



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.29

(21) Номер заявки
202090860

(22) Дата подачи заявки
2014.01.23

(51) Int. Cl. C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ ТИАДИАЗОЛА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ SMN

(31) 61/755,680

(32) 2013.01.23

(33) US

(43) 2020.07.31

(62) 201591363; 2014.01.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Эксфорд Джейк, Дейлз Натали, Сунг
Моо Дзе (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010045303
WO-A1-2011082732
WO-A1-2012129338
JONG YEON HWANG ET AL.: "Solid-Phase Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Selective, Reagent-Based Cyclization of Acyldithiocarbamate Resins", J. COMB. CHEM., vol. 7, 19 October 2005 (2005-10-19), p. 816-819, XP002722067, compounds 8a, 8c, 8f, 8g, 8k

I. LALEZARI ET AL.: "Synthesis and Pharmacological Activity of 5-Substituted 2-(N,N-Dialkylaminoethyl)amino- and 2-N-Methylpiperazinyl-1,3,4-thiadiazoles", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 64, № 7, 1975, p. 1250-1252, XP002722068, table III, compounds 5b, 6b, 7b, 8b, 9b, 10b, 11b, 12b, 13b, 14b, 15b

G.G. RUSU ET AL.: "Thioureidoquinazolin-4(3H)-ones I. Acid-induced recyclization of 3-(N',N'-dialkylthioureido)quinazolin-4(3H)-ones into 1,3,4-thiadiazoles", RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, № 10, 2000, p. 1763-1766, XP002722069, compounds 2c, 2d

WO-A2-2010022055
WO-A1-2009058348
DD-A1-136963
WO-A1-2006008259
US-A-3677737
US-A-5086053
WO-A2-03094831
US-A1-2005065178
US-A1-2005101602

A. ALEMAGNA ET AL.: "1,3,4-Thiadiazoles-III. Nucleophilic reactivity of 2-aryl-5-chloro-derivatives", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS,

AMSTERDAM, NL, vol. 24, № 8, 1 January 1968 (1968-01-01), p. 3209-3217, XP002585513, ISSN: 0040-4020, Ninth to 11th paragraph on p. 3215

XIAO D. ET AL.: "Discovery of a series of potent arylthiadiazole H3 antagonists", BIOORGANIC&MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, № 2, 15 January 2011 (2011-01-15), p. 861-864, XP027593575, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.11.065 [retrieved on 2011-01-07], table 4; compounds 17b, 17d

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 26 June 2008 (2008-06-26), XP002722070, Database accession № 1031061-23-0, abstract

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 July 2007 (2007-07-19), XP002722071, Database accession № 942659-39-4, CAS Registry Numbers 942659-39-4, 942715-48-2

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 September 2009 (2009-09-09), XP002722072, Database accession № 1181524-94-6, abstract

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 29 November 2010 (2010-11-29), XP002722073, Database accession № 1254358-28-5, CAS Registry Numbers 1254358-28-5, 1254358-29-6, 1254359-36-8

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 March 2013 (2013-03-08), XP002722074, Database accession № 1422647-09-3, abstract

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 September 2013 (2013-09-22), XP002722075, Database accession № 1453002-96-4, abstract

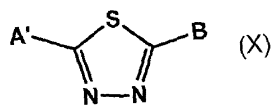
G.N. LIPUNOVA ET AL.: "Fluorine-Containing Heterocycles: VIII. Transformations of 2-Polyfluorobenzoylacrylates Having a Thiosemicarbazide Fragment", RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 38, № 12, 2002, p. 1790-1796, XP002722076, compound VII

WO-A1-2011130515

JINGBO XIAO ET AL.: "Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel SMN Protein Modulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, № 18, 22 September 2011 (2011-09-22), p. 6215-6233, XP55108439, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200497t, the whole document

TURNER B.J. ET AL.: "Survival motor neuron deficiency enhances progression in an amyotrophic lateral

- (57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (X) или их фармацевтически приемлемые соли и способы их терапевтического использования. Кроме того, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции.



Известный уровень техники

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (SMA) представляет собой наследственную, клинически гетерогенную группу нейромышечных нарушений, характеризующуюся разрушением клеток переднего рога спинного мозга. Пациенты страдают симметричной слабостью мышц ствола и конечностей, причем ноги поражаются больше, чем руки, и проксимальные мышцы слабее, чем дистальные; мышцы диафрагмы, лицевые и глазные не повреждаются. Существуют три формы возникающей в детстве SMA (типы I, II и III), и относительно недавно категоризирована форма возникающая у взрослых - форма IV, причем все они различаются в зависимости от возраста возникновения и тяжести клинического состояния, которое оценивают в результате клинических исследований, мышечной биопсии и электромиографии (EMG) (Munsat T.L., Davies K.E. (1992)).

Тип I (заболевание Верднига-Хоффмана) является наиболее острой и тяжелой формой, которая возникает до шестимесячного возраста, и смерть обычно наступает до двух лет; дети никогда не способны сидеть без поддержки. Симптомы такого заболевания могут просматриваться в матке как уменьшение движений плода; при рождении; или более часто в течение первых четырех месяцев жизни. Пораженные младенцы очень пассивны, испытывают затруднения с питанием, отличаются диафрагменным дыханием и характеризуются общей слабостью межреберных и вспомогательных дыхательных мышц. Пораженные дети никогда не сидят или не стоят и обычно умирают до достижения двух лет, причем смерть обычно происходит из-за дыхательной недостаточности.

Тип II (промежуточная, хроническая форма) наступает в возрасте между шестью и восемнадцатью месяцами; обычно наблюдается мышечная фасцикуляция и рефлексы сухожилий прогрессивно снижаются. Дети не способны стоять или ходить без помощи. Проблемы с питанием и проглатыванием обычно не наблюдаются при SMA II типа, хотя у некоторых пациентов зонд для искусственного кормления может оказаться необходимым. У большинства пациентов обычно развивается прогрессирующий мышечный сколиоз, который может потребовать хирургической коррекции. Подобно пациентам с I типом заболевания удаление трахеальной секреции и кашель могут стать затруднительными из-за неудовлетворительной бульбарной функции и слабости межреберных мышц. У таких пациентов наблюдается сильно выраженная гипотония, симметричный атрофический паралич и они не могут контролировать движения головы.

Тип III (заболевание Кугельберга-Веландера, или юношеская спинальная амиотрофия) представляет собой умеренную хроническую форму, которая возникает в возрасте после восемнадцати месяцев; развитие двигательных нейронов является нормальным, и способность ходить может сохраняться до различных возрастов. У таких пациентов часто развивается сколиоз и часто наблюдаются симптомы перегрузки суставов, обычно вызываемые слабостью. Продолжительность жизни является почти нормальной, но качество жизни заметно снижено.

Типы I, II и III SMA прогрессируют с течением времени, что сопровождается ухудшением состояния пациентов.

Возникающий у взрослых тип IV характеризуется слабостью во второй или третьей декаде жизни, с умеренным нарушением моторики, которое не сопровождается респираторными проблемами или проблемами питания. У взрослых SMA характеризуется незаметным наступлением и очень медленным развитием. При типе IV бульбарные мышцы редко поражаются. Вовсе не очевидно, что SMA IV типа этиологически связан с формами типов I-III.

Другие формы спинальной мышечной атрофии включают X-связанное заболевание, спинальную мышечную атрофию с респираторным дистрессом (SMARD), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди, или бульбарно-спинальную мышечную атрофию) и дистальную спинальную мышечную атрофию.

SMA вызывается мутациями в гене жизнеспособности двигательных нейронов (SMN), который существует у людей в двух формах (SMN1 и SMN2). Утрата SMN вредна для двигательных нейронов и приводит к нейромышечной недостаточности - характеристическому признаку указанного заболевания. С генетической точки зрения SMA представляет собой аутосомальное рецессивное состояние, вызываемое разрушением гена SMN1, расположенного в 5q13 (Lefebvre S. et al. (1995), Cell, 80:155-165). Более чем 98% пациентов со спинальной мышечной атрофией обладают гомозиготным разрушением SMN1 за счет делеций, перестроек или мутаций. Однако все такие пациенты сохраняют по меньшей мере одну копию SMN2.

На геномном уровне было обнаружено только пять нуклеотидов, которые отличают SMN1 ген от SMN2 гена. Кроме того, указанные два гена продуцируют идентичные мРНК, за исключением молчащей нуклеотидной цепи в экзоне 7, например C→T изменение шести пар оснований внутри экзона 7 в SMN2. Указанная мутация модулирует активность экзонного энхансера сплайсинга (Lorson and Androphy (2000), Hum. Mol. Genet., 9:259-265). Результатом такого или других нуклеотидных изменений в интронном и промоторном участках является то, что большинство SMN2 оказываются альтернативно сплайсированными и в их транскриптах отсутствуют экзоны 3, 5 или 7. Напротив, мРНК, транскрибированная из SMN1 гена, обычно является полной длины мРНК, в которой только небольшая часть ее транскриптов сплайсирована с удалением экзона 3, 5 или 7 (Gennarelli et al. (1995), Biochem. Biophys. Res. Commun.,

213:342-348; Jong et al. (2000), *J. Neurol. Sci.*, 173:147-153). Все SMA субъекты имеют по меньшей мере одну, а обычно от двух до четырех копий SMN2 гена, который кодирует тот же белок, что и SMN1; однако SMN2 ген продуцирует преимущественно усеченный белок (SMNA7) и только низкие уровни полной длины SMN белка.

SMNA7 белок является нефункциональным, и считают, что он быстро разрушается. Около 10% SMN2 пре-мРНК соответствующим образом сплайсировано и затем транслировано в полной длины SMN белок (FL-SMN), а остальные представляют собой SMNA7 копии. Эффективность SMN2 сплайсинга может зависеть от тяжести заболевания, и продуцирование полной длины транскрипта SMN2 может составлять от 10 до 50%. Кроме того, присутствие или отсутствие SMN1 гена, примерно 90% которого становится FL-SMN генным продуктом и белком, влияет на тяжесть SMA независимо от того, могут или нет они компенсировать усеченные SMNA7 копии. Низкий уровень SMN белка обеспечивает эмбриональное развитие, но этого недостаточно для поддержания выживаемости двигательных нейронов спинного мозга.

Клиническая тяжесть SMA пациентов обратно пропорционально коррелирует с числом SMN2 генов и с уровнем продуцирования функционального SMN белка (Lorson C.L. et al. (1999), *PNAS*, 96:6307- 6311; Vitali T. et al. (1999), *Hum. Mol. Genet.*, 8:2525-2532; Brahe C. (2000), *Neuromusc. Disord.*, 10:274-275; Feldkotter M. et al. (2002), *Am. J. Hum. Genet.*, 70:358-368; Lefebvre S., et al. (1997), *Nature Genet.*, 16:265-269; Coovert D.D. et al. (1997), *Hum. Mol. Genet.*, 6:1205-1214; Patrizi A.L. et al. (1999), *Eur. J. Hum. Genet.*, 7:301-309).

Современные терапевтические стратегии для SMA в большинстве своем сконцентрированы на повышении уровней содержания полной длины (дикого типа) SMN белка, на модулировании сплайсинга в направлении включения экзона 7, стабилизирующего белок дикого типа, и в меньшей степени на восстановлении мышечных функций в SMA путем обеспечения трофической поддержки или путем ингибирования атрофии скелетных мышц.

Механизм, приводящий к утрате двигательных нейронов и к мышечной атрофии, все еще остается неясным, хотя доступность животных моделей с указанным заболеванием быстро пополняет знания в указанной области (Frugier T. et al. (2000), *Hum. Mol. Genet.*, 9:849-58; Monani U.R. et al. (2000), *Hum. Mol. Genet.*, 9:333-9; Hsieh-Li H.M. et al. (2000), *Nat. Genet.* 24:66-70; Jablonka S. et al. (2000), *Hum. Mol. Genet.*, 9:341-6). Кроме того, функции SMN белка все еще частично непонятны и исследования указывают на то, что он может участвовать в метаболизме мРНК (Meister G. et al. (2002), *Trends Cell Biol.*, 12:472-8; Pellizzoni L. et al. (2002), *Science*, 298:1775-9) и, вероятно, в транспорте белков/мРНК к нейромышечным соединениям (Ci-fuentes-Diaz C. et al. (2002), *Hum. Mol. Genet.*, 11:1439-47; Chan Y.B. et al. (2003), *Hum. Mol. Genet.*, 12:1367-76; McWhorter M.L. et al. (2003), *J. Cell Biol.*, 162:919-31; Rossoll W. et al. (2003), *J. Cell Biol.*, 163:801-812).

