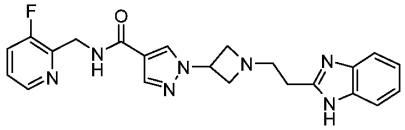


Аналогичным образом, применяя общую методику 3, 1-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (287) (196 мг, 0,71 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (125 мг, 0,85 ммоль) и $MgSO_4$ (100 мг) в MeOH (8 мл) при комнатной температуре в течение 3 дней, с последующим добавлением $NaBH_4$ (81 мг, 2,1 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (82 мг, 28%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,32 (с, 1H), 8,58 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,61-7,45 (м, 2H), 7,40 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 5,06 (м, 1H), 4,59 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 406,2 $[M+H]^+$.

1-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 167)



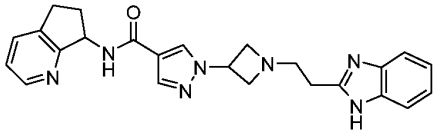
Аналогично общей методике 8, 1-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (287) (364 мг, 1,32 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D)

(254 мг, 1,32 ммоль) и DBU (0,197 мл, 1,32 ммоль) в MeCN (12 мл) дали сырой промежуточный продукт, который далее вводили в реакцию с AcOH (8 мл) и порошком железа (62 мг), получая указанное в заголовке соединение (104 мг, 43%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,56 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,49 (ушир.с, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 2H), 4,98 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 3,69 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,38 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,94 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J=7,0 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 420,3 $[M+H]^+$.

1-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 191)



Аналогично общей методике 8, 1-(азетидин-3-ил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-4-карбоксамид (288) (342 мг, 1,21 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (244 мг, 1,27 ммоль) и DBU (0,22 мл, 1,5 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (170 мг, 3 ммоль) в AcOH (4 мл), давая указанное в заголовке соединение (145 мг, 44%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

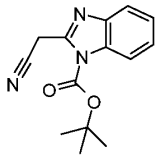
^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,52 (дд, J=5,4, 3,0 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 5,56 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,06 (м, 1H), 3,86 (тд, J=7,3, 1,6 Гц, 2H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 3H), 3,03-2,92 (м, 3H), 2,69 (м, 1H),

2,02 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 428,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 18:

трет-бутил 2-(цианометил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (296)



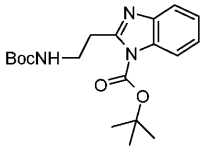
2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)ацетонитрил (1 г, 6,36 ммоль) и TEA (887 мкл, 6,36 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли BOC ангидрид (1,64 г, 7,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в хлороформе и промывали 1M водным раствором HC (50 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 10-30% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (923 мг, 56%) в виде оранжевого твердого вещества после растирания в смеси ДХМ/гептан.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,00-7,91 (м, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 1,77 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 158,35 $[M+H-Boc]^+$.

трет-Бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (297)

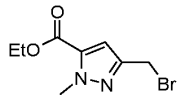


Суспензию трет-бутил 2-(цианометил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (296) (597 мг, 2,32 ммоль), TEA (258 мг, 2,55 ммоль), Boc_2O (557 мг, 2,55 ммоль) и Pd (10 вес.% на угле, 247 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и полученный остаток промывали MeOH и 7н. раствором аммиака в MeOH. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-60% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (748 мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,99-7,90 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 3,76 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 3,36 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,73 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 362,1 $[M+H]^+$.

Этил 3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (298)

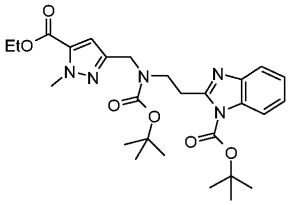


Этил 1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбоксилат (433 мг, 2,57 ммоль), NBS (0,623 г, 3,5 ммоль) и AIBN (40 мг) в ДХЭ (10 мл) нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-10% Et_2O/гептан дала указанное в заголовке соединение (419mg, 66%) в виде белого воскоподобного твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 6,90 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,36 (кв, J=7,1 Гц, 3H), 4,18 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 246,75 /248,75 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({[5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]метил})амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (299)



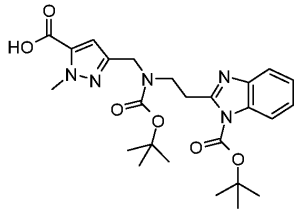
трет-Бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (298) (263 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждали в ледяной бане. Добавляли $NaBH_4$ (60% в минеральном масле, 60 мг, 1,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли этил 3-

(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (297) (90 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл), смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили прикапыванием воды, затем дополнительно разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-80% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (126 мг, 66%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,68-7,62 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,19 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,09-4,06 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,18 (дд, J=8,4, 6,8 Гц, 2H), 1,39 (с, 18H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 528,2 $[M+H]^+$.

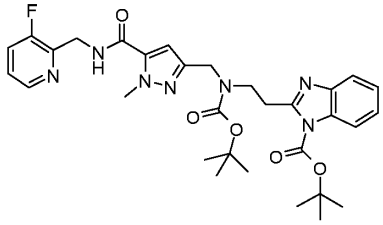
3-({[(трет-Бутокси)карбонил](2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}этил)амино}метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (300)



Аналогично общей методике 5, трет-бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({[5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]метил})амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (299) (126 мг, 0,24 ммоль) и LiOH (17 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) дали указанное в заголовке соединение (152 мг) в виде бледно-желтого масла.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 500,15 $[M+H]^+$.

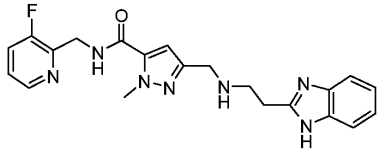
трет-Бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (301)



Аналогично общей методике 6, трет-бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]({[5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]метил})амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (300) (130 мг, 0,26 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (57 мг, 0,29 ммоль), DIPEA (150 мкл, 0,86 ммоль) и HATU (119 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (317 мг, 30% чистота) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 608,2 $[M+H]^+$.

3-({[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил)]амино}метил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 220)



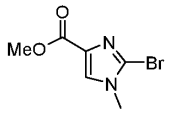
Аналогично общей методике 2, трет-бутил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил][(5-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]амино}этил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (301) (30%, 317 мг, 0,16 ммоль) и 12 М HC (0,63 мл) в MeOH (5 мл) при 60°C в течение 15 мин дали указанное в заголовке соединение (44 мг, 69%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,93 (м, 1H), 8,34 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,52 (дд, J=7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 1H), 7,21-7,11 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,57-4,49 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,05-2,96 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 408,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 19:

метил 2-бром-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (302)

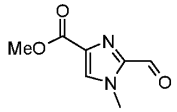


В перемешиваемый раствор метил 1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (5 г, 46,38 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NBS (8,25 г, 46,38 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 72 ч. Полученную смесь упаривали, и полученный сырой остаток растворяли в EtOAc (80 мл), промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл) и раствором NaOH с pH ~ 12 (50 мл). NaOH раствор экстрагировали смесью 1:4 ИПС: CHC_3 (5×10 мл), органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной хроматографии с градиентом 0-100% EtOAc/гептан дала очищенный продукт, который растворяли в pH~12 растворе NaOH (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (5,58 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,63 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 218,8, 220,75 $[M+H]^+$.

Метил 2-формил-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (303)

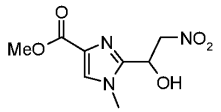


В продутый азотом и перемешиваемый раствор метил 2-бром-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (302) (200 мг, 0,91 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -40°C добавляли по каплям 2M раствор iPrMgCl в ТГФ (3,31 мл, 6,62 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям ДМФА (1,08 мл, 13,96 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, через 40 мин реакцию гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), получая густую белую эмульсию. Полученный продукт экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом 0-70% EtOAc/гептан дала указанное в заголовке соединение (128 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,74 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 168,9 $[M+H]^+$.

Метил 2-(1-гидрокси-2-нитроэтил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (304)

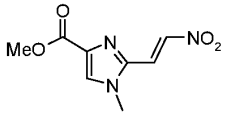


В перемешиваемый раствор метил 2-формил-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (303) (523 мг, 1,47 ммоль), MeOH (12 мл) и нитрометана (78,9 мкл, 1,47 ммоль) пока плям добавляли 1M раствор NaOH (12 мл), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении всего эксперимента. Через 1 ч раствор подкисляли с помощью 2M HC до ~pH 4 и упаривали, удаляя метанол. Водный слой экстрагировали смесью 1:4 ИПС/CHC_3 (4×10 мл), и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом 0-80% EtOAc/гептан, получая конечный продукт (165 мг, 36%) в виде не совсем белого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,94 (с, 1H), 6,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,13 (дд, J=13,3, 4,0 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=13,3, 9,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 229,9 $[M+H]^+$.

Метил 1-метил-2-[(E)-2-нитроэтенил]-1H-имидазол-4-карбоксилат (305)

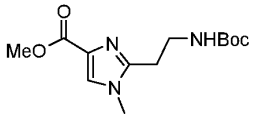


Перемешиваемый раствор метил 2-(1-гидрокси-2-нитроэтил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (304) (197 мг, 0,64 ммоль) и уксусного ангидрида (3,5 мл) нагревали до 45°C. Через 4 ч реакционную смесь упаривали, получая желтый остаток, который разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (4×5 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом 20-100% EtOAc/гептан, получая целевой продукт (97 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,19 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 211,9 $[M+H]^+$.

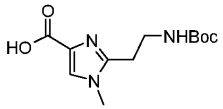
Метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (306)



В продутый азотом и перемешиваемый раствор метил 1-метил-2-[(E)-2-нитроэтенил]-1H-имидазол-4-карбоксилата (305) (110 мг, 0,44 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (386,5 мг, 1,77 ммоль) и EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (10%) (47,1 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували (×3) азотом, затем водородом. Через 48 ч реакционную смесь фильтровали в вакууме через стеклянный фильтр, применяя метанол (20 мл) для промывки осадка на фильтре, и фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-8% MeOH/ДХМ), получая очищенный продукт (75 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 284 $[M+H]^+$.

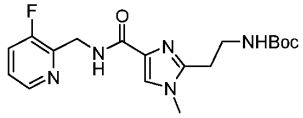
2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}этил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота (307)



Аналогично общей методике 5, метил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (306) (0,5 г, 0,79 ммоль) и LiOH (0,19 г, 7,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) дали сырой продукт в виде желтого твердого вещества (0,703 г, колич.).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 270,05 $[M+H]^+$.

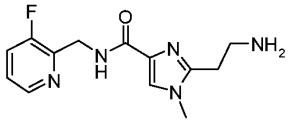
трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамат (308)



Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-1-метил- 1H-имидазол-4-карбоновая кислота (307) (0,703 г, 0,79 ммоль), HATU (0,604 г, 1,59 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,316 г, 1,58 ммоль) и DIPEA (0,968 мл, 5,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) и ДМФА (5 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч дали указанное в заголовке соединение (0,092 г, 30%) в виде желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-9% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 378,15 $[M+H]^+$.

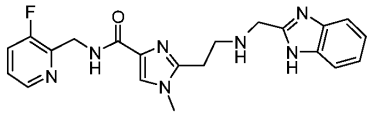
2-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид (309)



Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамат (308) (94 мг, 0,25 ммоль) и 12M HC (0,415 мл, 4,98 ммоль) в MeOH (4 мл) при 40°C в течение 2 ч дали продукт (9 мг, 13%) в виде коричневого твердого вещества после колоночной флэш-хроматографии с 7M NH_3/MeOH (×3).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 278,05 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 210)



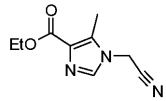
Аналогично общей методике 3, 2-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид (309) (9 мг, 0,032 ммоль), безводный $MgSO_4$ (150 мг), 1H-бензимидазол-2-карбальдегид (6,2 мг, 0,042 ммоль) и DIPEA (11,3 мкл, 0,065 ммоль) в MeOH (2 мл) в течение 72 ч, после добавления $NaBH_4$ (1,8 мг, 0,049 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (4,1 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с градиентом 0-50% MeOH/ДХМ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,18 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,97 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,81 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 408,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 20:

этил 1-(цианометил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (310)

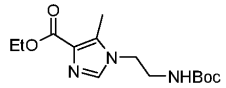


В продутый азотом перемешиваемый раствор NaH (60% в масле) (0,856 г, 21,41 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор этил 4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3 г, 19,46 ммоль) в ДМФА (25 мл). Через 10 мин бромацетонитрил (1,63 мл, 23,35 ммоль) добавляли по каплям в образовавшийся раствор, получая красную смесь. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 16 ч реакционную смесь упаривали, и полученный остаток разбавляли добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (40 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (6×20 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с градиентом 0-6% MeOH/ДХМ дали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 35%) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,76 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,22 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 194 $[M+H]^+$.

Этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-4-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (311)

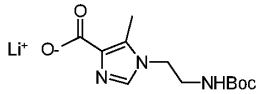


В продутый азотом перемешиваемый раствор этил 1-(цианометил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (310) (0,72 г, 3,73 ммоль), EtOH (20 мл), TEA (0,675 мл, 4,85 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (1,06 г, 4,85 ммоль) при комнатной температуре добавляли Pd/C (10%) (0,397 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь продували азотом (×3), и затем водородом. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр, и осадок на фильтре промывали 7M NH_3/MeOH (40 мл). Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который далее очищали методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-10% MeOH/ДХМ, получая целевой продукт (1,07 г, 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,53 (с, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 4,19 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,97 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,19 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,37-1,32 (м, 9H), 1,28-1,23 (м, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 298,1 $[M+H]^+$.

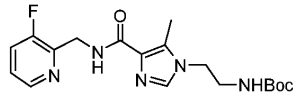
Лития 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (312)



В перемешиваемый раствор этил 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (311) (1,07 г, 3,12 ммоль), ТГФ (35 мл) и воды (10 мл) добавляли LiOH (0,224 г, 9,36 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 24 ч реакционную смесь упаривали, получая литиевую соль продукта (0,670 г) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 270,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]карбамат (313)

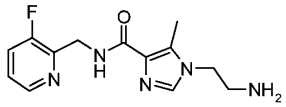


Аналогично общей методике 6, к лития 1-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилату (312) (0,670 г, 2,488 ммоль), ТГФ (30 мл), ДМФА (10 мл) и DIPEA (1,733 мл, 9,952 ммоль) при комнатной температуре добавляли HATU (1,419 г, 3,732 ммоль) и (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (0,743 г, 3,732 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь упаривали, и полученный остаток растворяли в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (100 мл), который экстрагировали этилацетатом (6×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который далее очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получая оранжевое масло, далее очищали с помощью колоночной хроматографии на kp-NH силикагеле с градиентом 0-100% EtOAc в гептане, получая конечный продукт (0,320 г, 31%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц,) 5 [м.д.] = 8,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,22 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 6,98 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,96 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,19 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,39-1,20 (м, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 378,05 $[M+H]^+$.

1-(2-Аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (314)



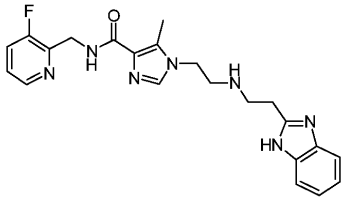
2HCl

Аналогично общей методике 2, в перемешивали раствор трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-5-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]карбамата (313) (0,320 г, 0,776 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли конц. HC (1,293 мл, 15,52 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 2 ч реакционную смесь упаривали, получая целевой продукт (0,294 г, колич.) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,03 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,58 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 277,95 $[M+H]^+$.

1-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 219)



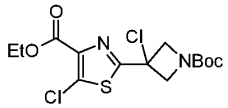
Аналогично общей методике 8, 1-(2-аминоэтил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (314) (0,294 г, 0,77 ммоль), DBU (0,347 мл, 2,33 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,332 г, 1,73 ммоль) в MeCN (20 мл), после колоночной хроматографии на силикагеле (0-3% MeOH в ДХМ) и дальнейшей реакции с AcOH (2 мл) и порошком железа (0,041 г), дали указанное в заголовке соединение (0,030 г, 30%) в виде не совсем белого твердого вещества, после очистки методом основной преп-ВЭЖХ, с последующей колоночной флэш-хроматографией (kp-NH, элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,09 (ушир.с, 1H), 8,39 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,22 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,53-7,35 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 2H), 4,60 (д, J=4,3 Гц, 2H), 3,97 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,84 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 422,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 21:

этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-хлоразетидин-3-ил}-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат (321)



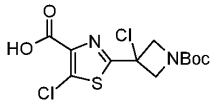
Этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат (161) (1,15 г, 3,68 ммоль) и гексахлорэтан (0,83 г, 3 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям 2M NaHMDS (1,75 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин. Добавляли еще 2M NaHMDS (0,6 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение еще 30 мин.

Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, нагревали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×80 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. В сыром продукте были идентифицированы два основных компонента. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 2-15% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (456 мг, 32%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,72 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,37 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,32 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 402,9 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]-3-хлоразетидин-3-ил}-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (322)

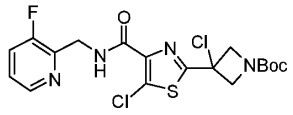


Аналогично общей методике 5, этил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-хлоразетидин-3-ил}-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат (321) (450 мг, 1,18 ммоль) и LiOH (0,08 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) дыли сырое указанное в заголовке соединение (461 мг) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,76 (дд, J=9,6, 1,0 Гц, 2H), 4,45 (дд, J=9,6, 1,0 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 378,85 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил 3-хлор-3-(5-хлор-4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (323)

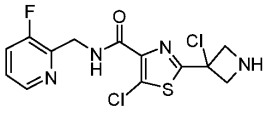


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-3-хлоразетидин-3-ил}-5-хлор-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (322) (460 мг, 1,3 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (311 мг, 1,56 ммоль), DIPEA (0,75 мл, 4 ммоль) и HATU (0,59 г, 2 ммоль) в ДХМ (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (479 мг, 80%) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 10-50% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (дт, J=4,7, 1,1 Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,70 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 460,95 $[M+H]^+$.

5-Хлор-2-(3-хлоразетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (324)

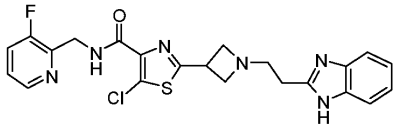


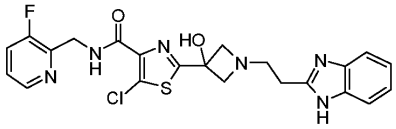
Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-хлор-3-(5-хлор-4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (323) (479 мг, 1,04 ммоль) и 12M HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (375 мг, колич.) в виде белого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, далее элюирование 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,05-8,96 (м, 1H), 8,40 (дт, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 4,66 (дд, J=5,8, 1,6 Гц, 2H), 4,41 (д, J=10,5 Гц, 2H), 4,07 (д, J=10,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 360,8 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 209) и 2-{1-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-3-гидроксиазетидин-3-ил}-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 211)





Аналогично общей методике 8, 5-хлор-2-(3-хлоразетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (324) (375 мг, 1,04 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (219 мг, 1,14 ммоль) и DBU (0,17 мл, 1,14 ммоль) в MeCN (20 мл) дали сырую смесь, которая реагировала с порошком железа (0,2 г) в AcOH (5 мл). Очистка методом основной преп-ВЭЖХ с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ) дали указанное в заголовке соединение (иллюстративный пример № 209) (60 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,77 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,56-7,37 (м, 3H), 7,12 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 2H), 4,66-4,60 (м, 2H), 3,89 (ддд, J=13,1, 7,4, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H).

Один CH_2 сигнал перекрывался с сигналами воды.

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 471,1 $[M+H]^+$.

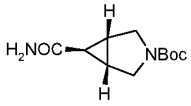
Побочный продукт также выделяли методом основной преп-ВЭЖХ, получая 2-{1-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-3-гидроксиазетидин-3-ил}-5-хлор-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 211) (2 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,86 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (дт, J= 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,70 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 487,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 22:

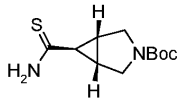
трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамоил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат(325)



Аналогично общей методике 12, (1R,5S,6S)-3-[(трет-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоновая кислота (1 г, 4,4 ммоль), TEA (1,04 мл, 0,01 моль), изобутил хлорформиат (0,86 мл, 0,01 моль) и 28%-ный водный NH_3 (1,33 мл, 0,07 моль) в ТГФ (15 мл) дали сырой указанный в заголовке продукт (1,20 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Это вещество напрямую использовали в следующей стадии.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 249,05 $[M+Na]^+$.

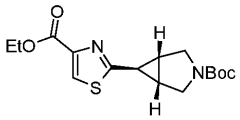
трет-Бутил (1R,5S,6S)-6-карбамотиоил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (326)



Аналогично общей методике 11, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамоил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (325) (1,2 г, 5,3 ммоль) и реагент Лоуссона (1,18 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (40 мл) дали указанное в заголовке соединение (939 мг, 73%) в виде белой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 0-10% EtOAc/гептан.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 242,95 $[M+H]^+$.

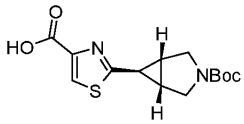
трет-Бутил (1R,5S,6R)-6-[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (327)



Аналогично общей методике 1, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамотиоил-3-азабицикло [3,1,0] гексан-3-карбоксилат (326) (939 мг, 3,87 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (0,53 мл, 4 ммоль) и $CaCO_3$ (0,21 г, 2 ммоль) в EtOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (546 мг, 42%) в виде бесцветного остатка после очистки методом колоночной флэш-хроматографин при изократическом элюировании смесью 30% EtOAc/гептан, затем вторая колоночная флэш-хроматография при элюировании в градиенте 0-40% EtOAc/гептан.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 339,1 $[M+H]^+$.

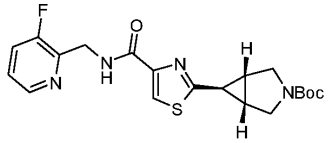
2-[(1R,5S,6R)-3-[(трет-Бутокси)карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (328)



Аналогично общей методике 5, трет-бутил (1R,5S,6R)-6-[4-(этоксикарбонил)-l,3-тиазол-2-ил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (327) (546 мг, 1,61 ммоль) и LiOH (0,12 г, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) дали сырое указанное в заголовке соединение (500 мг, 1,61 ммоль) в виде бледно-желтого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 311,1 $[M+H]^+$.

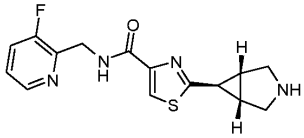
трет-Бутил (1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (329)



Аналогично общей методике 6, 2-[(1R,5S,6R)-3-[(трет-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (328) (500 мг, 1,61 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (352,7 мг, 1,77 ммоль), DIPEA (0,93 мл, 5,31 ммоль) и HATU (0,74 г, 1,93 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали указанное в заголовке соединение (650 мг, 96%) в виде бесцветной пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 20-100% EtOAc/гептан.

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 419,1 $[M+H]^+$.

2-[(1R,5S,6S)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (330)



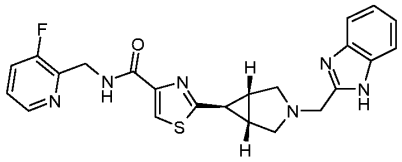
Аналогично общей методике 4, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (329) (624 мг, 1,49

ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (475 мг, 83%) после очистки на SCX-2 картридже, с промывкой ДХМ и MeOH, затем элюируя 7н. раствором аммиака в MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 4,67-4,63 (м, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,78 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,38 (т, J=3,3 Гц, 1H), 2,03-2,00 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 319,05 $[M+H]^+$.

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (331)

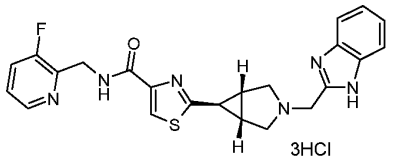


Аналогично общей методике 3, 2-[(1R,5S,6S)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (330) (200 мг, 0,63 ммоль), 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (110,17 мг, 0,75 ммоль), DIPEA (0,33 мл, 2 ммоль) и $MgSO_4$ (300 мг) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч, с последующим добавлением $NaBH_4$ (48 мг, 1,3 ммоль), дали указанное в заголовке соединение (62 мг, 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества после растирания полученного остатка в 1:1 смеси ДМСО/MeCN, с последующей промывкой MeOH.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,63 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 4,66 (д, J=4,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,15 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,96 (т, J=2,8 Гц, 1H), 2,66-2,60 (м, 2H), 2,14-2,10 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 449,1 $[M+H]^+$.

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 213)

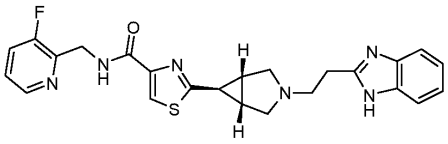


2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-3-азабицикло [3,1,0] гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (331) (20 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в MeOH (3 мл) и добавляли 12М HC (0,5 мл), что приводило к растворению. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (25 мг, колич.) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,58-8,55 (м, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86-7,78 (м, 3H), 7,66-7,61 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 2H), 3,11 (т, J=3,1 Гц, 1H), 2,43 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 449,1 $[M+H]^+$.

2-[(1R,5S,6S)-3-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 218)

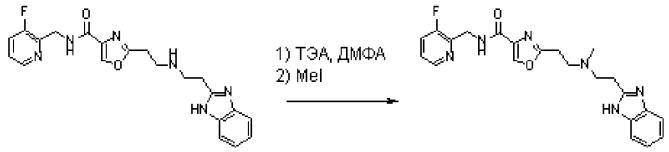


Аналогично общей методике 8, 2-[(1R,5S,6S)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (330) (264 мг, 0,83 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (175 мг, 0,91 ммоль) и DBU (0,14 мл, 0,91 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (180 мг, 3,2 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (4 мг, 1%) в виде бесцветного остатка после последовательной очистки методом флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), основной преп-ВЭЖХ и колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ).

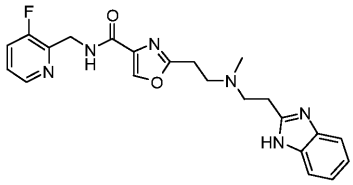
^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,61 (ддд, J=9,7, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 4,77 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,58 (м, 2H), 2,15 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 463,1 $[M+H]^+$.

Общая схема 23



2-(2-{[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил](метил)амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 223)



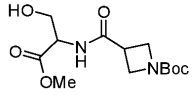
2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 127) (59 мг, 0,14 ммоль), TEA (60 мкл, 0,43 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли MeI (8,9 мкл, 0,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь снова обрабатывали MeI (62,9 мкл, 0,79 ммоль) и TEA (80 мкл, 0,58 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученную смесь интенсивно упаривали в вакууме, получая желтое масло (200 мг), которое очищали методом основной преп-ВЭЖХ, затем kp-NH колоночной хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) и колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ), получая указанное в заголовке соединение (13 мг, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34-8,29 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,44 (ушир.с, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 4,69 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 423,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 25:

трет-бутил 3-[(3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат (339)

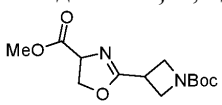


Перемешиваемый раствор метил серината гидрохлорида (1:1) (2,3 г, 14,78 ммоль) и TEA (2,27 мл, 16,26 ммоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли 1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоновую кислоту (2,97 г, 14,78 ммоль), затем порциями DCC (3,36 г, 16,26 ммоль), после чего реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 24 ч реакционную смесь упаривали и растворяли в EtOAc (~250 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 45 мин. Осадок затем отфильтровывали, и фильтрат упаривали, получая сырой продукт в виде белого твердого вещества. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии при элюировании в градиенте 100% TBME и затем ДХМ/MeOH дала указанное в заголовке соединение (4,5 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,75 (д, 1H), 4,66 (дт, 1H), 4,14-4,02 (м, 4H), 3,99 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,29 (ддд, 1H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 246,95 $[M-{}^tBu]^+$.

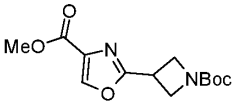
Метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (340)



Аналогично общей методике 14, трет-бутил 3-[(3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат (339) (4,5 г, 13,4 ммоль) и DAST (2,3 мл, 17,42 ммоль) в ДХМ (120 мл) дали указанное в заголовке соединение (3,3 г, 78%) в виде бледно-желтого масла. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,78 (м, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,12 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,48-3,36 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341)

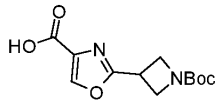


Аналогично общей методике 15, метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (340) (3,3 г, 10,45 ммоль), DBU (2,21 мл, 14,77 ммоль) и бром(трихлор)метан (2,57 мл, 26,12 ммоль) в ДХМ (25 мл) дали указанное в заголовке соединение (2,3 г, 70%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-10% MeOH в ДХМ.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,21 (с, 1H), 4,30-4,24 (м, 4H), 3,96-3,89 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 305,00 $[M+Na]^+$.

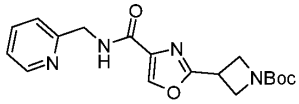
2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (342)



Аналогично общей методике 5, метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341) (2,3 г, 7,33 ммоль) и LiOH (0,26 г, 0,01 моль) в ТГФ (35 мл) и воде (8,5 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали указанное в заголовке соединение (2,0 г, 86%) в виде бледно-желтого масла. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 290,95 $[M+Na]^+$.

2-{1-[(трет-Бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (343)

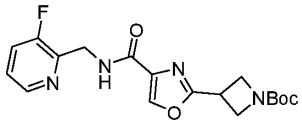


Аналогично общей методике 6, трет-бутил 3-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}азетидин-1-карбоксилат (342) (1 г, 3,17 ммоль), пиридин-2-илметанамин (0,343 г, 3,17 ммоль), TEA (0,42 мл, 3,17 ммоль) и HATU (1,81 г, 4,75 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в течение 48 ч дали указанное в заголовке соединение (1,07 г, 32%) в виде коричневого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 40-80% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55-8,51 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,61 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,5Hz, 2H), 4,22 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,16 (дд, J=8,6, 6,2 Гц, 2H), 3,86-3,78 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 359,10 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (344)

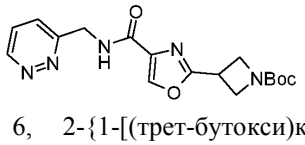


Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (342) (1,0 г, 3,48 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (0,83 г, 4,17 ммоль), DIPEA (2,42 мл, 13,91 ммоль) и HATU (1,59 г, 4,17 ммоль) в ТГФ (50 мл) и ДМФА (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (1,56 г, 90%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,68-8,54 (м, 2H), 8,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 4,66-4,57 (м, 2H), 4,31-4,15 (м, 2H), 4,11-3,95 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 377,15 $[M+H]^+$.