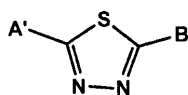
В дополнении к SMA отдельно имеются сообщения о том, что подкласс нейрогенного типа врожденного множественного артрогрипоза (врожденный AMC) включает делецию SMN1 гена, что позволяет предположить, что некоторая степень патологии у пораженных пациентов, по-видимому, связана с низкими уровнями SMN двигательных нейронов (L. Burgien et al. (1996), *J. Clin. Invest.* 98(5):1130-32). Врожденный AMC поражает людей и животных, например лошадей, крупный рогатый скот, овец, коз, свиней, собак и кошек (M. Longeri et al. (2003), *Genet. Sel. Evol.*, 35:S167-S175). Также было обнаружено, что риски развития или тяжести амиотрофического латерального склероза (ALS) коррелируют с низкими уровнями SMN двигательных нейронов.

До настоящего времени не существует доступного ключа или эффективного способа лечения SMA, и поэтому было бы желательно создать новые способы модулирования SMN, чтобы лечить субъектов, пораженных SMA, с нейрогенными врожденными AMC, ALS или с другими состояниями, связанными с дефицитом SMN. Кроме того, было бы выгодно получить новые мишени для лекарственных средств, которые можно было бы использовать как основу для создания эффективных терапевтических или диагностических средств для таких нейрональных состояний.

Сущность изобретения

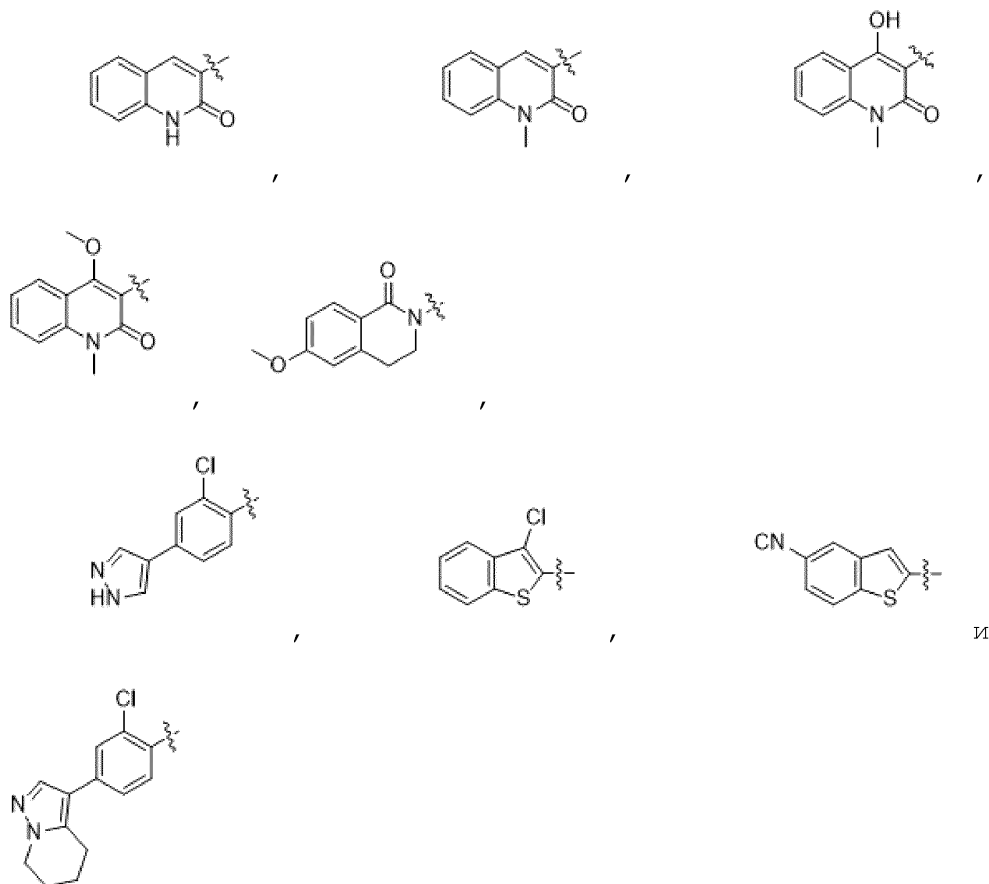
Существует необходимость в новых способах лечения и терапиях для спинальной мышечной атрофии. Настоящее изобретение приводит к получению соединений и их солей, их фармацевтических композиций и комбинаций, где указанные соединения представляют собой модуляторы спинальной мышечной атрофии. Настоящее изобретение, кроме того, приводит к созданию способов лечения, предотвращения или облегчения спинальной мышечной атрофии, включающих введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества модулятора SMN (например, соединения настоящего изобретения). В описании раскрыты различные варианты настоящего изобретения. Следует понимать, что указанные в каждом из вариантов признаки можно объединить с другими указанными признаками для получения дополнительных вариантов.

В некоторых аспектах, полученные в описании модуляторы SMN представляют собой соединения формулы X и их соли

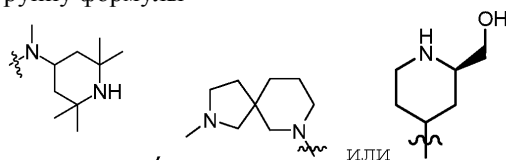


(X)

где A' выбирают из следующих структур:



а B представляет собой группу формулы



ИЛИ

В другом варианте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением формулы (X) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Один вариант настоящего изобретения представляет собой способ лечения, предотвращения или облегчения состояний, связанных с дефицитом SMN, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества модулятора SMN, включающей указанный модулятор.

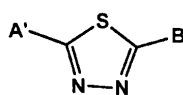
Другим вариантом настоящего изобретения является способ модулирования SMN белка путем введения модулятора SMN. В другом варианте указанный модулятор SMN способен повышать один или более из уровней содержания FL-SMN или SMNA7. В еще одном варианте указанный модулятор SMN способен предотвращать сплайсинг экзона 7 из SMN транскрипта.

Настоящее изобретение основано на открытии того факта, что модуляторы SMN настоящего изобретения (например, соединения формул (X)) способны модулировать SMN белки, например, через активацию промотора SMN, модуляцию сплайсинга (например, через предотвращение сплайсинга экзона 7 из SMN гена) и/или модулирование стабильности SMN белка.

Подробное описание предпочтительного варианта настоящего изобретения

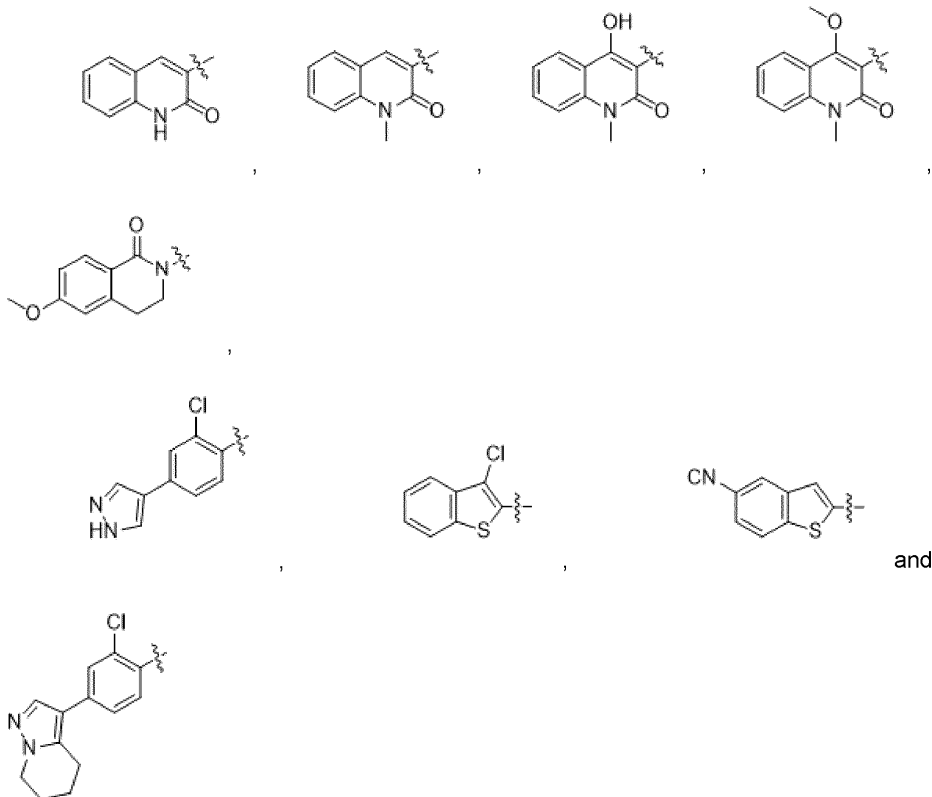
Как было указано выше, настоящее изобретение приводит к получению соединений, которые модулируют SMN активность. Такие соединения можно использовать *in vitro* или *in vivo* для модулирования (предпочтительно повышения) продуцирования и активности SMN в различных контекстах.

В первом варианте настоящего изобретения предложены соединения формулы X и их фармацевтически приемлемые соли, которые модулируют SMN активность. Соединения формулы X представлены формулой



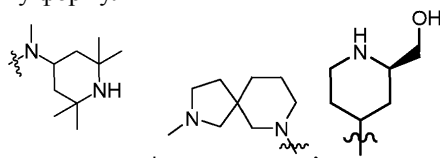
(X)

где A' выбирают из следующих структур:



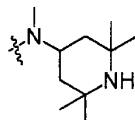
and

а В представляет собой группу формулы



и необязательно замещен 1-3 C₁-C₄-алкильными группами.

В одном из вариантов настоящего изобретения предложено соединение или его соль, где В представляет собой



В другом варианте настоящего изобретения предложено соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из

- 5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
- 6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2-метил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)-1,3,4-тиадиазола;
- 4-метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
- 4-гидрокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
- 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
- 1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
- хлористоводородной соли (R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола;

2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрила;

5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин; и

синтез 4-гидрокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она.

В другом варианте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединений в соответствии с любым одним из вариантов или их фармацевтически приемлемых солей и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте в настоящем изобретении предложен способ лечения, профилактики или облегчения состояний, связанных с дефицитом SMN, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединений или их солей по любому одному из указанных вариантов.

В другом варианте в настоящем изобретении предложен способ по указанному выше варианту, где указанное связанное с дефицитом SMN состояние представляет собой спинальную мышечную атрофию.

Для целей интерпретации рассматриваемого описания использованы следующие определения и, если соответствующие термины использованы в единственном числе, они также включают множественное число и наоборот.

В том смысле, как здесь использован, термин "модулятор SMN" включает агенты, такие как соединения настоящего изобретения, которые обладают способностью модулировать, например повышать, уровни SMN белка за счет по крайней мере одного из множества возможных механизмов. Нелимитирующая группа механизмов включает активацию промотора SMN, модуляцию сплайсинга (например, предотвращение сплайсинга экзона 7 из SMN гена) и модуляцию стабильности SMN белка. Модулятор SMNs способен модулировать, например повышать, уровни FL-SMN и/или SMNA7 за счет любого из указанных механизмов и/или может предотвращать разрушение SMNA7.

В том смысле, как здесь использован, термин "соединения настоящего изобретения" включает, но ими не ограничивается, соединения формулы (X).

В том смысле, как здесь использован, термин "состояния, связанные с дефицитом SMN" включает, но ими не ограничивается, спинальную мышечную атрофию (SMA), нейрогенного типа врожденный множественный артрогрипоз (врожденный AMC) и амиотрофический латеральный склероз (ALS).