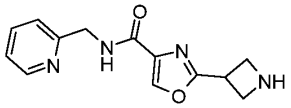
трет-Бутил 3-{4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}азетидин-1-карбоксилат (345)



Аналогично общей методике 6, 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (342) (0,8 г, 2,98 ммоль), 1-(пиридазин-3-ил)метанамин (0,42 г, 3,28 ммоль, 85% чистота), DIPEA (779 мкл, 4,47 ммоль) и HATU (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,90 г, 84%) в виде коричневого остатка после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 360,00 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (346)

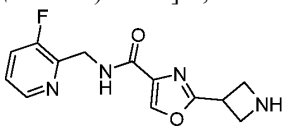


Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-{4-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-

ил}азетидин-1-карбоксилат (343) (1,07 г, 2,99 ммоль) и 12М HC (2 мл) в MeOH (20 мл) при 50°C в течение 30 мин дали указанное в заголовке соединение (0,457 г, 59%) в виде желтого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже (10 г), при промывке ДХМ и MeOH, и затем элюирование 7н. NH_3/MeOH. Затем основный элюент упаривали, получая указанное в заголовке соединение в форме свободного основания.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 259,00 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (347)

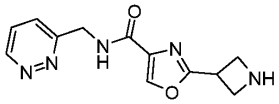


2HCl

Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-оксазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (344) (1,56 г, 3,12 ммоль) и конц. HC (5,2 мл, 62,51 ммоль) в MeOH (25 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (1,31 г, колич.) в виде не совсем белого твердого вещества. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 277,05 $[M+H]^+$.

2-(Азетидин-3-ил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (348)



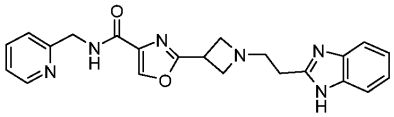
Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-{4-[(пиридазин-3-илметил)карбамоил]-1,3-оксазол-2-ил}азетидин-1-карбоксилат (345) (900 мг, 2,5 ммоль) и ТФУК (10 мл, 130,6

ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в течение 40 мин дали указанное в заголовке соединение (447 мг, 69%) в виде бежевого твердого вещества после очистки на SCX-2 картридже (10 г), с промывкой ДХМ и MeOH и затем элюированием 7н. NH_3/MeOH. Затем основный элюент упаривали, получая указанное в заголовке соединение в форме свободного основания.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,14 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,95 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,5, 4,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,89-3,70 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 260,00 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 207)

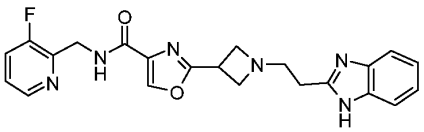


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (346) (457 мг, 1,769 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (408 мг, 2,123 ммоль) и DBU (0,32 мл, 2,123 ммоль) в MeCN (20 мл) дали сырой промежуточный продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ). Полученный интермедиат далее реагировал с порошком железа (134 мг) в AcOH (3 мл), давая указанное в заголовке соединение (26 мг, 8%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,88 (п, J=7,3 Гц, 1H), 3,75 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,54 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,05-2,99 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод г): [m/z]: 403,2 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 208)



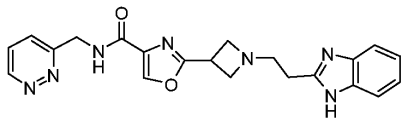
Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (347) (0,657 г, 1,571 ммоль), DBU (0,703 мл, 4,713 ммоль) и N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,332 г, 1,728 ммоль) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч дали сырой промежуточный продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-3% MeOH/ДХМ), получая желтое масло (0,778 г). Оно далее реагировало с порошком железа (0,191 г) в AcOH (4 мл) при 80°C в течение 2 ч, давая указанное в заго-

ловке соединение (0,072 г, 15%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-3% MeOH/ДХМ), с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,50 (ушир.с, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 4,75 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,88 (п, J= 7,3 Гц, 1H), 3,75 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,53 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 421,1 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 244)

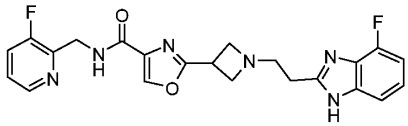


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (348) (440 мг, 1,7 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (326 мг, 1,7 ммоль) и DBU (279 мкл, 1,87 ммоль) в MeCN (20 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (302 мг, 5,41 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (82 мг, 15%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,12 (дд, J=4,5, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,07-3,01 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 404,2 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 239)

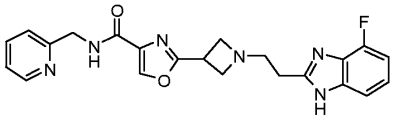


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид; бис(трифторуксусная кислота) (347) (700 мг, 1,39 ммоль), DBU (1,04 мл, 6,94 ммоль) и N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (292 мг, 1,39 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (173 мг, 3,1 ммоль) в AcOH (5 мл), давая указанное в заголовке соединение (98 мг, 29%) в виде бледно-розового твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-8% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (дт, J=4,6, 1,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,62 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=8,6, 4,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=10,8, 8,0 Гц, 1H), 4,77 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,78 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,57 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 3,02-2,97 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 439,2 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 258)

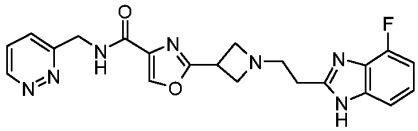


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (346) (0,88 г, 3,21 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (0,80 г, 3,53 ммоль) и DBU (580 мкл, 3,86 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (0,57 г, 10,24 ммоль) в AcOH (16 мл), давая указанное в заголовке соединение (0,59 г, 55%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-15% MeOH/ДХМ) с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51-8,48 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,16 (тд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=10,8, 8,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,75 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,54 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,05-3,00 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 421,3 $[M+H]^+$.

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]азетидин-3-ил}-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 261)

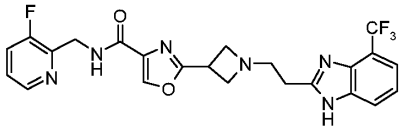


Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-(пиридазин-3-илметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (348) (417 мг, 1,61 ммоль), N-(3-фтор-2-нитрофенил)проп-2-енамид (G) (372 мг, 1,77 ммоль) и DBU (264 мкл, 1,77 ммоль) в MeCN (50 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (261 мг, 4,67 ммоль) в AcOH (10 мл), давая указанное в заголовке соединение (268 мг, 54%) в виде белого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,12 (дд, J=4,5, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,89 (п, J=7,3 Гц, 1H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 3,02-2,96 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$.

N-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-2-(1-{2-[7-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]этил}азетидин-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 273)



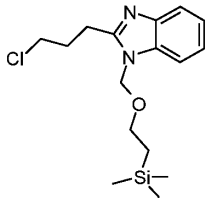
Аналогично общей методике 8, 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (347) (393 мг, 1,42 ммоль), N-[2-нитро-6-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид (K8) (474 мг, 1,42 ммоль, 78% чистота) и DBU (0,23 мл, 1,56 ммоль) в MeCN (18 мл) дали сырой промежуточный продукт, который реагировал с порошком железа (280 мг, 5,01 ммоль) в AcOH (8 мл), давая указанное в заголовке соединение (197 мг, 32%) в виде светло-коричневой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 2H), 3,81 (п, J=7,4 Гц, 1H), 3,63 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,35 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 4H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 489,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 26:

2-(3-хлорпропил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол (349)

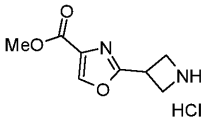


[2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (553 мкл, 3,12 ммоль) добавляли в раствор 2-(3-хлорпропил)-1H-1,3-бензодиазола гидрохлорида (555 мг, 2,4 ммоль) и DIPEA (962 мкл, 5,52 ммоль) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% EtOAc/гептан) дала указанное в заголовке соединение (571 мг, 73%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,85-7,75 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 3,78 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,60 (дд, J=8,6, 7,7 Гц, 2H), 3,21 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,59-2,44 (м, 2H), 0,96 (дд, J=8,6, 7,7 Гц, 2H), 0,00 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 325,50 $[M+H]^+$.

Метил 2-(азетидин-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат гидрохлорид (350)

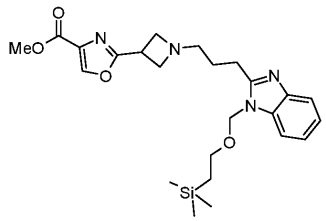


Аналогично общей методике 4, метил 2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341) (634 мг, 2,25 ммоль) и 12M HC (0,89 мл) в MeOH (20 мл) при 60°C дали указанное в заголовке соединение (201 мг, 41%) в виде белого твердого вещества после растирания в смеси ДХМ/Et_2O.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,91 (с, 1H), 4,36-4,15 (м, 5H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 183,20 $[M+H]^+$.

Метил 2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (351)

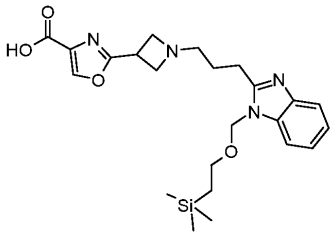


Суспензию метил 2-(азетидин-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилата гидрохлорида (350) (300 мг, 1,37 ммоль), 2-(3-хлорпропил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазола (349) (758 мг, 2,33 ммоль), DIPEA (837 мкл, 4,8 ммоль) и KI (228 мг, 1,37 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 40-100%

EtOAc/гептан, затем 2-40% MeOH/EtOAc) дала указанное в заголовке соединение (329 мг, 46%, 91% чистота) в виде желтого остатка.

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 471,15 $[M+H]^+$.

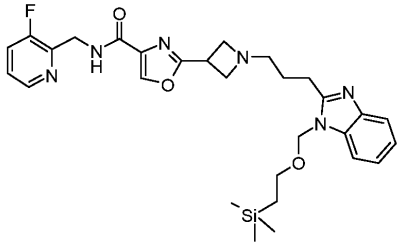
2-{1-[3-(1-{[2-(Триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (352)



Аналогично общей методике 5, 2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (351) (329 мг, 0,7 ммоль) и LiOH (50 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (363 мг, 91%, 80% чистота) в виде желтого остатка. Соединение использовали в следующей стадии без очистки.

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 457,10 $[M+H]^+$.

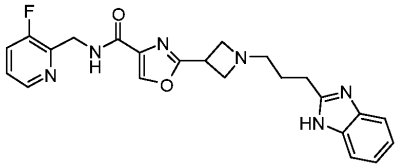
N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксамид (353)



Аналогично общей методике 6, 2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота (352) (363 мг, 0,64 ммоль, 80% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (A2) (152 мг, 0,76 ммоль), DIPEA (388 мкл, 2,23 ммоль) и HATU (290 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали указанное в заголовке соединение (302 мг, 84%) в виде бледно-желтого остатка после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ).

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 565,15 $[M+H]^+$.

2-{1-[3-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 233)



ТФУК (4 мл, 52,23 ммоль) добавляли в раствор N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]азетидин-3-ил}-1,3-оксазол-4-карбоксамида (353) (300 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, полученный остаток растворяли в воде, подщелачивая добавлением 2M водного раствора NaOH. Полученную смесь затем экстрагиро-

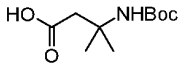
вали смесью 4:1 CHC_3/ИПС (4×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в минимальном объеме MeOH и загружали на SCX-2 картридж (10 г). Картридж промывали ДХМ, затем MeOH, и элюировали 7н. NH_3/MeOH. Основный элюент упаривали в вакууме. Очистка полученного остатка методом основной преп-ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение (75 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J=4,6, 1,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,61 (ддд, J=9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,41 (дт, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 4,77 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,75 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,53 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,94 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,66-2,60 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 435,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 28:

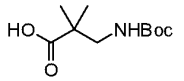
3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-3-метилбутановая кислота (360)



1M KOH (15,19 мл) добавляли в смесь 3-амино-3-метилбутановой кислоты (1,78 г, 15,19 ммоль) и Boc_2O (3,48 г, 15,95 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Растворитель упаривали и разбавляли водой (60 мл). Добавляли 1M LiOH до pH 13. Водную фазу экстрагировали Et_2O (3×30 мл), затем значение pH доводили до 3 с помощью 2M HC и экстрагировали этилацетатом (4×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (2,13 г, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества. Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,07 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,40 (с, 6H).

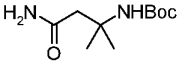
3-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}-2,2-диметилпропановая кислота (361)



1M KOH (52,08 мл, 52,08 ммоль) добавляли в смесь 3-амино-2,2-диметилпропановой кислоты гидрохлорида (4 г, 26,04 ммоль) и Boc_2O (5,97 г, 27,34 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель упаривали и разбавляли водой (50 мл). Добавляли 1M LiOH до pH 13. Водную фазу экстрагировали Et_2O (3×50 мл), затем значение pH доводили до 3 с помощью 2M HC и экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (5,38 г, 95%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,01 (с, 1H), 3,29-3,18 (м, 2H), 1,45 (д, 9H), 1,23 (с, 6H).

трет-Бутил N-(1-карбамоил-2-метилпропан-2-ил)карбамат (362)

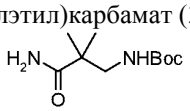


TEA (2,82 мл, 20,27 ммоль) добавляли в ледяной (0°C) раствор 3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-3-метилбутановой кислоты (360) (2,59 г, 11,92 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли 2-метилпропил карбохлоридат (2,78 мл, 17,88 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли 35%-ный водный раствор NH_3 (3,09 мл, 66,76 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая бледно-желтое масло (4,11 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH-ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (1,7 г, 55%, 84% чистота) в виде прозрачного масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,85 (ушир.с, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,89 (ушир.с, 1H), 2,64 (с, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,39 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 238,95 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-(2-карбамоил-2,2-диметилэтил)карбамат (363)



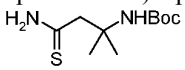
TEA (5,73 мл, 41,08 ммоль) добавляли в ледяной (0°C) раствор 3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2,2-диметилпропановой кислоты (361) (5,25 г, 24,16 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем по каплям добавляли 2-метилпропил карбохлоридат (4,7 мл, 36,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли по каплям 35%-ный раствор NH_3 (7,48 мл, 135,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл), и водный слой экстрагировали

ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая не совсем белое полутвердое вещество (6,61 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (3,7 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,95 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,25 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 239,10 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил N-(1-карбамотиоил-2-метилпропан-2-ил)карбамат (364)

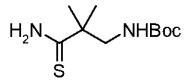


Аналогично общей методике 11, реагент Лоуссона (1,65 г, 4,08 ммоль) и трет-бутил N-(1-карбамоил-2-метилпропан-2-ил)карбамат (362) (1,7 г, 6,6 ммоль, 84% чистота) в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре в течение 19 ч дали указанное в заголовке соединение (0,914 г, 60%) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% EtOAc/гептан), которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 2,91 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,38 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 232,95 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-(2-карбамотиоил-2,2-диметилэтил)карбамат (365)

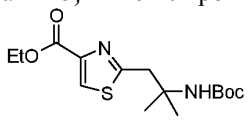


Аналогично общей методике 11, реагент Лоуссона (3,29 г, 8,14 ммоль) и трет-бутил N-(2-карбамоил-2,2-диметилэтил)карбамат (363) (3,2 г, 14,8 ммоль) в ДХМ (65 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч дали указанное в заголовке соединение (1,67 г, 49%) в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-50% EtOAc-Гептан).

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 3,35 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,25 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 254,95 $[M+Na]^+$.

Этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (366)

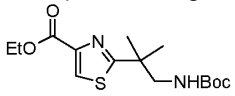


Аналогично общей методике 1, трет-бутил N-(1-карбамотиоил-2-метилпропан-2-ил)карбамат (364) (0,91 г, 3,93 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (0,64 мл, 4,33 ммоль) и $CaCO_3$ (0,22 г, 2,16 ммоль) в EtOH (10 мл) дали указанное в заголовке соединение (0,285 г, 19%) в виде оранжевого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (с, 1H), 4,29 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,30 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 329,00 $[M+H]^+$.

Этил 2-(1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (367)

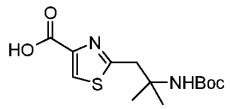


Аналогично общей методике 1, трет-бутил N-(2-карбамотиоил-2,2-диметилэтил)карбамат (365) (1,67 г, 7,9 ммоль), этил 3-бром-2-оксопропаноат (1,2 мл, 7,9 ммоль) и $CaCO_3$ (0,4 г, 3,95 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. В реакционную смесь затем добавляли $MgSO_4$ (0,8 г) и $CaCO_3$ (0,4 г, 3,95 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель упаривали, получая остаток, который растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (7 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая коричневое масло (2,61 г). Полученное масло растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли TEA (2,9 мл, 20,58 ммоль), затем по каплям добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (3,74 г, 17,15 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением ДХМ (10 мл), органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая коричневое масло (4,82 г). Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование смесью 0-50% EtOAc-гептан) дала указанное в заголовке соединение (1,4 г, 36%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 5,19 (ушир.с, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (ушир.с, 2H), 1,44 (с, 6H), 1,42 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 329,00 $[M+H]^+$.

2-(2-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (368)

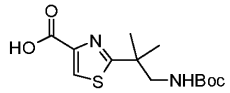


Аналогично общей методике 5, этил 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (366) (0,285 г, 0,867 ммоль, 85% чистота) и LiOH (88 мг, 3,67 ммоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч дали указанное в заголовке соединение (0,215 г, 66%, 68% чистота) в виде темно-желтого масла. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (с, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 301,00 $[M+H]^+$.

2-(1-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (369)

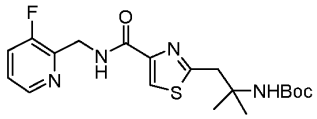


Аналогично общей методике 5, этил 2-(1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (367) (1,4 г, 4,12 ммоль) и LiOH (0,49 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч дали указанное в заголовке соединение (1,5 г, 98%, 83% чистота) в виде желтого масла, которое затвердело при стоянии. Далее использовали без очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (с, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 3,18 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,32 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 301,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[1-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ил]карбамат (370)

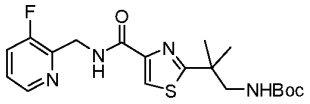


Аналогично общей методике 6, 2-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (368) (0,28 г, 0,63 ммоль, 68% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,20 г, 1,01 ммоль), HATU (0,4 г, 1,04 ммоль) и DIPEA (0,4 мл, 2,29 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, получая указанное в заголовке соединение (0,33 г, 84%, 72% чистота) в виде темно-желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан). Далее использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,78-7,63 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,67 (дд, J=5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,23 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 409,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-метилпропил]карбамат (371)

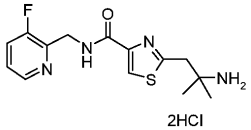


Аналогично общей методике 6, 2-(1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-метилпропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (369) (0,64 г, 1,73 ммоль, 83% чистота), (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (А2) (0,41 г, 2,08 ммоль), HATU (0,79 г, 2,08 ммоль) и DIPEA (0,99 мл, 5,71 ммоль) в ДХМ (8 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч дали указанное в заголовке соединение (1,78 г, 90% чистота) после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-100% EtOAc/гептан) в виде желтого масла, которое затвердело при стоянии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,47-7,34 (м, 1H), 6,97 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=5,8, 1,5 Гц, 2H), 3,25 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,34 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС (метод А): [m/z]: 409,45 $[M+H]^+$.

2-(2-Амино-2-метилпропил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (372)



2HCl

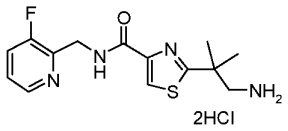
Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[1-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-

тиазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ил]карбамат (370) (0,33 г, 0,58 ммоль, 72% чистота) и 12М HC (0,73 мл, 8,78 ммоль) в MeOH (5 мл) при 50°C в течение 2 ч дали указанное в заголовке соединение (0,26 г, 90%, 76% чистота) в виде бежевого остатка, который использовали в следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] =8,53 (дд, J=5,3, 1,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16-8,06 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 4,91 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 308,95 в виде свободного основания $[M+H]^+$.

2-(1-Амино-2-метилпропан-2-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (373)

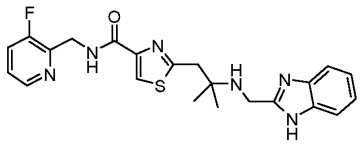


Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-метилпропил]карбамат (371) (1,78 г, 3,93 ммоль, 90% чистота) и 12М HC (6,61 мл, 79,3 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре в течение 70 ч дали указанное в заголовке соединение (1,54 г, 98%) в виде коричневой пены. Далее использовали без очистки.

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49-8,44 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 4,88 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,58 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод A): [m/z]: 309,00 в виде свободного основания $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]-2-метилпропил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 231)

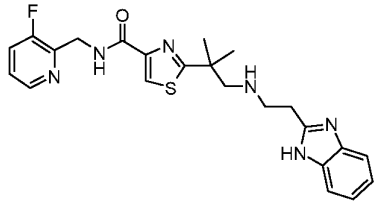


Аналогично общей методике 3, 2-(2-амино-2-метилпропил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (372) (0,26 г, 0,52 ммоль, 77% чистота) 1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид (0,106 г, 0,73 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,09 ммоль) в MeOH (5 мл) при 50°C в течение 3,5 ч, после добавления $NaBH_4$ (35 мг, 0,93 ммоль) при 0°C, дали указанное в заголовке соединение (0,054 г, 24%) в виде твердого вещества кремового цвета после очистки методом kp-NH колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-6% MeOH/ДХМ), с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-20% MeOH/ДХМ).

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] =8,14-8,12 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 4,70 (д, J=1,5 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,25 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 439,1 $[M+H]^+$.

2-(1-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}-2-метилпропан-2-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 242)



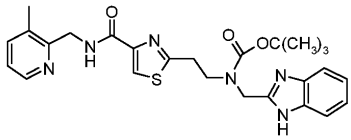
Аналогично общей методике 8, 2-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорид (373) (1,54 г, 3,85 ммоль), N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (0,81 г, 4,24 ммоль) и DBU (1,73 мл, 11,56 ммоль) в MeCN (35 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч дали смесь моно: бис-алкилированных аддуктов (3,7:1) (2,23 г) в виде оранжевого масла. Она далее реагировала с порошком железа (0,86 г) в AcOH (10 мл) при 75°C в течение 0,5 ч, давая указанное в заголовке соединение (0,29 г, 17%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-40% MeOH/ДХМ), с последующей kp-NH колоночной хроматографией (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ) и основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30-8,25 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 4,65 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,09-3,05 (м, 2H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 453,1 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 1:

N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (441)

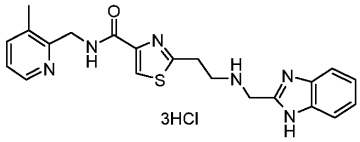


Аналогично общей методике 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота (8) (2,75 г, 6,49 ммоль), 1-(3-метилпиридин-2-ил)метанамин (1,19 г, 9,74 ммоль), DIPEA (3,39 мл, 19,47 ммоль) и HATU (4,94 г, 12,98 ммоль) в ДМФА (50 мл) в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (1,7 г, 51%) в виде желтой пены после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (Kp-NH, элюирование в градиенте 20-100% EtOAc/гептан), с последующей азеотропной осушкой гептаном.

^{1}H ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,30-7,14 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,40(с, 3H), 1,40 (с, 10H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 507,1 $[M+H]^+$.

2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид тригидрохлорид (иллюстративный пример № 55)



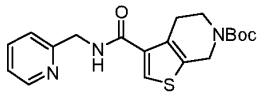
Аналогично общей методике 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-N-[2-(4-{[(3-метилпиридин-2-ил)метил]карбамоил}-1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамат (441) (1,7 г, 3,36 ммоль) и 4M HC/диоксан (8,4 мл) в диоксане (30 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (1,09 г, 63%) в виде белого твердого вещества после растирания в Et_2O (2×30 мл), ДХМ (2×20 мл) и Et_2O (2×30 мл), с последующей перекристаллизацией из смеси ДХМ/MeOH и гептана.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,29 (с, 1H), 9,56 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,37 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (дд, J=7,8, 5,8 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,41 (дт, J=6,1, 3,3 Гц, 2H), 4,85 (д, J=5,7 Гц, 3H), 4,74 (с, 2H), 3,64 (дт, J=35,5, 7,0 Гц, 5H), 2,50 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС (метод C): [m/z]: 407,05 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 41:

трет-бутил 3-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (449)

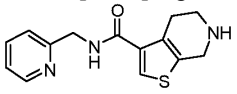


Аналогично общей методике 6, 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновая кислота (220 мг, 0,77 ммоль), 1-(пиридин-2-ил)метанамин (88 мкл, 0,85 ммоль), DIPEA (407 мкл, 2,33 ммоль) и HATU (443 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (12 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч дали указанное в заголовке соединение (466 мг) в виде желтого масла после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 50-100% EtOAc/гептан).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,68 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 2,99 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,44 (д, J=6,6 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 374,05 $[M+H]^+$.

N-(пиридин-2-илметил)-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (450)

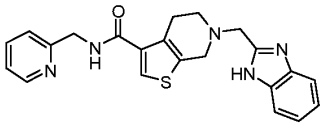


Аналогично общей методике 2, трет-бутил 3-[(пиридин-2-илметил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (449) (466 мг, 1,09 ммоль) и ТФУК (940 мкл) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч дали указанное в заголовке соединение (130 мг, 44%) в виде желтого масла. Соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,21 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,0 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод E): [m/z]: 273,95 $[M+H]^+$.

6-(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)-N-(пиридин-2-илметил)-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 48)

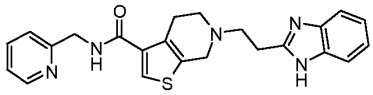


Аналогично общей методике 7, N-(пиридин-2-илметил)-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (450) (65 мг, 0,24 ммоль), K_2CO_3 (49 мг, 0,36 ммоль) и 2-(хлорметил)-1H-бензимидазол (44 мг, 0,26 ммоль) в ацетоне (3 мл) при комнатной температуре в течение 72 ч дали указанное в заголовке соединение (25 мг, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества после очистки методом колоночной флэш-хроматографии (kp-NH, элюирование в градиенте 0-10% MeOH/ДХМ), с последующей основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,36 (с, 1H), 8,78 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,14 (дд, J=5,9, 3,1 Гц, 2H), 4,49 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,89 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,79 (т, J=5,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод D): [m/z]: 404,2 $[M+H]^+$.

6-[2-(1H-1,3-Бензодиазол-2-ил)этил]-N-(пиридин-2-ил-метил)-4H,5H,6H,7H-тиено [2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 49)



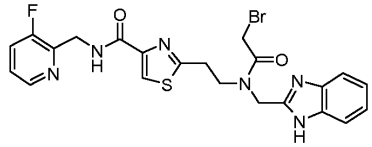
Аналогично общей методике 7, N-(пиридин-2-илметил)-4H,5H,6H,7H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (450) (65 мг, 0,24 ммоль), K_2CO_3 (49 мг, 0,36 ммоль) и 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазол (47 мг, 0,26 ммоль) в ацетоне (3 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч, после добавления ДМФА (5 мл), NaI (39 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,95 ммоль) и 2-(2-хлорэтил)-1H-бензимидазола (94 мг, 0,52 ммоль), при комнатной температуре в течение 72 ч дали указанное в заголовке соединение (9 мг, 9%) в виде оранжевого твердого вещества после очистки методом основной преп-ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,75 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,10 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,48 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,05 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,96 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,82 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,75 (т, J=5,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 418,2 $[M+H]^+$.

Приведенная выше общая схема 42:

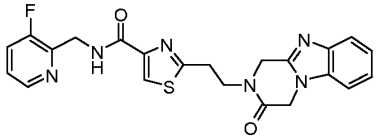
2-{2-[N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-2-бромацетамидо]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (451)



2-{2-[(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 40) (150 мг, 0,37 ммоль) и TEA (127 мкл, 0,91 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли по каплям бромацетил хлорид (61 мкл, 0,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×30 мл) и смесью 4:1 хлороформ/ИПС (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиенте 0-5% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (224 мг, 82% чистота) в виде коричневого остатка. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС (метод M): [m/z]: 530,85/532,85 $[M+H]^+$.

N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-(2-{12-оксо-1,8,11-триазатрицикло[7,4,0,$0^{2,7}$]тридека-2(7),3,5,8-тетраен-11-ил}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 275)



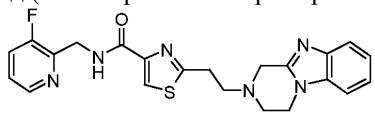
2-{2-[N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)-2-бромацетамидо]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (451) (220 мг, 0,41 ммоль, 82% чистота) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли NaH (60%, 50 мг, 1,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл) и смесью 4:1 хлороформ/ИПС (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и

упаривали в вакууме. Очистка методом основной преп-ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение (15 мг, 8%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,61 (дт, J=5,4, 3,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,63-4,57 (м, 2H), 3,93 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,42 (т, J=7,2 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 451,2 $[M+H]^+$.

N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-(2-{1,8,11-триазатрицикло[7,4,0,$0^{2,7}$]тридека-2(7),3,5,8-тетраен-11-ил}этил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 276)

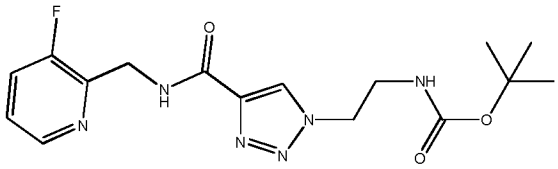


2-{2-[(1H-1,3-Бензодиазол-2-илметил)амино]этил}-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 40) (150 мг, 0,37 ммоль) и TEA (509 мкл, 3,65 ммоль) объединяли в ДМФА (4 мл) и добавляли 1,2-дибромэтан (315 мкл, 3,65 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 40 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали водным раствором LiCl (2M, 50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Очистка методом основной преп-ВЭЖХ с последующей колоночной флэш-хроматографией (элюирование в градиенте 0-4% MeOH/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (45 мг, 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J=4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 4,80 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,23 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,41 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС (метод B): [m/z]: 437,1 $[M+H]^+$.