В том смысле, как здесь использован, термин "спинальная мышечная атрофия", "SMA" включает три формы возникающего в детстве SMA: тип I (заболевание Верднига-Хоффмана); тип II (промежуточная хроническая форма); тип III (заболевание Кугельберга-Веландера, или юношеская спинальная амиотрофия); возникающий во взрослом состоянии тип IV; также как другие формы SMA, включающие X-связанное заболевание, спинальную мышечную атрофию с респираторным дистрессом (SMARD), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (заболевание Кеннеди, или бульбарно-спинальную мышечную атрофию) и дистальную спинальную мышечную атрофию.

Для целей интерпретации рассматриваемого описания использованы следующие определения и, если соответствующие термины использованы в единственном числе, они также включают множественное число и наоборот.

В том смысле, как здесь использован, термин "C₁₋₁₀-алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему от 1 до 10 атомов углерода. Термины "C₁₋₆-алкил" и "C₁₋₄-алкил" образованы соответственно. Представительные примеры C₁₋₁₀-алкилов включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил.

В том смысле, как здесь использован, термин "C₁₋₁₀-алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе, как определено в описании выше, содержащей от 1 до 10 атомов углерода. Термины "C₁₋₆-алкилен" и "C₁₋₄-алкилен" образованы соответственно. Представительные примеры C₁₋₁₀-алкиленов включают, но ими не ограничиваются, метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен, изопентилен, неопентилен, н-гексилен, 3-метилгексилен, 2,2-диметилпентилен, 2,3-диметилпентилен, н-гептилен, н-октилен, н-нонилен и н-децилен.

В том смысле, как здесь использован, термин "гало-C₁-C₄-алкил" относится к C₁-C₄-алкильной группе, как определено в описании, где по меньшей мере один из атомов водорода заменен на атом галогена. Гало-C₁-C₄-алкильная группа может быть моногало-C₁₋₄-алкилом, дигало-C₁₋₄-алкилом или полигало-C₁₋₄-алкилом, включая пергало-C₁₋₄-алкил. Моногало-C₁-C₄-алкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор внутри алкильной группы. Дигало-C₁-C₄-алкильные и полигало-C₁-C₄-алкильные группы могут иметь два или более одинаковых атомов галогенов или комбинации различных групп галогенов внутри алкила.

Обычно полигало-C₁₋₄-алкильная группа содержит вплоть до 12, или 10, или 8, или 6, или 4, или 3, или 2 групп галогенов. Нелимитирующие примеры гало-C₁₋₄-алкилов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорме-

тил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергало C_{1-4} -алкильная группа относится к C_1 - C_4 -алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогенов.

Термин "арил" относится к ароматической углеводородной группе, содержащей 6-20 атомов углерода в кольцевой части. Обычно арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, содержащий 6-20 атомов углерода и включающий одно или более из ароматических колец, конденсированных с одним или более из неароматических углеводородных колец. Неограничивающие примеры включает фенил, нафтил или тетрагидронафтил.

В том смысле, как здесь использован, термин " C_{1-10} -алкокси" относится к C_{1-10} -алкил-О-, где C_{1-10} -алкил определен в описании выше. Термин " C_1 - C_4 -алкокси" относится к C_1 - C_4 -алкил-О-, где C_1 - C_4 -алкил определен в описании выше. Представительные примеры C_{1-10} -алкокси включают, но ими не ограничиваются, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, гептилокси, октилокси и децилокси.

В том смысле, как здесь использован, термин "гетероцикл" или "гетероцикло" относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из О, S и N, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членной бициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из О, S и N, или 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членной трициклической кольцевой системы, содержащей 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 гетероатомов, выбранных из О, S и N, где N и S могут также быть необязательно окисленными до различных состояний окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена через гетероатом или атом углерода. Гетероцикл может включать конденсированные или мостиковые кольца, а также спироциклические кольца. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (ТГФ), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитаин, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитаин, оксатиан и тиоморфолин.

В том смысле, как здесь использован, термин " C_{3-12} -циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной группе, содержащей 3-12 атомов углерода. Термин " C_{3-8} -циклоалкил" относится к полностью насыщенной или ненасыщенной моноциклической углеводородной группе, содержащей 3-8 атомов углерода. Термин " C_{3-7} -циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной группе, содержащей 3-7 атомов углерода. Примеры моноциклических углеводородных групп включают, но ими не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил. Примеры бициклических углеводородных групп включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1], 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил. Примеры трициклических углеводородных групп включают, например, адамантил.

В том смысле, как здесь использован, термин " C_{3-12} -циклоалкилокси" относится к C_{3-12} -циклоалкил-О-, где C_{3-12} -циклоалкил определен в описании выше. Представительные примеры C_{3-12} -циклоалкилокси включают, но ими не ограничиваются, моноциклические группы, такие как циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклопентенилокси, циклогексилокси и циклогексенилокси и т.п. Примеры бициклических углеводородных групп включают борнилокси, индилокси, гексагидроиндилокси, тетрагидронафтилокси, декагидронафтилокси, бицикло[2.1.1]гексилокси, бицикло[2.2.1]гептилокси, бицикло[2.2.1]гептенилокси, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептилокси, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептилокси, бицикло[2.2.2]октилокси и т.п.

Примеры трициклических углеводородных групп включают, например, адамантилокси.

В том смысле, как здесь использован, термин "арилокси" относится как к группам -О-арил, так и -О-гетероарил, где арил и гетероарил определены в описании.

В том смысле, как здесь использован, термин "гетероарил" относится к 5-, 6- или 7-членным моноциклическим ароматическим кольцам, содержащим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из О, S и N, к 8-, 9- или 10-членным конденсированным бициклическим кольцевым системам, содержащим 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из О, S и N, или к 11-, 12-, 13- или 14-членным конденсированным трициклическим кольцевым системам, содержащим 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, выбранных из О, S и N, где по меньшей мере одно из колец бициклической или трициклической кольцевых систем является полностью ароматическим. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-тиазолил, 4- или 5-1,2,3-тиазолил, тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиризинил, 2-пиризинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-изоиндолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индазолил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-пуринил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-хинолинзинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталазинил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-нафтиридинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-4аН-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-карбазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карболинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил,

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-перимидинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- или 10-фенантролинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-феназинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феноптиазинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феноксазинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-бензизохинолинил, 2-, 3-, 4- или тиено[2,3-*b*]фуранил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-7Н-пиразино[2,3-*c*]карбазолил, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-2Н-фуоро[3,2-*b*]пиранил, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- или 8-5Н-пиридо[2,3-*d*]-О-оксазинил, 1-, 3- или 5-1Н-пиразоло[4,3-*d*]оксазолил, 2-, 4- или 5-4Н-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, 3-, 5- или 8-пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, 2-, 3-, 5- или 6-имидазо[2,1-*b*]тиазолил, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- или 9-фуоро[3,4-*c*]циннолинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- или 11-4Н-пиридо[2,3-*c*]карбазолил, 2-, 3-, 6- или 7-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил, 7-бензо[*b*]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-бензоксапинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензоксазинил, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-1Н-пирроло [1, 2-*b*][2]бензапинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изооксинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо[*b*]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил и 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил.

В том смысле, как здесь использован, термин "галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бром и йоду. В том смысле, как здесь использован, термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются организацией и конфигурацией атомов. Также в том смысле, как здесь использован, термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для конкретного соединения настоящего изобретения, и включает геометрические изомеры. Следует понимать, что заместитель может быть присоединен по хиральному центру атома углерода. Поэтому настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереоизомеры или рацематы соединений. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин используют для обозначения рацемической смеси, когда она присутствует. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определена в соответствии с системой Чан-Ингольд-ПРЕЛОГА R-S. Если соединение является чистым энантиомером, его стереоизомерию у каждого хирального атома углерода можно определять или как R, или как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, можно обозначать как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращение), в котором они вращают плоскость поляризации света с длиной волны D линии натрия. Некоторые из раскрытых в описании соединений содержат один или более из асимметрических центров или осей и поэтому могут существовать энантиомеры, диастереоизомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получить, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или разделить, используя обычные методики. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E или Z конфигурации. Если рассматриваемое соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель у циклоалкила может иметь цис- или трансконфигурацию. Подразумевается, что также включены все таутомерные формы.

В том смысле, как здесь использованы, термины "соль" или "соли" относятся к солям присоединения кислот или солям присоединения оснований соединений настоящего изобретения. Термин "соли" включает, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения и которые обычно не являются нежелательными с биологической или других точек зрения. Во многих случаях соединения настоящего изобретения способны образовывать соли кислот и/или оснований за счет присутствия amino и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот можно образовывать с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например такие соли, как ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкурокат, гиппурат, гидроидид/иодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памонат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, субсалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Неорганические кислоты, с которыми можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, с которыми можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую ки-

слоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно образовать с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, с которыми можно образовать соли, включают, например, соли аммония и соли металлов из колонок I до XII периодической таблицы. В некоторых вариантах такие соли получают с натрием, калием, аммонием, кальцием, магнием, железом, серебром, цинком и медью; наиболее подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, с которыми можно образовать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холина, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходных соединений, щелочных или кислотных фрагментов обычными химическими способами. Обычно такие соли можно получить, осуществляя взаимодействие указанных соединений в форме свободной кислоты со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат или т.п., Na, Ca, Mg или K) или осуществляя взаимодействие указанных соединений в форме свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, или в органическом растворителе, или в смеси двух указанных. Обычно желательно использование неводных сред, таких как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, если это практично. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Любая из приведенных в описании формул также представляет собой как немеченные формы, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображающие приведенные в описании формулы, за исключением того что один или более из атомов заменен атомом, обладающим выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение включает различные меченные изотопами соединения, как определено в описании, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения полезны при исследованиях метаболизма (с ^{14}C), при изучении кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), при детектировании или в технике получения изображений, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однопротонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения в тканях лекарственных средств или субстратов, или при лечении пациентов радиоактивными соединениями. В частности, ^{18}F или меченные изотопами соединения могут оказаться особенно желательными для PET или SPECT исследований. Изотопически меченные соединения настоящего изобретения и их пролекарства можно обычно получить, осуществляя процедуры, раскрытые на схемах или в примерах и примерах получения, раскрытых далее, путем замены не меченного изотопически реагента на легко доступный меченный изотопами реагент.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, особенно дейтерием (например, ^2H или D), может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, возникающие за счет более высокой метаболической стабильности, например увеличения *in vivo* времени полужизни, или уменьшения требуемых доз, или улучшения терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в контексте настоящего изобретения рассматривается как заместитель соединения формулы (X). Концентрацию такого более тяжелого изотопа, более конкретно дейтерия, можно определить, используя фактор изотопного обогащения. Термин "фактор изотопного обогащения" в том смысле, как здесь использован, означает отношение между избыточным содержанием изотопа и природным содержанием конкретного изотопа. Если указано, что заместитель в соединении настоящего изобретения является дейтерием, такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого из указанных атомов дейтерия по меньшей мере (52,5% дейтерия включено по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (включено 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включено 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включено 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включено 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включено 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включено 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включено 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включено 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включено 99,5% дейтерия). Меченные изотопами соединения формулы (X) можно получить, используя обычные методики, хорошо известные специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые раскрыты в сопровождающих примерах и примерах получения, используя соответствующие меченные изотопами реагенты вместо использованных ранее немеченных изотопами реагентов.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть замещен изотопами, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения настоящего изобретения, т.е. соединения формулы (X), которые содержат группы, спо-

способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут быть способны образовывать со-кристаллы с помощью подходящих образователей со-кристаллов. Такие со-кристаллы можно получить из соединений формулы (X), используя известные методики образования со-кристаллов. Такие методики включают измельчение, нагревание, совместное сублимирование, совместное плавление или осуществление контактирования в растворе соединения формулы (X) с образователем со-кристаллов в условиях кристаллизации и выделение полученных таким образом со-кристаллов. Подходящие образователи со-кристаллов включают те, что раскрыты в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении предложены далее со-кристаллы, включающие соединение формулы (X).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения настоящего изобретения относится к такому количеству соединения настоящего изобретения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию субъекта, например уменьшение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчение симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку развития заболевания или предотвращение заболевания и т.д. В одном нелимитирующем варианте термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения настоящего изобретения, которое, будучи введено субъекту, является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предотвращения и/или облегчения состояния, или расстройства, или заболевания, (i) опосредованного (SMN) геном выживаемости двигательных нейронов или генным продуктом, или в результате SMNA7 разрушения, или относительными уровнями FL-SMN и SMNA7, (ii) связанного с SMN активностью, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или ненормальной) SMN; или (2) уменьшения или ингибирования активности SMN; или (3) уменьшения или ингибирования экспрессии SMN1 или SMN2.