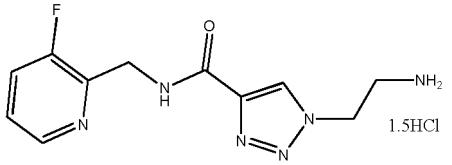
трет-Бутил (2-(4-(((3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)карбамат (452)



1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (коммерчески доступна) (2,0 г, 7,8 ммоль) в 50 мл ДХМ охлаждали до -5°C и добавляли в полученную смесь N-метилморфолин (0,94 мл, 8,6 ммоль) и этилхлорформиат. Во время добавления поддерживали температуру ниже 0°C, и по окончании добавления смесь перемешивали при 0°C 1 ч. Добавляли вторую порцию N-метилморфолина (2,7 мл, 24,2 ммоль) и (3-Фторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (A2). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли в реакционную смесь 50 мл воды и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (2,1 г, 74%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,82 (т, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,46 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 1,40-1,24 (м, 9H).

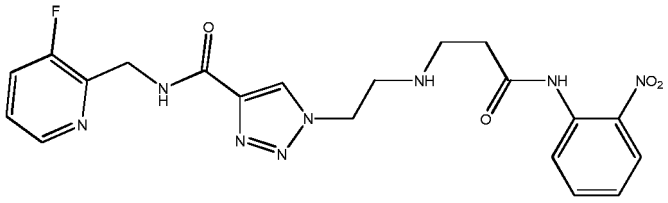
1-(2-Аминоэтил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид гидрохлорид (453)



16 мл конц. HC добавляли в раствор трет-бутил (2-(4-(((3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)карбамата (452) (2,00 г, 5,49 ммоль) в 100 мл метанола и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,74 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,99 (т, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,51 (с, 3H), 8,45 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 4,78 (м, 2H), 4,71 (д, 2H), 3,37 (м, 2H).

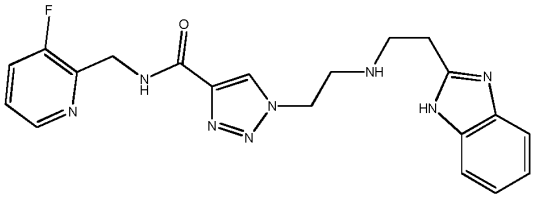
N-((3-Фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (454)



1-(2-аминоэтил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид гидрохлорид (453) (4,46 г, 13,2 ммоль) и DBU (10,1 г, 66,1 ммоль) суспендировали в 120 мл ацетонитрила. Добавляли N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (D) (2,54 г, 13,2 ммоль) в 10 мл ацетонитрила по каплям в реакционную смесь в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали досуха и повторно растворяли в 100 мл ДХМ. Добавляли 50 мл воды и экстрагировали ДХМ. Органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (2,1 г, 35%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,55 (с, 1H), 8,78 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,50 (м, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,51 (м, 2H).

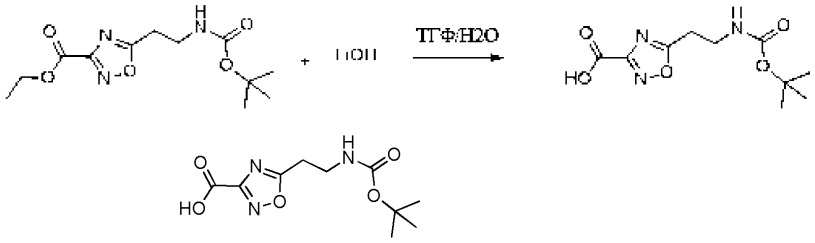
1-(2-((2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)этил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (иллюстративный пример № 277)



N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (454) (900 мг, 1,97 ммоль) и порошок железа (335 мг, 5,92 ммоль) суспендировали в 10 мл уксусной кислоты и перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, и в полученный остаток добавляли 60 мл смеси хлороформ/изопропанол (1:4). Значение pH доводили до 11 добавлением 1н. раствора NaOH, и фазы разделяли. После экстракции водной фазы хлороформом, объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (430 мг, 53%).

^{1}H ЯМР (d_4-метанол, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,40 (с, 1H), 8,38 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,18-12 (м, 2H), 4,78 (д, 2H), 4,56 (м, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,10-3,0 (м, 4H).

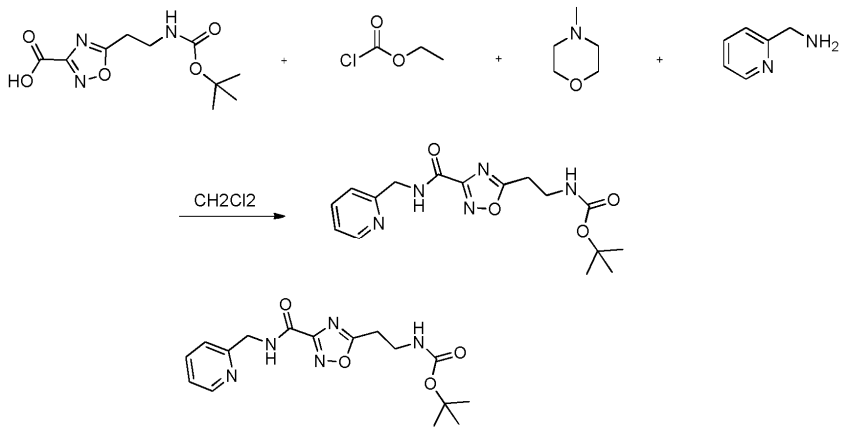
5-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновая кислота



5-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновая кислота

В круглодонную колбу помещали этил 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (4 г, 14,06 ммоль), ТГФ (80 мл) и воду (20 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Затем в раствор добавляли гидроксид лития (1 г, 41,75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 2,8 (с помощью 32%-ной водной HC), экстрагировали этилацетатом (3×80 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (2,95 г), которое использовали без очистки.

трет-Бутил (2-(3-((пиридин-2-илметил)карбамоил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамат

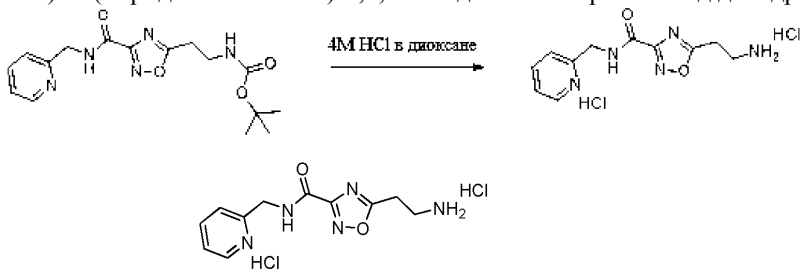


трет-бутил (2-(3-((пиридин-2-илметил)карбамоил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамат

В раствор 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (2,95 г, 11,47 ммоль) в 100 мл дихлорметана при 0°C добавляли 4-метилморфолин (2,8 мл, 25,47 ммоль) и этилхлорформиат (1 мл, 10,46 ммоль). После 60 мин перемешивания при 0°C добавляли 2-пиколиламин (1,7 мл, 16,82), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с использованием колонки 100 г SNAP Ultra (элюирование с градиентом 0-100% этилацетат в петролейном эфире), получая бледно-коричневое масло (2,29 г, 6,6 ммоль, 58%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,7 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 6,8 (с, 1H), 4,6 (с, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 1,4 (с, 9H).

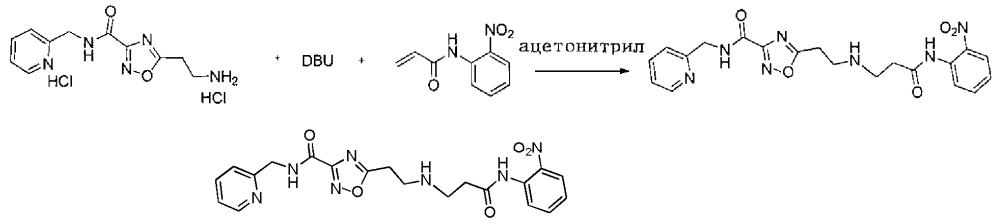
5-(2-Аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид



5-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид

В раствор трет-бутил (2-(3-((пиридин-2-илметил)карбамоил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамата (2,41 г, 6,94 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли 4M раствор HC в диоксане (25 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (2,83 г), которое использовали без очистки.

5-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

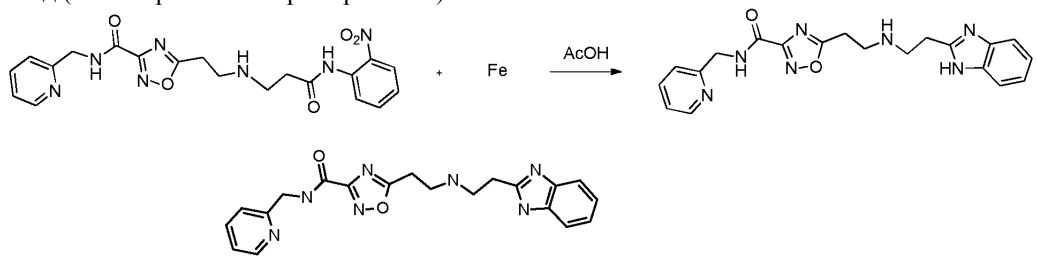


5-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

В круглодонной колбе 5-(2-аминоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (3,48 г, 9,76 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (100 мл) в атмосфере азота, добавляли по каплям 1,8-диазабициклоундец-7-ен (DBU) (7,1 мл, 47,48 ммоль, 4,9 экв.), затем N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (1,9 г, 9,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали, разбавляли добавлением 100 мл дихлорметана, промывали 50 мл воды, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с применением колонки 100 г SNAP Ultra (элюирование с градиентом 0-25% метанол в дихлорметане), получая светло-коричневое масло (0,74 г, 1,7 ммоль, 17%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,8 (м, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,3 (м, 3H), 4,4 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

5-(2-((2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 278)

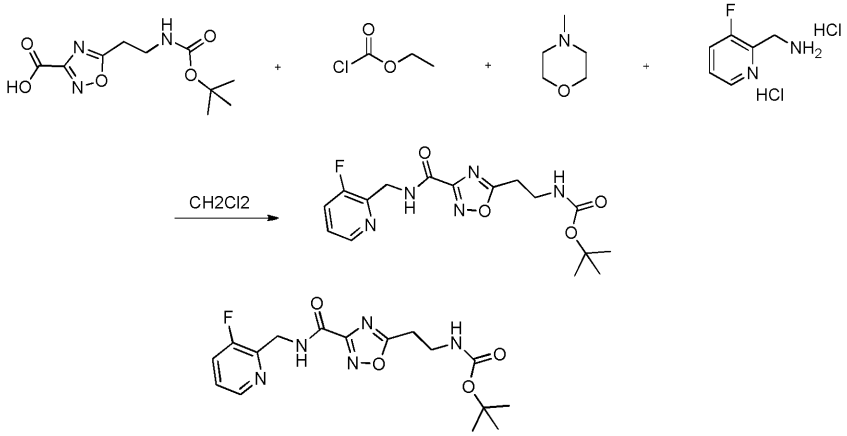


5-(2-((2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

5-(2-((3-((2-Нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,74 г, 1,68 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) в атмосфере азота и добавляли порошок железа (0,3 г). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли толуол (50 мл) и упаривали полученную смесь. Добавляли смесь хлороформ: ИПС (4:1, 40 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C, подщелачивали с помощью 6М раствора NaOH до pH 10-12, фильтровали, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с применением колонки 50 г SNAP KP-Sil (элюирование с градиентом 0-25% метанол в дихлорметане), получая светло-коричневое масло (0,31 г, 0,8 ммоль, 47%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,4 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,3 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,1 (м, 2H), 4,4 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,9 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

трет-Бутил (2-(3-(((3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамат

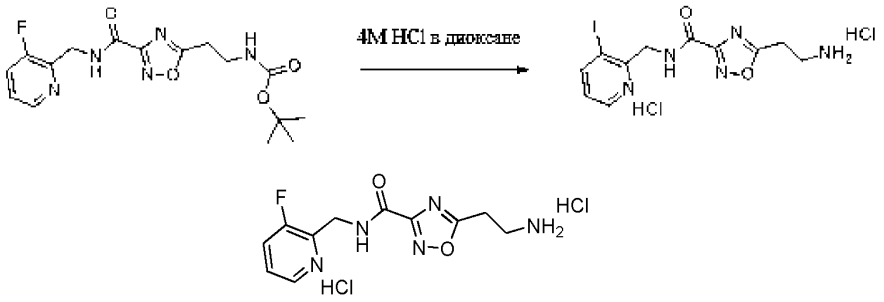


трет-бутил (2-(3-(((3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамат

В раствор 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (8,16 г, 31,72 ммоль) в 400 мл дихлорметана при -5°C добавляли 4-метилморфолин (20 мл, 182 ммоль) и этилхлорформиат (2,7 мл, 28,24 ммоль). После 60 мин перемешивания при -5°C, добавляли (3-фторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорид (9,50 г, 47,73 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой (400 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с применением колонки 100 г SNAP Ultra (элюирование с градиентом 0-100% этилацетат в петролейном эфире), получая светло-коричневое масло (4,15 г, 11,4 ммоль, 36%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,3 (с, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 6,9 (с, 1H), 4,6 (с, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 1,4 (с, 9H).

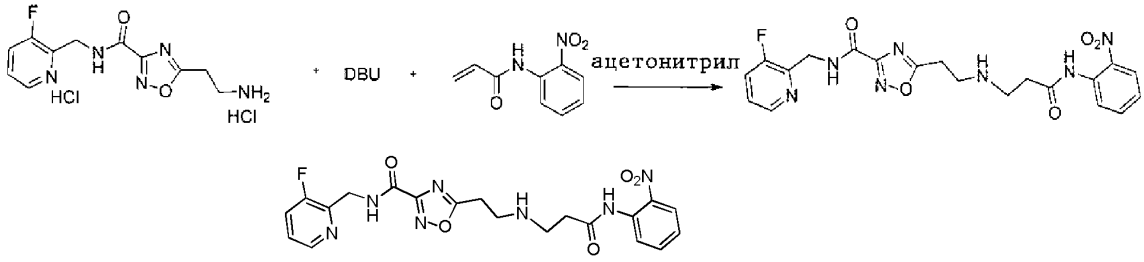
5-(2-Аминоэтил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид



5-(2-аминоэтил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид

В раствор трет-бутил (2-(3-(((3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамата (4,23 г, 11,58 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (3,78 г), которое использовали без очистки.

N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

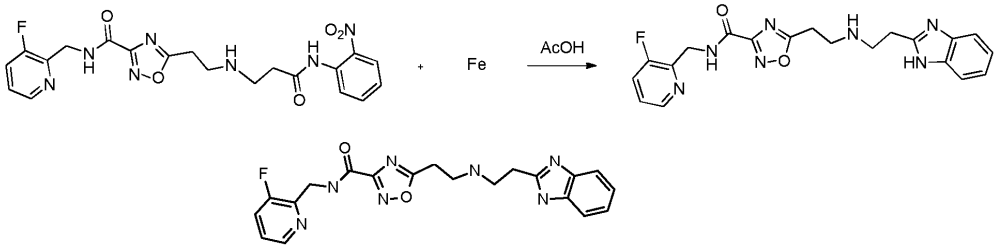


N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

В круглодонной колбе суспендировали 5-(2-аминоэтил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид дигидрохлорид (3,72 г, 9,93 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) в атмосфере азота и добавляли по каплям 1,8-диазабициклоундец-7-ен (DBU) (7,42 мл, 49,65 ммоль, 5 экв.), затем N-(2-нитрофенил)проп-2-енамид (1,91 г, 9,93). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали, разбавляли добавлением 100 мл дихлорметана, промывали 50 мл воды, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с применением колонки 100г SNAP KP-Sil (элюирование с градиентом 0-25% метанол в дихлорметане), получая светло-коричневое масло (1,7 г, 3,7 ммоль, 37%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,3 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,6 (м, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 4,5 (с, 2H), 3,0 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

5-(2-((2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)этил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (иллюстративный пример № 279)

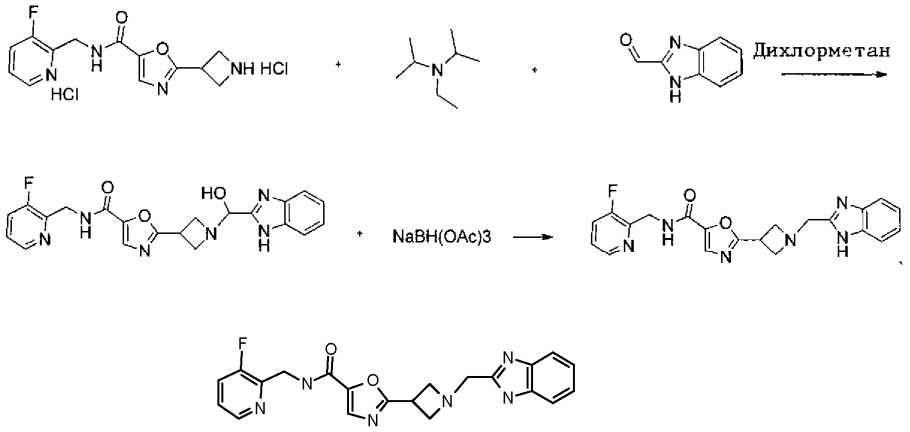


5-(2-((2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)этил)-N-((3-фторпиридин-2-ил) метил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-5-(2-((3-((2-нитрофенил)амино)-3-оксопропил)амино)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (2,3 г, 5,03 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл) в атмосфере азота и добавляли порошок железа (1,4 г). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли толуол (200 мл) и упаривали полученную смесь. Добавляли смесь хлороформ: ИПС (4:1, 100 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C, подщелачивали с помощью 6М раствора NaOH до pH 10-12, фильтровали, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колонки 100 г SNAP KP-Sil (элюирование с градиентом 0-25% метанол в дихлорметане), получая светло-коричневое масло (1,51 г, 3,7 ммоль, 74%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,2 (с, 1H), 7,5 (м, 3H), 7,3 (м, 1H), 7,1 (м, 2H), 4,5 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,9 (м, 2H), 2,4 (м, 2H).

2-(1-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)оксазол-5-карбоксамид (иллюстративный пример № 280)



2-(1-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-((3-фторпиридин-2-ил) метил)оксазол-5-карбоксамид

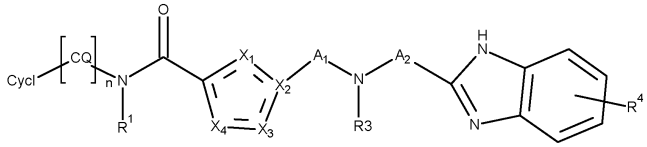
В круглодонной колбе 2-(азетидин-3-ил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид дигидрохлорид (исходное соединение, аналогичное использованному в описанном выше иллюстративном примере № 2) (4 г, 11,5 ммоль) разбавляли дихлорметаном (1600 мл) в атмосфере азота, и добавляли по каплям диизопропилэтиламин (20 мл, 115 ммоль, 11 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли 1H-бензо[d]имидазол-2-карбальдегид (2 г, 13,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5 г, 23,6 ммоль, 2,3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Реакционную смесь промывали водой (1000 мл), разделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с применением колонки 100 г SNAP Ultra и затем колонки 55 г SNAP NH (элюирование каждый раз с градиентом 0-25% метанол в дихлорметане), получая светло-коричневое масло (1,34 г, 3,3 ммоль, 29%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,99 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,81 (м, 2H), 4,4 (с, 2H), 3,6 (2H), 3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,28 (м, 2H).

MS (ESI+): m/z 407 $[M+H]^+$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (A-II)



(A-II)

где R^4 означает 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих представителей:

атом галогена,

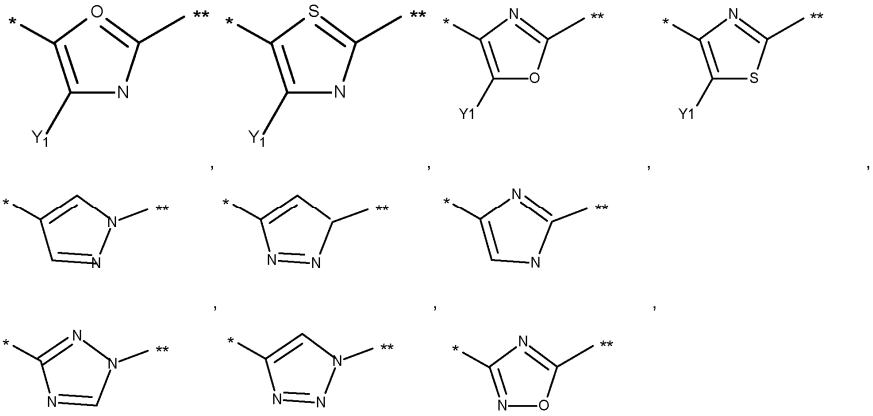
циано-группа,

линейный или разветвленный C_1-C_3-алкил, несущий 0, 1, 2 или 3 атома галогена,

C_1-C_2-алкокси-группа и

карбоксильная группа;

X_1, X_2, X_3 и X_4 выбраны из C, N, S или O с образованием группы, выбранной из:



где * указывает точку связывания с аминокарбонильной группой, а ** указывает точку связывания с A_1-группой;

и где X_1, X_3 и X_4, когда они представляют собой C или N, не замещены или несут дополнительный заместитель, выбранный их галогена, C_1-C_3-алкила, несущего 0, 1, 2 или 3 атома галогена; и где

Y^1 представляет собой

атом водорода,

галоген или

C_1-C_3-алкил, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена;

R^1 выбран из группы, состоящей из

атома водорода и

линейного или разветвленного C_1-C_3-алкила;

Cycl выбран из группы, состоящей из

замещенного 6-членного моноциклического арила, где заместители арила выбраны из группы, состоящей из

F и Cl,

циано-группы,

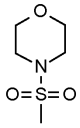
линейного или разветвленного C_1-C_3-алкила, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена,

диметиламино-группы,

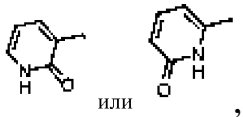
метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группы,

пирролинила, морфолинила и пиперазинила, замещенных 0 или 1 метильной группой, и

сульфонильной группы формулы



замещенного или незамещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из S, O и N, где возможные заместители выбраны из атома галогена, циано, незамещенного C_1-C_3-алкила или C_1-C_3-алкила, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена или гидрокси группы, C_1-C_3-алкокси, оксо-группы (=O), образуя оксо-замещенный гетероарил формулы



или

,

группы N-морфолинила, группы аминокарбонила NH_2-(C=O)-, или диметиламино группы;

Q представляет собой

атом водорода или

C_1-C_4-алкил, который может образовывать сопряженный 5- или 6-членный цикл с Cycl;

n равен 0 или целому числу от 1 до 2;

A_1 представляет собой незамещенный линейный C_1-C_4-алкандиил;

A_2 представляет собой

линейный или разветвленный незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкандиил, где возможные заместители выбраны из 1 или 2 галогенов, и оксо-группы или

прямую связь;

R^3 представляет собой атом водорода или незамещенный или замещенный линейный C_1-C_3-алкил, где возможные заместители выбраны из группы бензимидазолила, группы циклопропила и амино группы NH_2; или

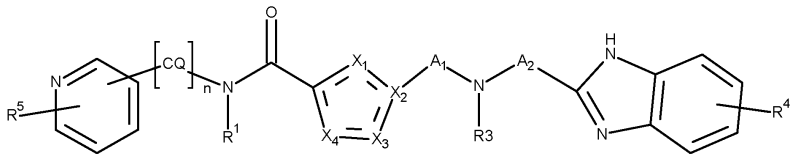
A_1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное или замещенное 4-6-членное моно- или бициклическое кольцо, где возможные заместители выбраны из метила,

этила и гидроксильной группы; или

R^3 и A_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный 4-членный цикл, где возможные заместители выбраны из гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из S, O и N, и оксо-группы;

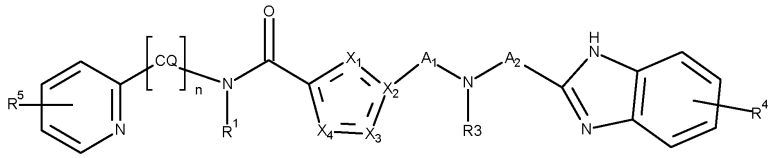
или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где Cycl представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил, формируя соединения формулы (A-IIIb)



(A-IIIb)

или формулы (A-IVb)



(A-IVb)

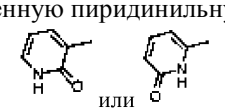
где R^5 означает 0, 1, 2 или 3 заместителя, которые независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей:

F и Cl,

метил, трифторметил, гидроксиметил,

метокси-группа,

оксо-группа (=O), формирующая замещенную пиридинильную группу, имеющую общую формулу



или

диметиламино-группа,

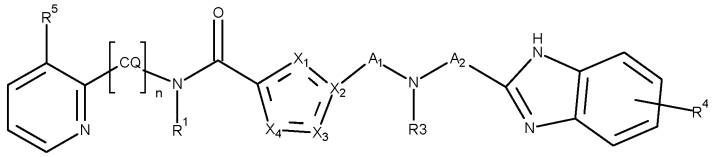
NH_2-(C=O)-,

циано-группа и

морфолинильная группа,

или его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу (A-IVd)

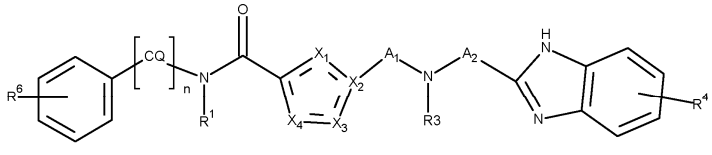


(A-IVd)

или его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п.2 или 3, где R^5 представляет собой атом галогена, или его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1, где Cycl представляет собой замещенную фенильную группу, формируя соединения формулы (A-Vb)



(A-Vb)

где R^6 означает 1, 2 или 3 заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из следующих представителей:

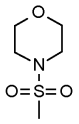
F и Cl,

циано-группа,

линейный или разветвленный C_1-C_3-алкил, несущий 0, 1, 2 или 3 атома галогена,

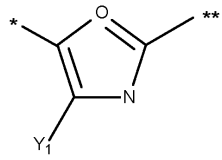
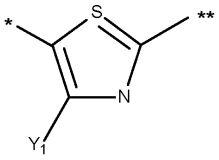
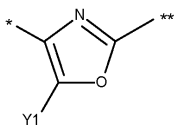
диметиламино-группа,

метокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа,
пирролинил, морфолинил и пиперазинил, замещенные 0 или 1 метильной группой, и
сульфонильная группа формулы

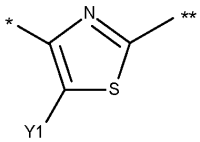


или его фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по любому из предшествующих пп.1-5, где
X_1 представляет собой O или S,
X_2 представляет собой C,
X_3 представляет собой N и
X_4 представляет собой C, формируя группу

,



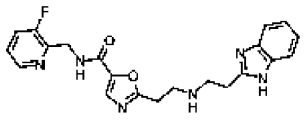
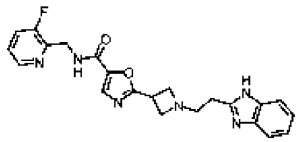
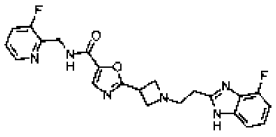
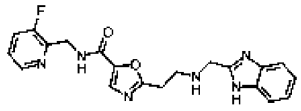
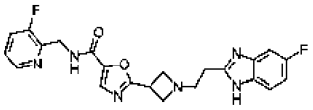
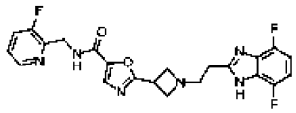
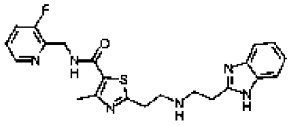
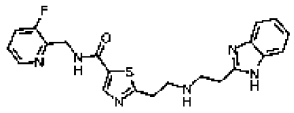
или
где Y^1 представляет собой
атом водорода,
галоген или линейный или разветвленный C_1-C_3-алкил, который несет 0, 1, 2 или 3 атома галогена; и
где * указывает точку связывания с аминокарбонильной группой, а ** указывает точку связывания с A_1-группой;
или его фармацевтически приемлемые соли.

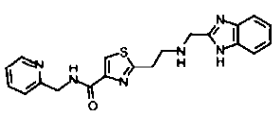
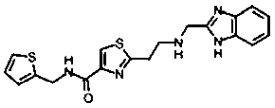
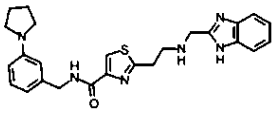
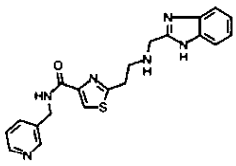
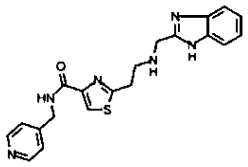
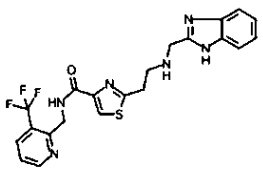
7. Соединение по любому из пп.1-6, где дополнительные заместители X_1, X_3 и X_4 выбраны из группы, состоящей из Cl, метильной группы, изопропильной группы, CF_3-группы, или его фармацевтически приемлемые соли.