В другом нелимитирующем варианте термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения настоящего изобретения, которое, будучи введено в клетку или ткань, или в неклеточный биологический материал или среду, является эффективным в отношении по меньшей мере частичного уменьшения или ингибирования активности SMN; или по меньшей мере частичного уменьшения или ингибирования экспрессии SMN, причем в обоих случаях за счет модулирования относительных уровней FL-SMN и SMNA7.

Выражения "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используют в описании для обозначения такого количества, которого достаточно для уменьшения по крайней мере на около 15%, предпочтительно по крайней мере на 50%, более предпочтительно по крайней мере на 90% и наиболее предпочтительно предотвращает клинически значимый дефицит активности, функций и реакций хозяина. Альтернативно терапевтически эффективным количеством является такое количество, которого достаточно для того, чтобы вызвать улучшение клинически значимого состояния/симптома у хозяина.

Эффективное количество может меняться в зависимости от таких факторов, как размер и масса субъекта, типа заболевания или конкретного соединения настоящего изобретения. Например, выбор соединения настоящего изобретения может повлиять на то, что составляет "эффективное количество". Специалисты в данной области смогут изучить перечисленные в описании факторы и сделать выводы относительно определения эффективного количества соединения настоящего изобретения без ненужных экспериментов.

На схему введения может повлиять размер эффективного количества. Соединение настоящего изобретения можно вводить субъекту или до, или после возникновения состояний, связанных с дефицитом SMN. Кроме того, несколько разделенных доз, также как и отсроченную во времени дозировку, можно вводить ежедневно или последовательно, или дозу можно вводить непрерывно, или можно использовать болюсные инъекции. Кроме того, дозы соединения(ий) настоящего изобретения можно пропорционально повышать или снижать в зависимости от требований терапевтической или профилактической ситуации. В том смысле, как здесь использован, термин "субъект" относится к животным. Обычно животным является млекопитающее. Термин субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых вариантах субъект является приматом. В других вариантах субъектом является человек.

В том смысле, как здесь использован, термины "ингибирует", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к улучшению или супрессии конкретного состояния, или симптома, или расстройства, или заболевания, или значимого снижения базовой активности биологической активности или процесса.

В том смысле, как здесь использованы, термины "лечить", "лечение" или "процесс лечения" любого заболевания или расстройства относятся в одном варианте к ослаблению заболевания или расстройства (например, к замедлению или остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте термины "лечить", "лечение" или "процесс лечения" относятся к смягчению или ослаблению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть неочевидны для пациента. В еще одном варианте термины "лечить", "лечение" или "процесс лечения" относятся к модулированию заболевания или расстройства, или физиологически (например, за счет стабилизации явных симптомов), или физиологически (например, за счет стаби-

лизации физических параметров), или обоими способами. В еще одном варианте термины "лечить", "лечение" или "процесс лечения" относятся к предотвращению или задержке возникновения, или развития, или прогресса заболевания или расстройства.

В том смысле, как здесь использовано, выражение субъект "нуждается в лечении" используют, если такой субъект получит пользу биологическую, медицинскую или для качества жизни от такого лечения.

В том смысле, как здесь использованы, термины, использованные в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует рассматривать включающими как единственное число, так и множественное число, если в описании не указано иначе, или очевидно не противоречит контексту.

Все раскрытые в описании способы можно осуществить в любом подходящем порядке, если в описании не указано иначе или другим образом, который явно не противоречит контексту. Любой или все примеры или языковые выражения (например, "такой как") приведены в описании просто для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывают ограничений на объем настоящего изобретения, который в остальных случаях определен в формуле изобретения.

Любой асимметрический атом (например, углерод или т.п.) соединения(ий) настоящего изобретения может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах каждый асимметрический атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерного избытка, по меньшей мере 60% энантиомерного избытка, по меньшей мере 70% энантиомерного избытка, по меньшей мере 80% энантиомерного избытка, по меньшей мере 90% энантиомерного избытка, по меньшей мере 95% энантиомерного избытка, или по меньшей мере 99% энантиомерного избытка в (R)- или (S)-конфигурациях. Заместители у атомов с ненасыщенными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-формах.

Соответственно в том смысле, как здесь использовано, соединение настоящего изобретения может присутствовать в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде практически чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров можно разделить, используя физико-химические различия составляющих, на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например используя хроматографию и/или фракционную кристаллизацию.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделить на оптические антиподы известными способами, например, разделяя их диастереоизомерные соли, полученные с оптически активными кислотами или основаниями, и высвобождая указанные оптически активные кислотные или основные соединения. В частности, основной фрагмент можно таким образом использовать для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-р-толуилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделить, используя хиральную хроматографию, например высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), используя хиральный абсорбент.

Соединения настоящего изобретения получают или в свободной форме, или в форме их солей, или в форме их пролекарственных производных.

Если в одной молекуле одновременно присутствуют как основная группа, так и кислотная группа, соединения настоящего изобретения могут также образовывать внутренние соли, например цвиттерионные молекулы.

Кроме того, соединения настоящего изобретения, включая их соли, также можно получить в форме их гидратов или они могут включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения настоящего изобретения могут в зависимости от их природы или в результате создания образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому следует понимать, что настоящее изобретение включает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения настоящего изобретения (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более из молекул растворителя. Такими молекулами растворителей являются те, которые обычно используют в фармацевтической практике и которые, как известно, не причиняют вреда реципиенту, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к такому комплексу, в котором молекулами растворителя являются молекулы воды.

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, гидраты и сольваты, могут сами или в результате получения образовывать полиморфы.

Настоящее изобретение далее включает любые варианты способа настоящего изобретения, в которых промежуточное соединение, получаемое на любой его стадии, используют в качестве исходного материала и осуществляют остальные стадии, в которых исходные материалы образуются *in situ* условиях реакции или в которых реакционные компоненты используют в форме их солей или оптически чистых материалов.

Соединения настоящего изобретения и промежуточные соединения можно также превращать друг в

друга, используя способы, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает получение фармацевтической композиции, включающей соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическую композицию можно получить для конкретного способа введения, такого как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получить в форме твердого вещества (включая, без ограничений, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничений, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергать обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферирующие агенты, также как адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферные агенты и т.д.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, включающие активный ингредиент вместе с разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином; смазывающими агентами, например двуокисью кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также используют связующие, например алюминийсиликат магния, пасту крахмала, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон; при желании используют разрыхлители, например крахмалы, агар, альгиновую кислоту или ее натриевую соль, или вспенивающиеся смеси; и/или абсорбенты, красители, отдушки и подсластители.

Таблетки могут быть или покрыты пленкой или желудочным покрытием в соответствии с хорошо известными специалистам в данной области способами. Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения настоящего изобретения в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального использования, получают любым способом, известным специалистам в данной области, для приготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более из агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусовых агентов, красящих агентов и консервантов для получения фармацевтически привлекательных на вид и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для производства таблеток. Такими эксципиентами служат, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; способствующие гранулированию или разрушению агенты, например кукурузный крахмал, или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин или смола акации; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без оболочки или могут иметь оболочку, нанесенную известными способами, для замедления разрушения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить замедленное действие в течение длительного периода. Например, можно использовать продлевающий действие материал, такой как глицеринмоностеарат или глицериндистеарат.

Композиции для перорального использования могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым веществом разбавителя, например карбоната кальция, фосфата кальция или каолина, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например кокосовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Некоторые композиции для инъекций представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно получать из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции можно стерилизовать и/или они могут содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, ускорители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают, используя обычные способы смешивания, гранулирования или нанесения покрытий соответственно, и могут содержать около 0,1-75% или содержать около 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения включают эффективное количество соединения настоящего изобретения с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, которые способствуют проникновению через кожу хозяина. Например, трансдермальные устройства в форме повязок, включающих поддерживающую основу, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителем, необязательно с контролирующим скорость барьером для доставки соединения через кожу хозяина с контролируемой и заранее установленной скоростью в течение длительного промежутка времени, и средства для закрепления устройства на коже хозяина.

Подходящие композиции для местного применения, например для кожи или для глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые композиции, например, для доставки с

помощью аэрозолей или т.п. Такие системы для местной доставки особенно пригодны для нанесения на кожу, например, для лечения рака кожи, например для профилактического использования в противосолнечных кремах, лосьонах, спреях и т.п. Они особенно пригодны для использования в композициях для местного применения, включая косметические композиции, хорошо известные специалистам. Такие композиции могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, повышающие тоничность агенты, буферы и консерванты.

В том смысле, как здесь использован, термин "местное применение" также относится к ингаляциям или применениям для введения в нос. Обычно они поставляются в форме сухих порошков (или отдельно в виде смеси, например сухой смеси с лактозой, или в виде смешанных частиц компонентов, например с фосфолипидами) для сухих порошковых ингаляторов или в виде аэрозолей, распыляемых из контейнеров, находящихся под давлением, насосов, спреев, атомайзеров или небулайзеров с использованием подходящего пропелланта или без такового.

Настоящее изобретение также обеспечивает получение безводных фармацевтических композиций и дозовых форм, включающих соединения настоящего изобретения в качестве активных ингредиентов, так как вода может способствовать разложению некоторых соединений. Безводные фармацевтические композиции и дозовые формы настоящего изобретения можно получить, используя безводные или с низким содержанием воды ингредиенты в условиях низкой влажности. Безводные фармацевтические композиции можно получить и хранить таким образом, чтобы поддерживать их безводный характер. Соответственно безводные композиции упаковывают, используя материалы, которые, как известно, предотвращают соприкосновение с водой, такие как те, что включены в рецептурные справочники. Примеры подходящих упаковок включают, но ими не ограничиваются, герметически запаянную фольгу, пластики, единичные дозовые контейнеры (например, ампулы), блистерные упаковки и контурные упаковки ленточного типа.

Настоящее изобретение обеспечивает получение фармацевтических композиций и дозовых форм, которые включают один или более из агентов, которые уменьшают скорость, с которой соединения настоящего изобретения в качестве активных ингредиентов, разлагаются. Такие агенты, именуемые в описании "стабилизаторами", включают, но ими не ограничиваются, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH буферы или буферные соли и т.д.

Соединения формулы I в свободной форме или в форме солей, демонстрируют ценные фармакологические свойства, например свойство модулирования продуцирования полной длины SMN белка, например, как показано в *in vitro* и *in vivo* тестах, представленных в следующих разделах, и поэтому показаны для лечения или для использования в качестве исследовательских химикалиев, например в качестве соединений-зондов.

Так, в следующем варианте настоящее изобретение предлагает использование соединений формулы (X) или их солей в терапии. В следующем варианте указанную терапию выбирают из заболеваний, которые можно лечить за счет модулирования продуцирования полной длины SMN белка. В другом варианте указанное заболевание выбирают из вышеприведенного списка, особенно спинальной мышечной атрофии.