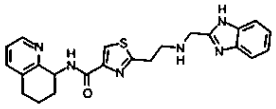
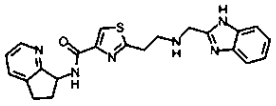
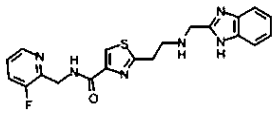
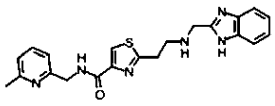
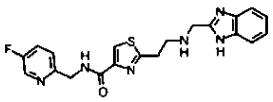
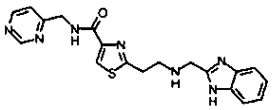
8. Соединение по любому из пп.1-7, где
n равно 1 и/или
Q представляет собой H и/или
R^1 представляет собой H,
или его фармацевтически приемлемые соли.

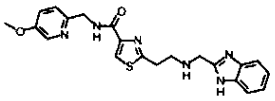
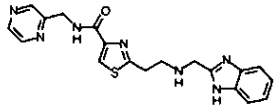
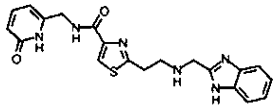
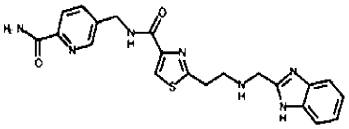
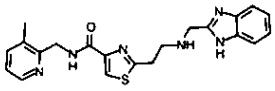
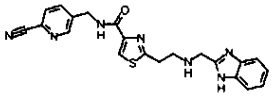
9. Соединение по любому из пп.1-8, где
A_1 и A_2 одинаковые или разные и независимо выбраны из метилена и этан-1,2-диила, или
A_1 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный 4-членный алифатический моноциклический цикл, где возможные заместители выбраны из метила и гидроксильной группы;
или его фармацевтически приемлемые соли.

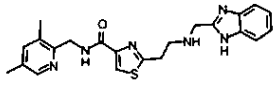
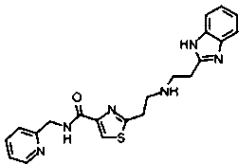
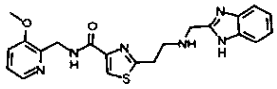
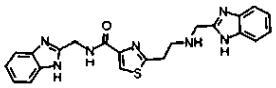
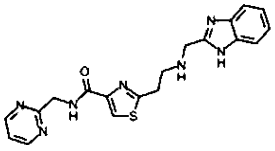
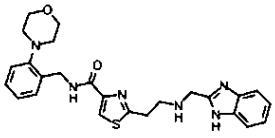
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из

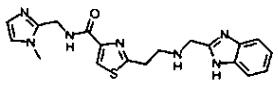
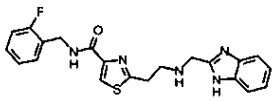
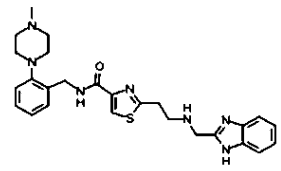
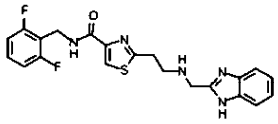
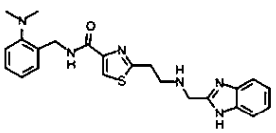
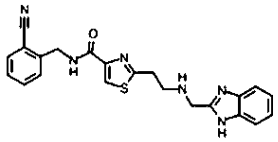
Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

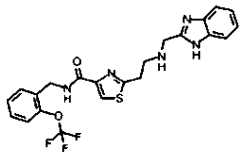
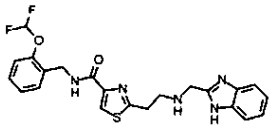
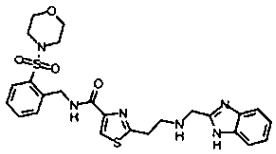
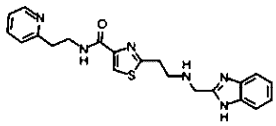
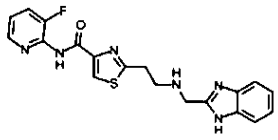
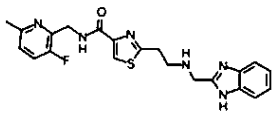
Пример	Соединение
12	
16	
21	
35	
36	
37	

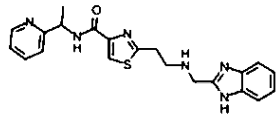
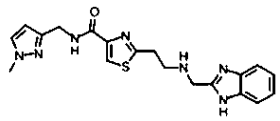
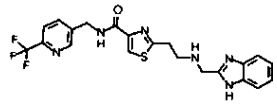
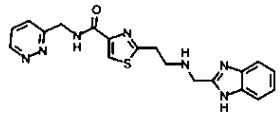
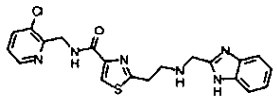
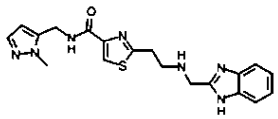
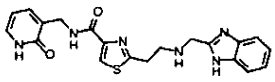
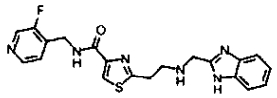
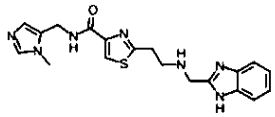
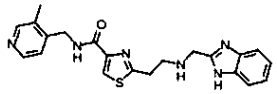
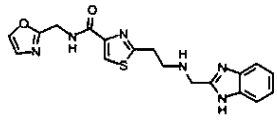
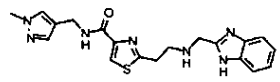
Пример	Соединение
38	
39	
40	
42	
43	
44	

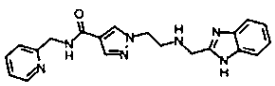
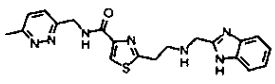
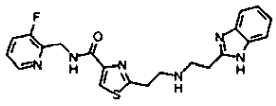
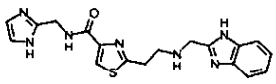
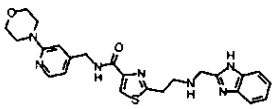
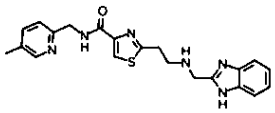
45	
46	
47	
54	
55	
56	

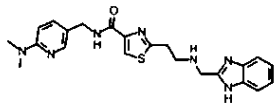
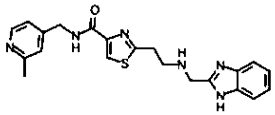
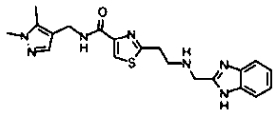
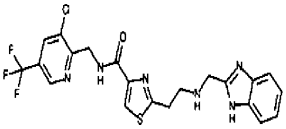
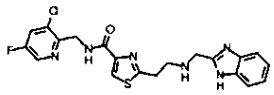
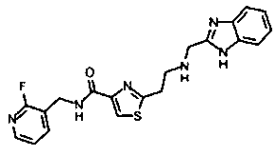
57	
58	
59	
60	
61	
63	

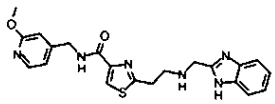
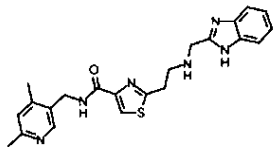
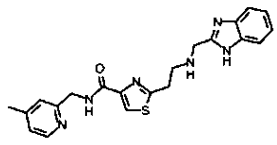
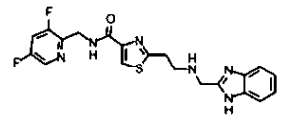
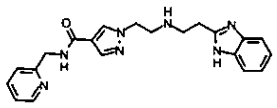
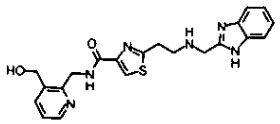
64	
65	
68	
69	
70	
71	

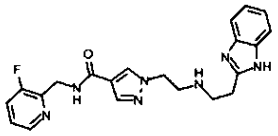
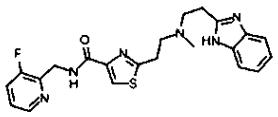
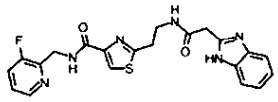
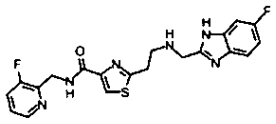
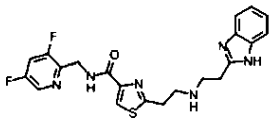
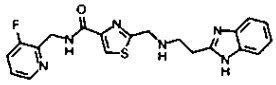
72	
74	
75	
76	
77	
79	

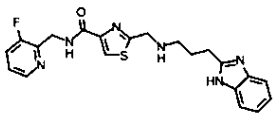
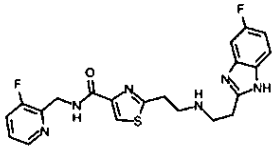
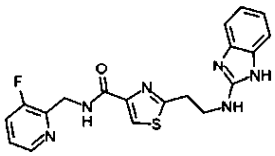
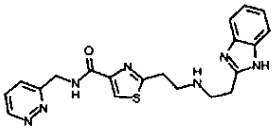
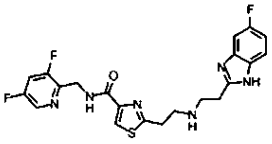
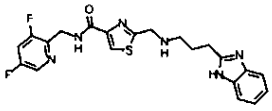
80		86	
81		87	
82		88	
83		89	
84		90	
85		91	

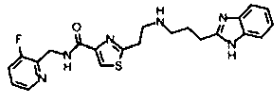
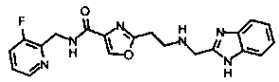
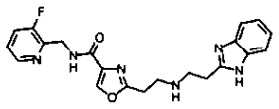
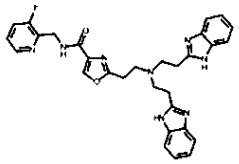
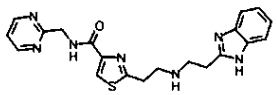
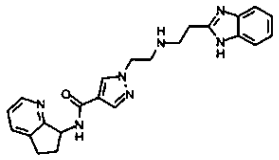
92	
93	
94	
95	
96	
97	

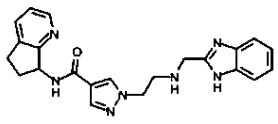
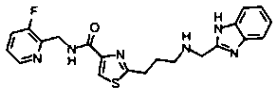
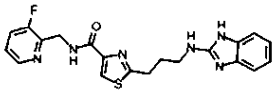
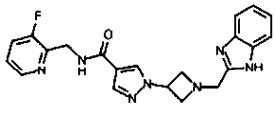
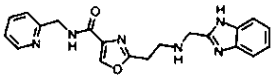
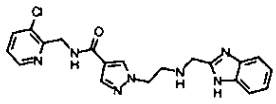
98	
99	
100	
101	
102	
103	

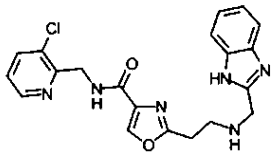
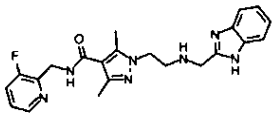
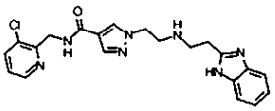
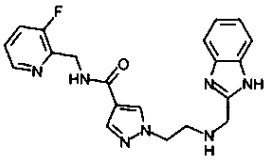
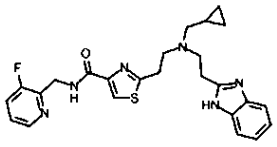
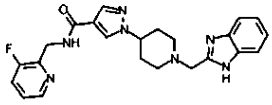
104	
105	
106	
108	
109	
110	

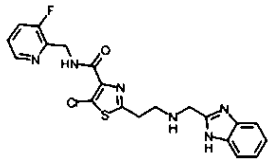
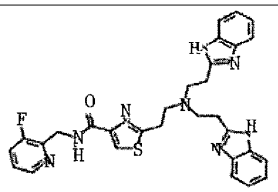
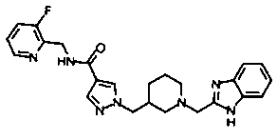
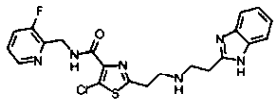
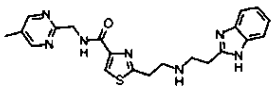
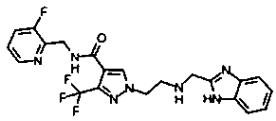
111	
112	
113	
114	
116	
118	

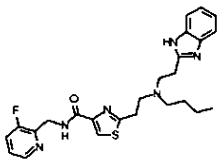
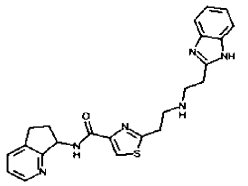
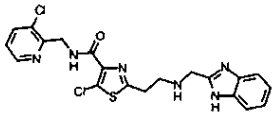
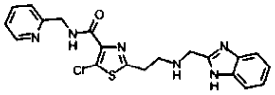
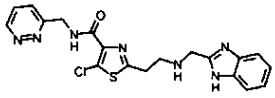
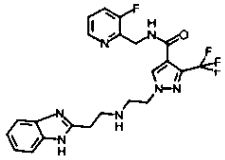
119	
120	
121	
122	
123	
124	

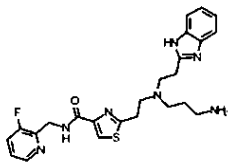
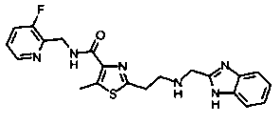
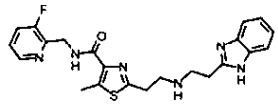
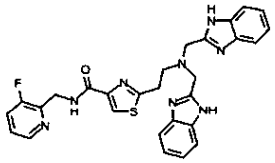
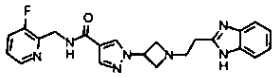
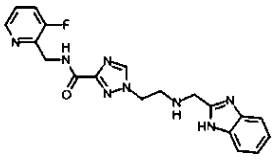
125	
126	
127	
128	
129	
131	

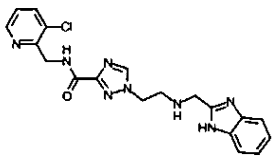
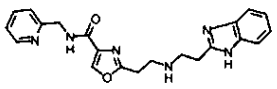
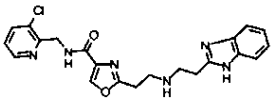
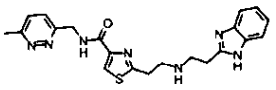
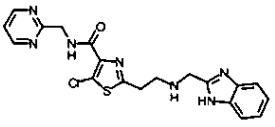
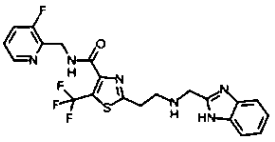
132	
134	
135	
136	
137	
138	

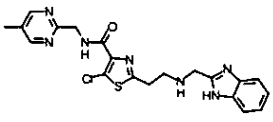
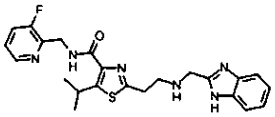
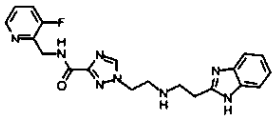
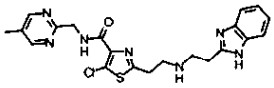
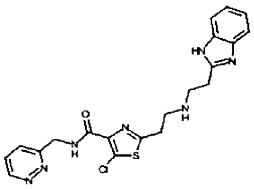
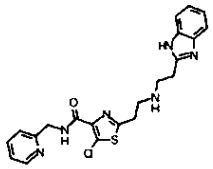
141	
142	
144	
145	
148	
150	