В другом варианте в настоящем изобретении предложен способ лечения заболеваний, которые можно лечить путем модулирования продуцирования полной длины SMN белка, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединений формулы (X) или их солей нуждающемуся в таком лечении пациенту. В следующем варианте указанное заболевание выбирают из вышеприведенного списка, особенно спинальной мышечной атрофии.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть в единичных дозах около 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта массой около 50-70 кг, или около 1-500 мг, или около 1-250 мг, или около 1-150 мг, или около 0,5-100 мг, или около 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективные дозы соединений, фармацевтические композиции или их комбинации зависят от вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, конкретного расстройства или заболевания, подлежащего лечению, или его тяжести. Врач, клиницист или ветеринар, специалист в данной области, сможет легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или прекращения развития указанного расстройства или заболевания.

Представленные выше характеристики доз продемонстрированы в *in vitro* и *in vivo* тестах с использованием млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения настоящего изобретения можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* или энтерально, парэнтерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензий или в водных растворах. Дозы *in vitro* могут находиться в интервале около 10^{-3} и 10^{-9} мольных концентраций. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может меняться в зависимости от способа введения в интервале около 0,1-500 мг/кг или около 1-100 мг/кг.

Соединения настоящего изобретения можно вводить или одновременно с, или до, или после введения одного или более из других терапевтических агентов. Соединения настоящего изобретения можно вводить отдельно, тем же, или другим способом введения, или вместе в той же самой фармацевтической композиции, что и другие агенты.

Все исходные материалы, составляющие реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, использованные при синтезе соединений настоящего изобретения, или являются коммерчески доступными, или могут быть получены способами органического синтеза, хорошо известными специалистам в данной области (Houben-Weyl, 4th ed., 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, vol. 21). Кроме того, соединения настоящего изобретения можно получить способами органического синтеза, известными специалистам в данной области, как представлено в следующих примерах.

Получение соединений.

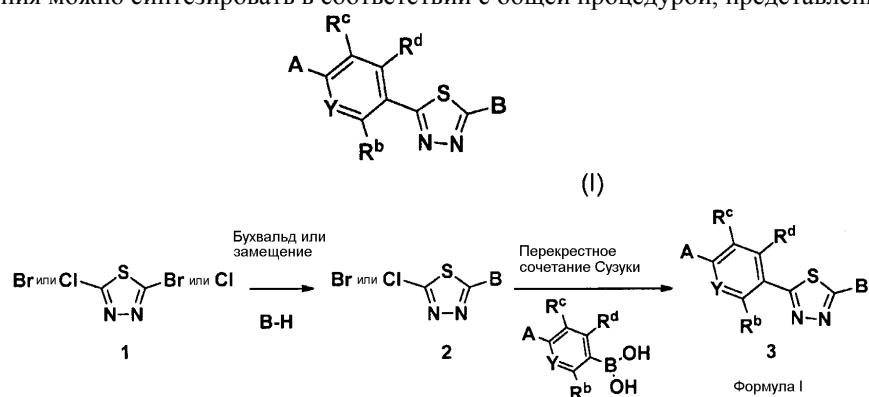
Следует понимать, что приводимое далее описание, комбинации заместителей и/или переменные в изображенных формулах допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Специалистам в данной области должно быть хорошо известно, что в раскрытых далее способах функциональные группы промежуточных соединений может понадобиться защитить, используя соответствующие защитные группы. Такие функциональные группы включают гидроксильные, фенольные, аминокислотные и карбоновые кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксильных или фенольных групп включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил и т.п. Подходящие защитные группы для аминокислотных и гуанидиновых групп включают трет-бутилкарбонил, бензилкарбонил и т.п. Подходящие защитные группы для карбоновых кислот включают сложные алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры.

Защитные группы можно присоединять или удалять в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области и которые раскрыты в описании. Использование защитных групп подробно раскрыто у Green, T.W. и P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd ed., Wiley. Защитные группы могут быть также полимерными смолами, такими как смола Ванга или смола 2-хлортритилхлорида.

Специалисты в данной области должны также хорошо понимать, что хотя такие защищенные производные соединений настоящего изобретения могут сами по себе не обладать фармакологической активностью, их можно вводить субъекту и после процесса метаболизма в организме они образуют соединения настоящего изобретения, которые являются фармакологически активными. Такие производные могут поэтому описываться как "пролекарства". Все пролекарства соединений настоящего изобретения включены в объем настоящего изобретения.

Следующие схемы реакций иллюстрируют способы получения соединений рассматриваемого изобретения. Специалисты в данной области смогут получать указанные соединения аналогичными способами или способами, хорошо известными специалистам в данной области. Обычно исходные компоненты и реагенты можно получить из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Ftorchem USA, Strem, других коммерческих производителей, или синтезировать в соответствии с источниками, хорошо известными специалистам в данной области, или получить способами, раскрытыми в рассматриваемом изобретении. A, B, X, R, R¹, R², R³, R⁴ имеют значения, определенные в описании, если не указано иначе. Обычно тиадиазольные соединения формулы (X) настоящего изобретения можно синтезировать в соответствии с общей процедурой, представленной на схеме 1.



Общая схема 1

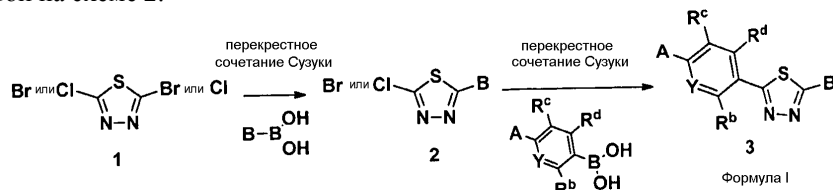
Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции коммерчески доступны, или их можно получить в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, раскрытыми в описании. Обычно соединения настоящего изобретения получают в соответствии с вышеприведенной схемой реакции 1 следующим образом.

Дигалогтиадиазол (1) реагирует в реакции замещения или в катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания (Бухвальда) со спиртом или амином (B) до получения тиадиазольного промежуточного соединения (2).

Реакция сочетания, катализируемая переходным металлом, такая как реакция Сузуки, между галогидным соединением (2) и замещенным арильным или гетероарильным соединением A, таким как боро-

новая кислота или боронатный эфир, приводит к получению соединения (3) формулы (X) настоящего изобретения.

В альтернативном варианте соединения формулы (X) можно синтезировать в соответствии с общей схемой, раскрытой на схеме 2.

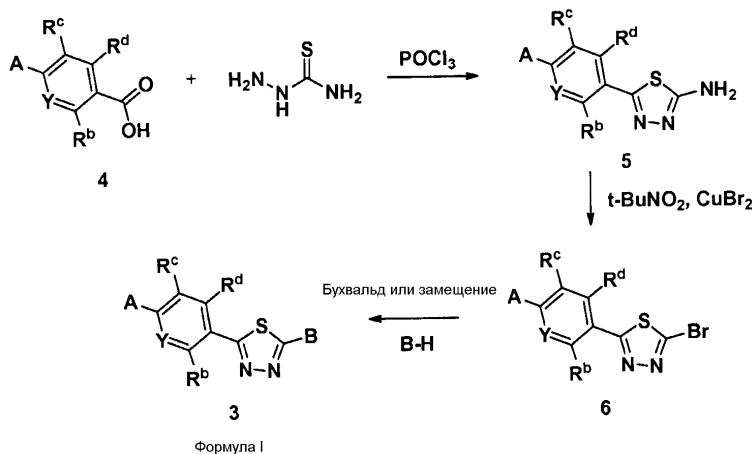


Общая схема 2

Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции коммерчески доступны, или их можно получить в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, раскрытыми в описании. Обычно соединения настоящего изобретения получают в соответствии с приведенной выше схемой 2 реакции Сузуки следующим образом.

Дигалотиadiaзол (1) реагирует в катализируемой переходными металлами реакции перекрестного сочетания, такой как реакция Сузуки, с бороновой кислотой или эфиром, получая тиadiaзольное промежуточное соединение (2). Тиadiaзольное промежуточное соединение (2) реагирует во второй катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания, такой как реакция Сузуки, до получения тиadiaзола (3) формулы (X) настоящего изобретения.

Соединения формулы (X) можно также получить в соответствии с общей процедурой, раскрытой на схеме 3.



Общая схема 3

Исходные материалы для вышеприведенной схемы реакции коммерчески доступны, или их можно получить в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, раскрытыми в описании. Обычно соединения настоящего изобретения получают в соответствии с вышеприведенной схемой реакции 3 следующим образом.

Замещенная арилом или гетероарилом карбоновая кислота (4) реагирует с гидразинкарботиоамидом и фосфорилхлоридом с образованием аминотиadiaзольного промежуточного соединения (5). Тиadiaзольное промежуточное соединение (5) затем подвергают взаимодействию с трет-бутилнитрилом и CuBr₂ до получения тиadiaзольного промежуточного соединения (6). Тиadiaзольное промежуточное соединение (6) реагирует в реакции замещения или в катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания (Бухвальд) со спиртом или с амином (B) до получения тиadiaзола (3) формулы (X) настоящего изобретения.

Общие схемы 1, 2 и 3 можно осуществить для различных ароматических A групп, таких как замещенные фенолы, нафтилы, гетероарилы и т.п., и для различных аминов B групп, таких как замещенные аминопиперидин, пиперидин, пиперазин, гомопиперазины, пирролидины, бициклические амины и т.п., до получения соединения формулы (X) настоящего изобретения. Рутинные стратегии защитных групп могут потребоваться для получения конечных соединений формулы (X).

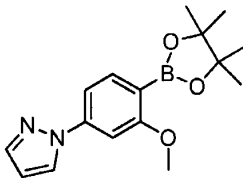
Все исходные материалы, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители, катализаторы и акцепторы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, или являются коммерчески доступными или их можно получить способами органического синтеза хорошо известными специалистам в данной области. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно получить способами органического синтеза, известными специалистам в данной области из следующих примеров.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует

рассматривать как ограничивающие изобретение. Температуры даны в градусах Цельсия. Если не указано иначе, все процессы выпаривания осуществляют при пониженном давлении, предпочтительно между около 15 и 100 мм рт.ст. (=20-133 мбар). Структуры полученных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждены стандартными аналитическими способами, например микроанализом и спектральными характеристиками, например ЖХ-МС, ЯМР, CHN. Используются сокращения, которые обычно используют специалисты, список сокращений приведен в конце экспериментального раздела.

Синтез промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1. Синтез 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразола.



Стадия 1. (4-Бром-3-метоксифенил)гидразин.

4-Бром-3-метоксанилин (3,0 г, 14,85 ммоль) суспендируют в концентрированной HCl (50 мл), и полученную смесь охлаждают до 0°C на бане со льдом. Раствор нитрита натрия (1,23 г, 17,82 ммоль) в 10 мл воды очень медленно добавляют к реакционной смеси. Полученная смесь становится желтой, затем коричневой с желтыми помутнениями, указывающими на диазотизацию. Полученную диазониевую соль выдерживают при 0°C в течение часа и затем очень медленно добавляют (осторожно, крайне экзотермическая реакция) раствор дигидрата хлорида олова (II) (10,05 г, 44,5 ммоль) в концентрированной HCl (20 мл). Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 0°C затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтруют и фильтровальную лепешку промывают холодной H₂O, получая (4-бром-3-метоксифенил) гидразин в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (3,1 г, МС: 218 [M+H⁺]).

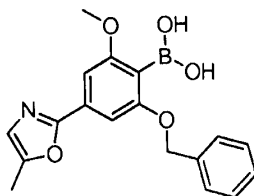
Стадия 2. 1-(4-Бром-3-метоксифенил)-1Н-пиразол.

К раствору (4-бром-3-метоксифенил)гидразина (62 г, 245 ммоль) в этаноле (310 мл) добавляют тетраметоксипропан (40,2 г, 245 ммоль) в течение нескольких минут и полученную смесь нагревают до внутренней температуры 70°C. Полученную смесь перемешивают при 70°C в течение 1,5 ч, затем медленно охлаждают до комнатной температуры. Этанол удаляют в вакууме и полученный остаток суспендируют в EtOAc. Полученный остаток нейтрализуют 1 М водным раствором гидроксида натрия (~700 мл), вызывая образование осадка. Двухфазную смесь фильтруют и полученный фильтрат экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия и концентрируют до получения 30 г 1-(4-бром-3-метоксифенил)-1Н-пиразола в виде твердого вещества черного цвета (30 г, МС: 254 [M+H⁺]).

Стадия 3. 1-(3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразол.

1-(4-Бром-3-метоксифенил)-1Н-пиразол (28,5 г, 113 ммоль), би(пинаколато)диборон (42,9 г, 169 ммоль), карбонат калия (15,56 г, 113 ммоль) и аддукт PdCl₂ (dppf). CH₂Cl₂ (9,20 г, 11,26 ммоль) добавляют в 2 л круглодонную колбу, затем добавляют диоксан (700 мл). Полученную реакционную смесь продувают N₂ и перемешивают в атмосфере N₂ при внутренней температуре 84°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь фильтруют через заменяемую фильтровальную воронку и концентрируют на силикагеле. Полученную смесь очищают, используя хроматографическую колонку (20% EtOAc в гептанах). Необходимые фракции собирают и концентрируют до получения 13,5 г 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразола.

Промежуточное соединение 2. Синтез (2-(бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)бороновой кислоты.



Стадия 1. Метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-гидроксibenзоат.

К смеси метил 4-бром-3,5-дигидроксibenзоата (18,8 г, 76 ммоль) и карбоната калия (5,26 г, 38,1 ммоль) в ДМФ (190 мл) добавляют бензилбромид (3,17 мл, 26,6 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют 200 мл воды и подкисляют до pH 1, медленно добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту. Полученный раствор экстрагируют смесью 1:1 этилацетат/простой эфир (6X) и объединенные экстракты промывают водой (8X), насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют до получе-

ния твердого вещества оранжевого цвета. Твердое вещество суспендируют в DCM (200 мл) и перемешивают в течение ночи. Твердое вещество (в основном непрореагировавший 4-бром-3,5-дигидроксибензоат) удаляют фильтрованием и полученный фильтрат концентрируют до получения масла оранжевого цвета, которое очищают, используя хроматографическую колонку (80 г силикагеля, 2:1 DCM при элюировании гептаном, затем элюирование DCM) до получения метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-гидроксибензоата (4,66 г).

МС (M+1)=337,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,32-7,57 (м, 6H), 7,26 (д, J=1,52 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), а также дибензилированного метил 3,5-бис(бензилокси)-4-бромбензоата (1,8 г).

Стадия 2. Метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксибензоат.

К смеси метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-гидроксибензоата (3,69 г, 10,94 ммоль) и карбоната калия (3,03 г, 21,98 ммоль) в ДМФ (27 мл) добавляют метилиодид (0,753 мл, 12,04 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи, после чего ее разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (4X). Объединенные экстракты промывают водой (8X), соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют до получения метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксибензоата в виде твердого вещества белого цвета (3,72 г).

МС (M+1)=351,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,31-7,59 (м, 7H), 5,24 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 3H).

Стадия 3. 3-(Бензилокси)-4-бром-5-метоксибензойная кислота.

К раствору метил 3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксибензоат (3,72 г, 10,59 ммоль) в смеси 1:1 MeOH/ТГФ (50 мл) добавляют водный раствор гидроксида натрия (1 М, 53,0 мл, 53,0 ммоль).

После 10 мин летучие удаляют при пониженном давлении и полученный раствор подкисляют до pH 1, добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту, в результате чего образуется твердый осадок белого цвета. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (2X) и DCM (3X). Объединенные экстракты промывают соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют до получения 3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксибензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета (3,41 г).

МС (M-1)=335,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,21-7,49 (м, 7H), 5,16 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).

Стадия 4. 3-(Бензилокси)-4-бром-5-метокси-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамид.

К суспензии 3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксибензойной кислоты (2,0 г, 5,93 ммоль) и 4 капли ДМФ в DCM (40 мл) медленно добавляют оксалилхлорид (0,57 мл, 6,52 ммоль). Через 3 ч растворитель удаляют и полученный остаток снова растворяют в DCM (10 мл). К полученному раствору медленно добавляют смесь пропаргиламина (0,46 мл, 7,12 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 17,8 ммоль) в DCM (2 мл). Через 30 мин полученный раствор разбавляют простым эфиром, промывают водой (2X), 1 М хлористоводородной кислотой (2X), водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют до твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество тщательно растирают с диэтиловым эфиром и сушат в вакууме до получения 3-(бензилокси)-4-бром-5-метокси-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (1,88 г) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

МС=374,0 (M+1).

Стадия 5. 2-(3-(Бензилокси)-4-бром-5-метоксифенил)-5-метилоксазол.

К раствору 3-(бензилокси)-4-бром-5-метокси-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (0,455 г, 1,22 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляют гидрид натрия (60 мас.%, 0,146 г, 3,65 ммоль) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят, медленно добавляя воду и разбавляют этилацетатом. Полученную смесь промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют. Используя флеш-хроматографическую обработку (12 г силикагеля, 2% этилацетат в DCM) получают 2-(3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксифенил)-5-метилоксазол (198 мг) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

МС=374 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,55 (д, J=7,58 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,33 Гц, 2H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,27 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,01 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,44 (д, J=1,52 Гц, 3H).

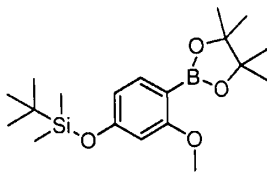
Стадия 6. (2-(Бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)бороновая кислота.

К перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)-4-бром-5-метоксифенил)-5-метилоксазола (197 мг, 0,526 ммоль) в ТГФ (1,3 мл), охлажденному до -78°C, добавляют н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 232 мкл, 0,579 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 15 мин, после чего добавляют триметилборат (235 мкл, 2,11 ммоль) и полученный раствор оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасят, добавляя 0,1 М HCl, и разбавляют этилацетатом, промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Используя флеш-хроматографическую обработку (12 г силикагеля, 0-100% этилацетат в DCM, более 30 объемов колонки), получают (2-(бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)бороновую кислоту (63 мг) в виде пены белого цвета.

МС=340,1 (М+1).

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,28-7,46 (м, 5Н), 7,25 (д, J=1,01 Гц, 1Н), 7,08 (шир. с, 1Н), 6,85 (д, J=1,01 Гц, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 2,38 (д, J=1,52 Гц, 3Н).

Промежуточное соединение 3. Синтез трет-бутил(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)диметилсилана.



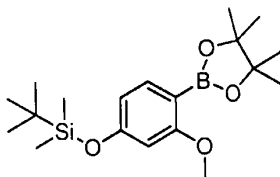
Стадия 1. (4-Бром-3-метоксифенокси)(трет-бутил)диметилсилан.

4-Бром-3-метоксифенол (254 г, 1251 ммоль) растворяют в DCM (2500 мл) и обрабатывают DIPEA (437 мл, 2502 ммоль) в атмосфере азота, добавляют трет-бутилхлордиметилсилан (198 г, 1314 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт разбавляют водой и органический слой экстрагируют, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют.

Стадия 2. Трет-бутил (3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)диметилсилан.

Азот барботируют через перемешиваемую смесь ацетата калия (392 г, 3999 ммоль), (4-бром-3-метоксифенокси)(трет-бутил) диметилсилана (472 г, 1250 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (381 г, 1499 ммоль), DPPF (55,4 г, 100 ммоль) и аддукта PdCl₂ (dppf). CH₂Cl₂ (82 г, 100 ммоль) в диоксане (4500 мл). Полученную реакционную смесь медленно нагревают до внутренней температуры 69°C, затем оставляют при перемешивании при 69°C в течение 16 ч, перед тем как медленно охлаждают в течение 1 ч до 20°C. Полученную реакционную смесь фильтруют через целит, промывают EtOAc и растворитель удаляют в вакууме, получая гель черного цвета. Сырой гель растворяют в DCM, обрабатывают DIPEA (90 мл) и трет-бутилхлордиметилсиланом (70 г) и полученную смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляют водой (1 л) и соевым раствором (1 л) и перемешивают в течение 30 мин. Органические фазы выделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой материал абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, используя 20%EtOAc в гептанах (+1% TEA) в качестве элюента, получая сырой продукт в виде полутвердого вещества черного цвета. Сырой материал снова абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, используя 10%EtOAc в гептанах (+1% TEA) в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение в виде масла.

Промежуточное соединение 4. 5-Бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



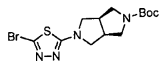
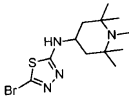
К перемешиваемому раствору 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (2,975 г, 12,2 ммоль) и N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (2,493 г, 14,64 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляют DIPEA (10,65 мл, 61 ммоль) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником при 120°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем фильтруют в вакууме, промывают диоксаном и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла розового/красного цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, используя 3% [7М NH₃ в MeOH]/DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества розового/красного цвета (2,924 г, 72% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,70 мин; МС m/z 335,2 [M+2H]⁺ [Способ А].

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 4,13-4,03 (м, 1Н), 2,92 (с, 3Н), 1,57 (дд, J=12,13, 3,54 Гц, 2Н), 1,39 (т, J=12,13 Гц, 2Н), 1,26 (шир. с, 1Н), 1,16 (с, 6Н), 1,06 (с, 6Н).

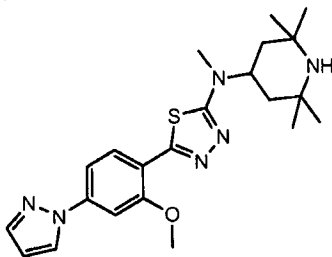
ЖХ-МС: R_t 1,12 мин; МС m/z 335,2 [M+H]⁺ [Способ В].

Используя способ получения промежуточного соединения 4 и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие промежуточные соединения.

Промежуточное	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
5	 (3aR, 6aS)-трет-бутил (5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H) карбоксилат	377,0 1,15 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,70-3,58 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,30 (д, J=12,13 Гц, 2H), 3,18 (дд, J=11,12, 3,54 Гц, 2H), 3,02 (шир. с, 2H), 1,39 (с, 9H)
6	 5-бром-N-метил-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	335,2, 0,72 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 4,08 (тт, J=12,32, 3,35 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,57 (дд, J=12,38, 3,28 Гц, 2H), 1,39 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,26 (шир. с, 1H), 1,16 (с, 6H), 1,06 (с, 6H)

Примеры синтеза.

Пример 1. Синтез 5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина.



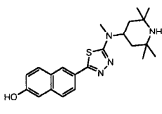
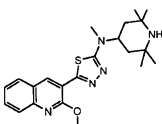
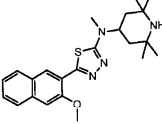
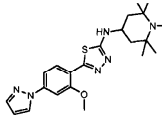
К перемешиваемой суспензии 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 1) (297 мг, 0,990 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (промежуточное соединение 4) (300 мг, 0,900 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (52 мг, 0,045 ммоль), затем раствор Na₂CO₃ (191 мг, 1,800 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (50 мл). Органические фазы разделяют, сушат над MgSO₄ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла желтого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, используя 2,5% [7 М NH₃ в MeOH]/DCM в качестве элюента, получая стеклообразное твердое вещество бледно-коричневого цвета, которое снова растворяют в MeOH (10 мл) и добавляют SiliaMetS DMT (0,52 ммоль/г, 433 мг). Полученную суспензию помещают в шейкер на 2,5, затем SiliaMetS DMT удаляют фильтрованием и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая масло оранжево-коричневого цвета. Сырое масло снова растворяют в MeOH и загружают в 10 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (40 мл), затем коротко промывают 7 М NH₃ в MeOH (40 мл). MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая стеклообразное твердое вещество бледно-оранжевого/коричневого цвета. Сырое стеклообразное твердое вещество снова очищают, используя масс-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (5 mM NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества бледно-розового цвета (0,185 г, 48% выход).