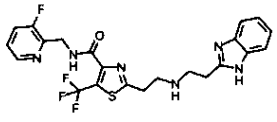
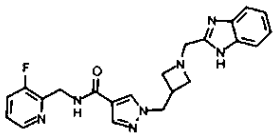
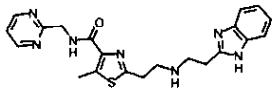
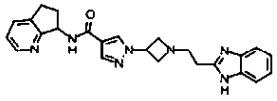
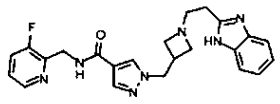
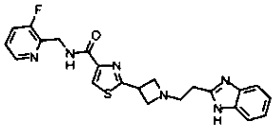
151	
152	
153	
154	
155	
156	

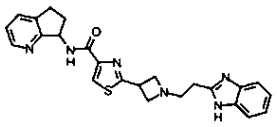
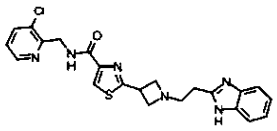
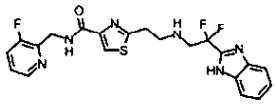
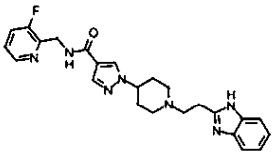
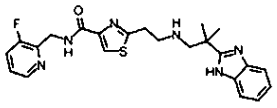
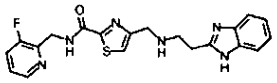
157	
158	
159	
160	
161	
162	

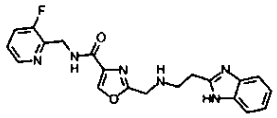
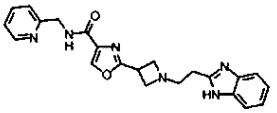
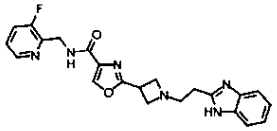
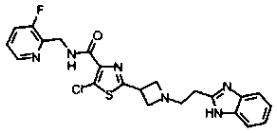
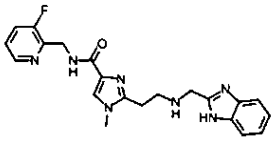
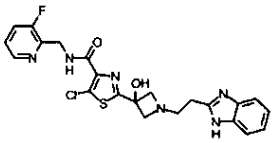
163	
164	
165	
166	
167	
169	

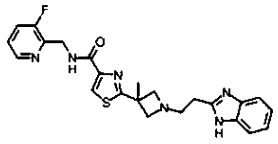
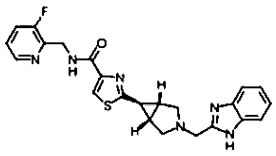
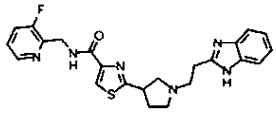
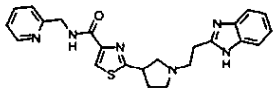
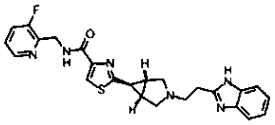
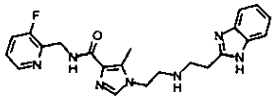
170	
171	
173	
174	
175	
176	

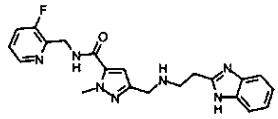
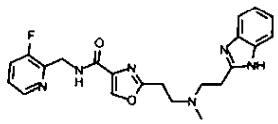
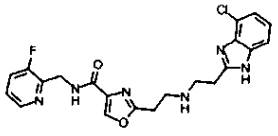
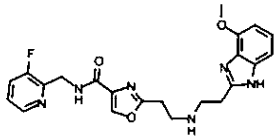
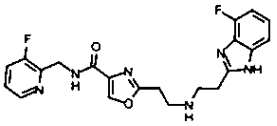
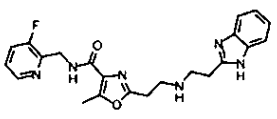
178	
180	
181	
182	
183	
184	

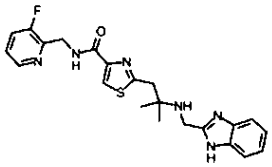
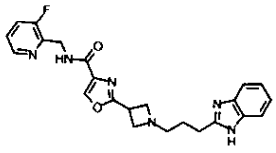
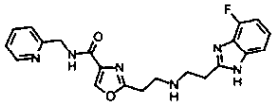
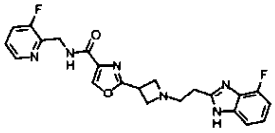
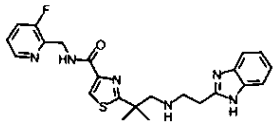
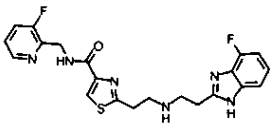
186	
187	
188	
191	
192	
193	

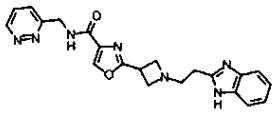
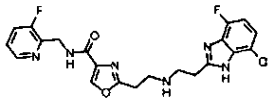
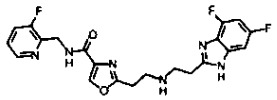
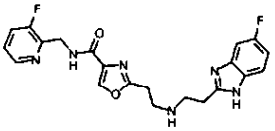
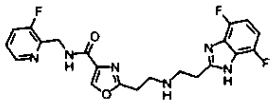
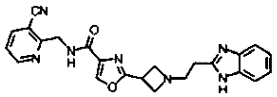
194	
195	
196	
198	
199	
205	

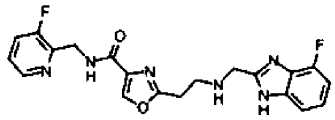
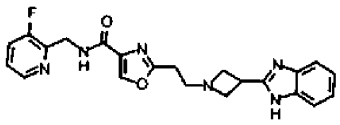
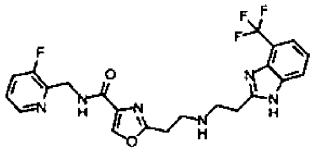
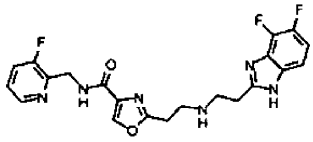
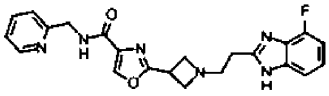
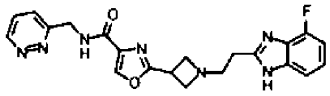
206	
207	
208	
209	
210	
211	

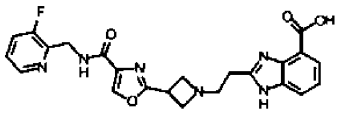
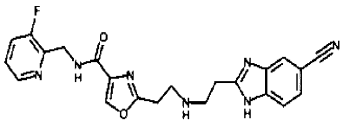
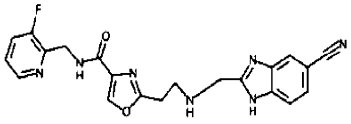
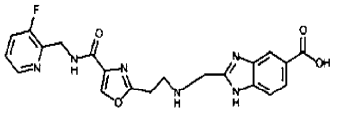
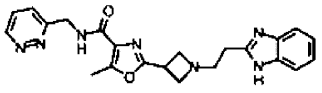
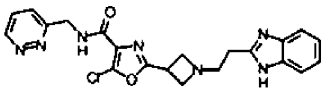
212	
213	
214	
215	
218	
219	

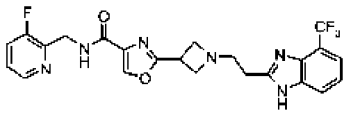
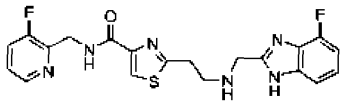
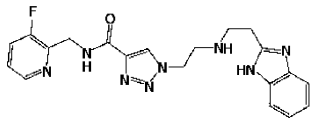
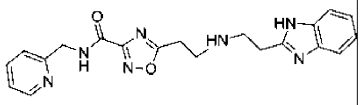
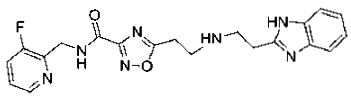
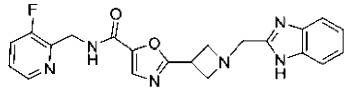
220	
223	
226	
227	
228	
230	

231	
233	
236	
239	
242	
243	

244	
247	
249	
250	
251	
252	

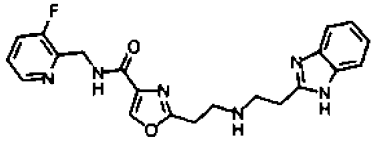
253	
255	
256	
257	
258	
261	

264	
265	
266	
267	
270	
271	

273	
274	
277	
278	
279	
280	

или его фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединение по любому из пп.1-10, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемые соли.

12. Применение соединения по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства, эффективного в качестве ингибитора ферропортина или в ингибировании транспорта железа, опосредуемого ферропортином, в целях профилактики и/или лечения заболеваний, связанных или вызванных пониженным уровнем гепсидина, или нарушений метаболизма железа, приводящих к повышению уровня железа или повышенному всасыванию железа и/или перенасыщению железом.

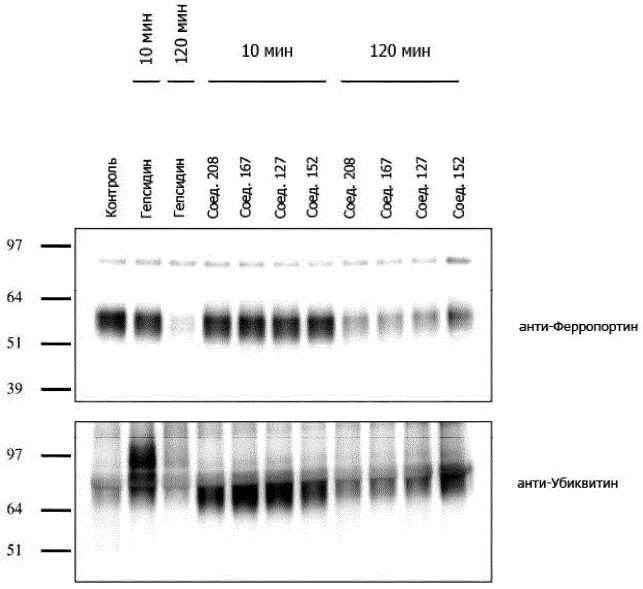
13. Применение по п.12, где заболевания, связанные или вызванные повышенным уровнем железа, повышенным всасыванием железа или перенасыщением железом, выбраны из талассемии, включая альфа-талассемию, бета-талассемию и дельта-талассемию, гемоглобинопатии, болезни гемоглобина Е, болезни гемоглобина Н, гемохроматоза, гемолитической анемии, включая серповидно-клеточную анемию и врожденную дизэритропоэтическую анемию.

14. Применение соединения по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства, эффективного в качестве ингибитора ферропортина или в ингибировании транспорта железа, опосредуемого ферропортином в целях профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных пониженным уровнем гепсидина.

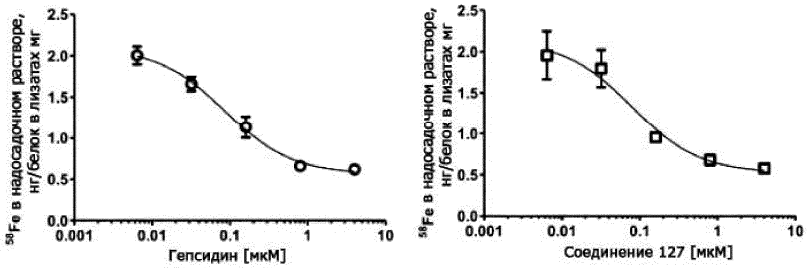
15. Применение соединения по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства, эффективно-

го в качестве ингибитора ферропортина или в ингибировании транспорта железа, опосредуемого ферропортином в целях профилактики и/или лечения

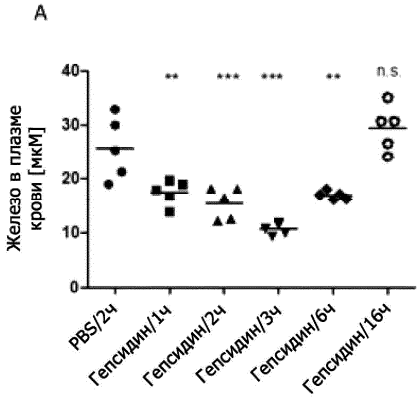
образования радикалов, активных форм кислорода (ROS) и окислительного стресса; и/или повреждения сердца, печени и эндокринной системы, вызванного перенасыщением железом; и/или воспаления, инициированного избытком железа.



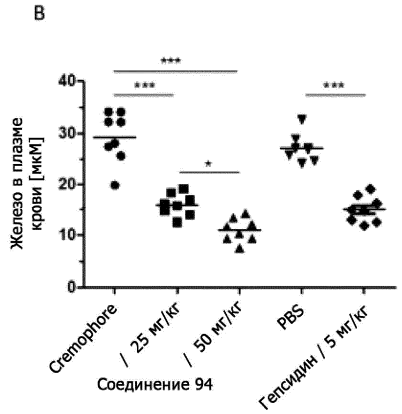
Фиг. 1



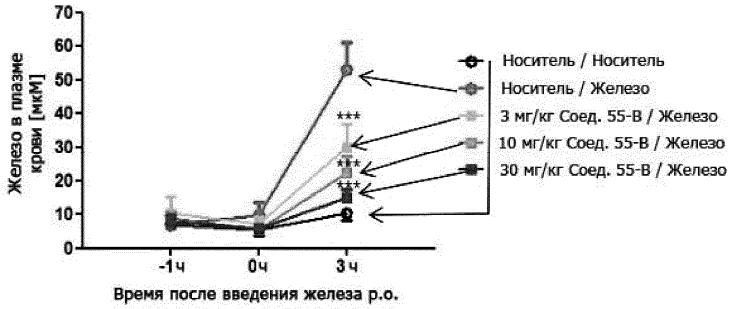
Фиг. 2



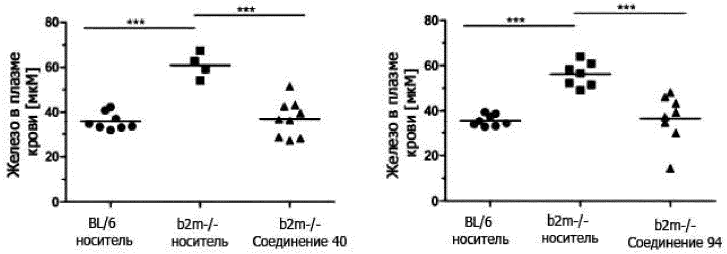
Фиг. 3А



Фиг. 3B



Фиг. 4



Фиг. 5