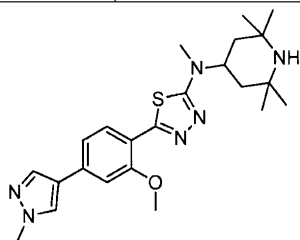
ЖХ-МС: R_t 1,53 мин; МС m/z 427,3 [M+H]⁺ [Способ В].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,64 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=2,53, 1,52 Гц, 1H), 4,36 (тт, J=12,38, 3,28 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,61 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,42 (т, J=12,38 Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

HR-МС: R_t 1,54 мин; МС m/z 427,2260 [M+H]⁺ [Способ С].

Используя способ примера 1 и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
2	 6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ол	397,2, мин. D 0,52	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 9,97 (шир. с, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 4,29-4,20 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,64 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
3	 5-(2-метоксихинолин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	412,3, мин. D 0,60	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,97 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,73 (тд, J=7,71, 1,26 Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 4,40 (т, J=12,38 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,65 (д, J=9,60 Гц, 2H), 1,48 (т, J=11,87 Гц, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,12 (с, 6H)
4	 5-(3-метоксинафталин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	411,3, мин. D 0,59	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,41 (тд, J=7,45, 1,26 Гц, 1H), 4,44 (шир. с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,80-1,02 (br, m, 16H)
5	 5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	427,3, мин. D 0,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,64 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 6,63-6,59 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,63 (д, J=11,12 Гц, 2H), 1,43 (т, J=10,11 Гц, 2H), 1,23 (шир. с, 6H), 1,10 (шир. с, 6H)



Стадия 1. 3-Метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенол.

К перемешиваемой суспензии трет-бутил(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксидиметилсилана (промежуточное соединение 3) (3,28 г, 9,00 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (1 г, 6,00 ммоль) в 7 диоксане (48 мл) в атмосфере азота добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,34 г, 0,30 ммоль), затем добавляют раствор Na₂CO₃ (1,272 г, 12,00 ммоль) в воде (12 мл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником при 120°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют EtOAc (150 мл) и промывают водой (100 мл). Органические фазы разделяют и водную фазу снова экстрагируют EtOAc (150 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄, фильтруют и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая маслянистый остаток коричневого цвета. Полученный остаток суспендируют в EtOAc (10 мл) и обрабатывают ультразвуком, затем полученную суспензию фильтруют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырую смесь очищают, используя флеш-хроматографию, используя 3% [7 М NH₃ в MeOH]/DCM в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного

твердого вещества бледно-желтого цвета (0,534 г, 23% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,75 мин; МС m/z 377,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 9,99 (шир. с, 1H), 7,88 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=8,34, 2,27$ Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,59 (дд, $J=11,62, 3,03$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=12,38$ Гц, 2H), 1,26 (шир. с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,08 (с, 6H).

Стадия 2. 3-Метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил трифторметансульфонат.

Перемешиваемую суспензию 3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенола (533 мг, 1,416 ммоль) и ТЕА (493 мкл, 3,540 ммоль) в DCM (15 мл) в атмосфере азота охлаждают на бане со льдом и добавляют 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (531 мг, 1,486 ммоль). Полученную смесь перемешивают при температуре ледяной бани в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (35 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Органические фазы разделяют, используя разделитель фаз, и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества белого цвета. Сырой продукт предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH/DCM в течение 18 мин, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,577 г, 77% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,12 мин; МС m/z 509,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,24 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,84, 2,27$ Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,62 (д, $J=9, 60$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=11,62$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Стадия 3. 5-(2-Метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (177 мг, 0,849 ммоль) и трифторметансульфоната 3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенила (332 мг, 0,653 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (38 мг, 0,033 ммоль) затем раствор Na_2CO_3 (208 мг, 1,958 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (50 мл). Органические фазы разделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют SiliaMetS DMT (541 мг, 0,61 ммоль/г, 0,33 ммоль) и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. SiliaMetS DMT удаляют, используя вакуумную фильтрацию, промывают EtOAc и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Сырой материал перекристаллизовывают из MeOH (3 мл), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,166 г, 57% выход).

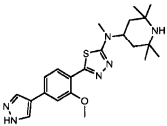
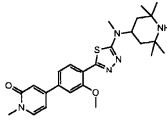
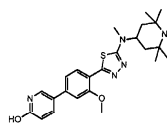
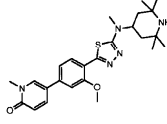
ЖХ-МС: R_t 0,86 мин; МС m/z 441,4 $[M+H]^+$ [Способ А].

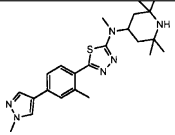
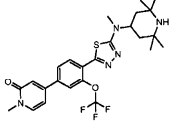
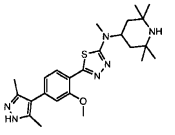
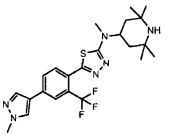
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,37 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,59, 1,52$ Гц, 1H), 4,35 (тт, $J=12,38, 3,28$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 1,61 (дд, $J=11,87, 3,28$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,26 (с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H), LC-MS: R_t 1,60 мин.

ЖХ-МС: R_t 1,60 мин; МС m/z 440,4 $[M+H]^+$ [Способ В].

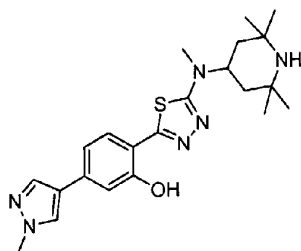
HR-МС: R_t 1,43 мин; МС m/z 441,2419 $[M+H]^+$ [Способ С].

Используя способ примера 6 и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
7	 5-(2-метокси(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	427,3, 0,51 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,03 (шир. с, 1H), 8,32 (шир. с, 1H), 8,05 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,41 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,08, 1,52 Гц, 1H), 4,35 (тт, J=12,44, 2,97 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,61 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,47-1,36 (м, 2H), 1,27 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
8	 4-(3-метокси-4-(5-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-он	468,4, 0,48 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,19 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,08, 1,52 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=7,07, 2,02 Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,61 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,42 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
9	 5-(3-метокси-4-(5-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол	454,4, 0,46 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,93 (шир. с, 1H), 8,10 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=9,60, 3,03 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 6,45 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,63 (д, J=9,09 Гц, 2H), 1,44 (т, J=11,12 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
10	 5-(3-метокси-4-(5-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-он	468,4, 0,48 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,29 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=9,35, 2,78 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 6,51 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,61 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,42 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,27 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

11	 N-метил-5-(2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	425,4, 0,49 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,21 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 4,34-4,24 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,44 (т, J=11,87 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
12	 1-метил-4-(4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-он	522,3, 0,51 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,26 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 6,81 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=7,07, 2,02 Гц, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,65 (д, J=11,62 Гц, 2H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,21 (шир. с, 6H), 1,10 (шир. с, 6H)
13	 5-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	329,2, 0,47 мин., D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 12,37 (шир. с, 1H), 8,10 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,29 (шир. с, 3H), 2,24 (шир. с, 3H), 1,62 (д, J=10,61 Гц, 2H), 1,42 (т, J=11,62 Гц, 2H), 1,27 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
14	 5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	479,4, 0,50 мин., D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H), 4,35 (тт, J=12,38, 3,28 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 1,61 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,41 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,26 (с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

Пример 15. Синтез 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенола.



К перемешиваемому раствору 5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (129 мг, 0,293 ммоль) в NMP (3 мл) добавляют Na₂CO₃ (47 мг, 0,439 ммоль), затем добавляют PhSH (35 мкл, 0,337 ммоль). Полученную смесь герметизируют, реактор откачивают и снова заполняют азотом (×3), затем нагревают при 190°C в течение 20 мин в условиях микроволнового облучения. Полученную реакцию смесь разбавляют MeOH (10 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат подкисляют, добавляя уксусную кислоту (3 мл) и помещают в 2 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (15 мл) и коротко промывают 7 M NH₃ в MeOH (15 мл). MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (5 mM NH₄OH), собирая фракции при 352 нм, получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества бледно коричневого цвета (0,096 г, 77% выход).

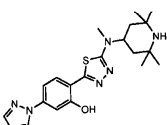
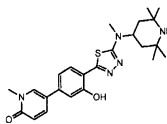
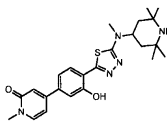
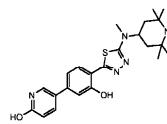
ЖХ-МС: R_t 0,88 мин; МС m/z 427,2 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,13 (с, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=11,87, 3,28$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

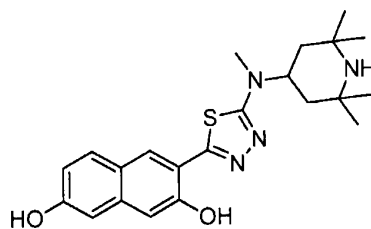
ЖХ-МС: R_t 1,69 мин; МС m/z 427,4 $[M+H]^+$ [Способ В].

HR-МС: R_t 1,49 мин; МС m/z 427,2660 $[M+H]^+$ [Способ С].

Используя способы примеров 6 и 15, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС $M+1$, R_t , Способ	1H ЯМР 400 МГц
16	 2-(5-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил) фенол	413,3, 0,55 мин. D	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,47 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,47 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 6,58-6,53 (м, 1H), 4,33 (т, $J=12,13$ Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,47 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,12 (с, 6H)
17	 5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	454,4, 0,47 мин. D	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,16 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=9,35, 2,78$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,49 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,11 (шир. с, 6H)
18	 4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	454,3, 0,48 мин. D	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,00 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,07$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,61 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 6,51 (дд, $J=7,07, 2,02$ Гц, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,45 (т, $J=11,87$ Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
19	 5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил) пиридин-2-ол	440,4, 0,45 мин. D	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,83 (шир. с, 1H), 7,88 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=9,60, 2,53$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,44 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,50-1,37 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)

Пример 20. Синтез 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2,7-диола.



Стадия 1. 7-(Бензилокси)-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ол.

К перемешиваемому раствору 7-(бензилокси)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (73 мг, 0,195 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (84 мг, 0,150 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,5 мг, 0,003 ммоль) затем раствор Na_2CO_3 (63 мг, 0,599 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют MeOH (20 мл), фильтруют через шприцевой фильтр и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт.

Сырую смесь предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя 12 г картридж с силикагелем, используя систему ISCO CombiFlash, осуществляя градиентное элюирование 0-10% MeOH/DCM в течение 15 мин. Соответствующие фракции объединяют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества желтого цвета (51 мг, 67,8% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,04 мин; МС m/z 503,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ В].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,92 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,81 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,32-7,48 (м, 4H), 7,08 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=8,84, 2,27$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,92 (шир. с, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,69-0,97 (шир. м, 16H).

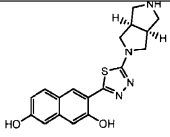
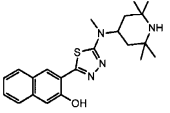
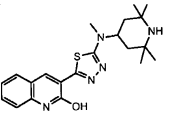
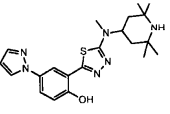
Стадия 2. 3-(5-(Метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2,7-диол.

К перемешиваемой, охлаждаемой на бане со льдом суспензии 7-(бензилокси)-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ола (49 мг, 0,112 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота добавляют BBr_3 (1 М раствор в DCM, 0,56 мл, 0,56 ммоль). Полученную реакционную смесь гасят, добавляя MeOH (2 мл), и полученный раствор нагревают до комнатной температуры, затем помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (~15 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (~10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая сырой продукт. Сырой продукт помещают в смесь 1:1 MeOH:DMCO (2 мл), фильтруют через шприцевой фильтр и полученный фильтрат очищают, используя препаративную ВЭЖХ, в нейтральных условиях, осуществляя градиентное элюирование 10-90% MeCN/вода в течение 15 мин. Соответствующие фракции объединяют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества темно-зеленого/коричневого цвета (20,6 мг, 49,2% выход).

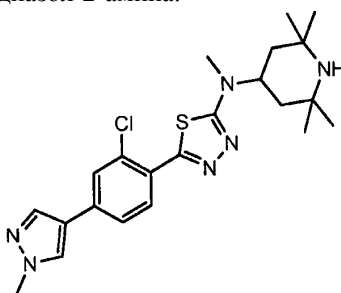
ЖХ-МС: R_t 0,85 мин; МС m/z 413,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ В].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,92 (шир. с, 1H), 9,81 (шир. с, 1H), 7,74 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 4,25-4,34 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,64 (дд, $J=12,13, 3,03$ Гц, 2H), 1,45 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H).

Используя способ примера 20 и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС М+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
21	 3-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2,7-диол	355,1, 0,44 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,09 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,95-6,86 (м, 2H), 3,70 (дд, J=9,85, 6,82 Гц, 2H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,96-2,85 (м, 4H), 2,70 (д, J=8,08 Гц, 2H)
22	 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ол.HBr	397,3, 0,60 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,08 (шир. с, 1H), 8,76 (д, J=12,13 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 4,63-4,53 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,50 (с, 6H), 1,45 (с, 6H)
23	 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-ол	398,3, 0,52 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 12,38 (шир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,58 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,44 (т, J=11,62 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
24	 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол	413,3, 0,55 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,37 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,33 (д, J=3,03 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,50 (т, J=2,02 Гц, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,64 (дд, J=11,62, 3,03 Гц, 2H), 1,45 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)

Пример 25. Синтез 5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую смесь 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (2 г, 8,49 ммоль) и гидразинкарботиоамида (1,161 г, 12,74 ммоль) охлаждают в атмосфере азота на бане со льдом. Затем по каплям добавляют POCl₃ (2,375 мл, 25,5 ммоль). После окончания добавления полученную реакционную смесь нагревают до 78°C и оставляют при перемешивании в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, затем охлаждают далее на бане со льдом. Реакционную смесь гасят, добавляя смесь льда и воды (50 мл), получая смолообразную массу твердое вещество/смола. Полученный материал обрабатывают ультразвуком в течение 1,5 ч, полученную суспензию разбавляют дополнительно 50 мл воды и суспендируют в течение 16 ч. Суспензию фильтруют в вакууме и твердое вещество промывают водой, затем снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (100 мл). Суспензию суспендируют в течение 30 мин, затем фильтруют в вакууме и промывают водой, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой продукт предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя градиентное элюирование

0-10% MeOH/DCM в течение 30 мин, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого/не совсем белого цвета (1,087 г, 44% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,09 мин; МС m/z 292,0 $[M+2H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,96 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,59$, 2,02 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-5-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол.

5-(4-Бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,087 г, 3,74 ммоль) добавляют порциями в течение 5 мин к перемешиваемому раствору $CuBr_2$ (1 г, 4,49 ммоль) и $t-BuNO_2$ (0,661 мл, 5,61 ммоль) в MeCN (11 мл) в атмосфере азота. После окончания добавления полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл), и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органические фазы разделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (1,193 г, 90% выход), которое не нуждается в дальнейшей очистке.

ЖХ-МС: R_t 1,51 мин; МС m/z 354,8 M^+ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,12 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,59$, 2,02 Гц, 1H).

Стадия 3. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемый раствор 2-бром-5-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазола (700 мг, 1,975 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (1009 мг, 5,92 ммоль) в NMP (4 мл) нагревают до 120°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляют DCM (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органические фазы разделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме до жидкости коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование 0-10% [2 М NH_3 в MeOH]/DCM в течение 30 мин, собирая фракции на 320 нм, получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества светло коричневого цвета (750 мг, 86% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,10 мин; МС m/z 445,1 $[M+2H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,96 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,59$, 2,02 Гц, 1H), 4,36 (тт, $J=12,38$, 3,28 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Стадия 4. 5-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

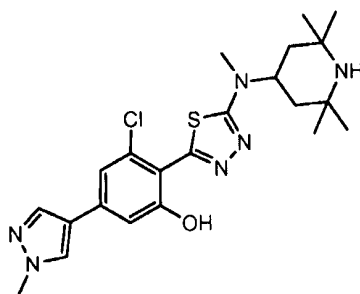
К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (129 мг, 0,620 ммоль) и 5-(4-бром-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (250 мг, 0,563 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (33 мг, 0,028 ммоль), затем раствор Na_2CO_3 (17,9 мг, 1,69 ммоль) в воде (1 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 80°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл). Органические фазы разделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества коричневого цвета. Сырой материал переносят в смесь 2:1 MeOH:DMCO (4,5 мл), пропускают через шприцевой фильтр и очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (5 mM NH_4OH), собирая фракции при 335 нм, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (138 мг, 55% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,90 мин; МС m/z 445,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,32 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,36 (тт, $J=12,44$, 3,47 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=11,87$, 3,28 Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

ЖХ-МС: R_t 1,84 мин; МС m/z 444,8 M^+ [Способ В].

Пример 26. Синтез 3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенола.



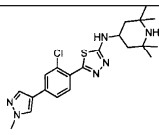
Стадия 1. 3-Хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол.

К перемешиваемому раствору 5-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (пример 25) (12,5 мг, 0,281 ммоль) в смеси 1:1 АсОН:Ас₂О (2,8 мл) добавляют PhI(OAc)₂ (127 мг, 0,393 ммоль), затем добавляют Pd(OAc)₂ (6 мг, 0,028 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют MeOH (10 мл) и загружают в 2 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7 М NH₃ в MeOH (10 мл). MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде стеклообразного твердого вещества коричневого цвета. Сырой материал помещают в MeOH (3 мл), пропускают через шприцевой фильтр и очищают, используя масс-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (5 mM NH₄OH), получая сырой продукт в виде стеклообразного твердого вещества коричневого цвета. Сырое твердое вещество снова растворяют в MeOH (3 мл) и снова очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (0,1% TFA), собирая фракции, соответствующие 348 нм. Объединенные фракции помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH) и картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7 М NH₃ в MeOH (10 мл). MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого стеклообразного твердого вещества (6 мг, 5% выход).

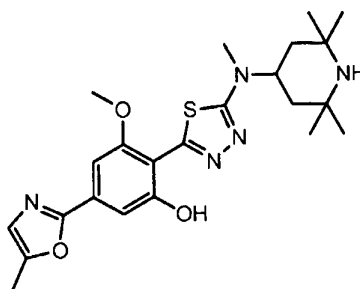
ЖХ-МС: R_t 0,52 мин; МС m/z 461,3/463,2 [M+H]⁺ [Способ D].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (д, J=1,52 Гц, 1H), 4,35 (шир. с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,65 (д, J=9,60 Гц, 2H), 1,48 (шир. с, 2H), 1,22 (шир. с, 6H), 1,11 (шир. с, 6H).

Используя способ примера 25 и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
27	 5-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	431,1, 0,87 мин. D	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13,12 (шир. с, 1H), 8,24 (шир. с, 2H), 7,99 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 4,38 (т, J=12,13 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,47 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,11 (с, 6H)

Пример 28. Синтез 3-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенола.



Стадия 1. 5-(2-(Бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К перемешиваемому раствору (2-(бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 2) (56 мг, 0,165 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (50 мг, 0,150 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 мг, 0,008 ммоль), затем раствор Na_2CO_3 (32 мг, 0,300 ммоль) в воде (0,25 мл). Полученную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют MeOH (20 мл), фильтруют через шприцевой фильтр и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка розового/красного цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (0,1% TFA), собирая фракции, соответствующие 311 нм, получая TFA соль указанного в заголовке соединения в виде стеклообразного твердого вещества желтого цвета. TFA соль снова растворяют в MeOH и помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (15 мл) затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества (0,029 г, 35% выход).

ЖХ-МС: R_t 2,23 мин; МС m/z 548,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ В].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,43-7,25 (м, 7H), 7,06 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,18 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

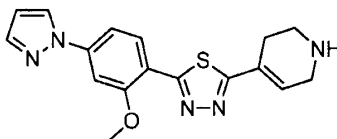
Стадия 2. 3-Метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол.

Раствор 5-(2-(бензилокси)-6-метокси-4-(5-метилоксазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (28,9 мг, 0,053 ммоль) в смеси 1:1 EtOAc:MeOH (5 мл) добавляют в заполненную азотом колбу, содержащую 10% Pd/C (2,9 мг, 10 мас.%), реактор с полученной смесью заполняют водородом и оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 72 ч. Полученную реакционную смесь продувают азотом, разбавляют EtOAc (10 мл), фильтруют через целит, затем промывают EtOAc (50 мл). Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества бледно желтого цвета. Сырой материал очищают, используя препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях, осуществляя градиентное элюирование 20-95% MeCN/вода (+0,1% TFA) в течение 15 мин. Фракции, содержащие продукт, непосредственно загружают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH) и картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества не совсем белого/бледно-коричневого цвета (9 мг, 39% выход).

ЖХ-МС: R_t 2,08 мин; МС m/z 458,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ В].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12,74 (шир. с, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,05 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,41 (д, $J=1,01$ Гц, 3H), 1,64 (дд, $J=11,87, 3,28$ Гц, 2H), 1,44 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Пример 29. Синтез 2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. Трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат.

В 5 мл микроволновую ампулу добавляют трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (247 мг, 0,8 ммоль), 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазол (98 мг, 0,4 ммоль), K_3PO_4 (212 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,4 мл). Полученную смесь продувают N_2 в течение 10 мин, затем нагревают до 100°C, используя микроволновое облучение в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую колонку (EtOAc/гептан), получая 64 мг (46%) трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата.

МС ($\text{M}+2$)=348,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,46 (тд, $J=3,0, 1,9$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=3,0$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил 4-(5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат.

В 5 мл микроволновую ампулу добавляют трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (100 мг, 0,29 ммоль), 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол (173 мг, 0,58 ммоль), K_3PO_4 (153 мг, 0,72 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (17 мг, 0,015 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,4 мл). Полученную смесь продувают N_2 в течение 10 мин и нагревают до 100°C, используя микроволновое облучение в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую колонку (EtOAc/гептан), получая 87 мг (68,5%) трет-бутил 4-(5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.

МС (M+1)=440,4.

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,57 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2,02, 8,59 Гц, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,51-6,55 (м, 1H), 4,15-4,22 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,69 (т, J=5,56 Гц, 2H), 2,78-2,90 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).

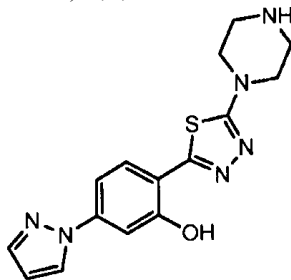
Стадия 3. 2-(2-Метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол.

К раствору трет-бутил 4-(5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (80 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,9 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем полученную смесь разбавляют MeOH, загружают в SCX, промывают MeOH, элюируют 2 М NH_3 в MeOH и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую колонку (CH_2Cl_2 /MeOH), получая 32 мг 2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазола.

МСВР (M+1) рассчитано для $C_{17}H_{17}N_5OS$ 340,1232, найдено 340,1228.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=2,02, 8,59 Гц, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,54-6,68 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 3,02 (т, J=5,81 Гц, 2H), 2,62 (м, 2H).

Пример 30. Синтез 2-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенола.



Стадия 1. Трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

DIPEA (430 мкл, 2,460 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (300 мг, 1,230 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (275 мг, 1,476 ммоль) в диоксане (4 мл). Полученную реакционную смесь нагревают при 120°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют в вакууме, промывают диоксаном и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка оранжевого цвета. Сырой материал очищают, используя препаративную ВЭЖХ в нейтральных условиях (модифицированный формиат аммония), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (331 мг, 77% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,18 мин; МС m/z 351,1 $[M+2]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,38-3,55 (м, 8H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил 4-(5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 1) (132 мг, 0,441 ммоль) и трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,401 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 20 мкмоль), затем раствор Na_2CO_3 (85 мг, 0,802 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют DCM (20 мл), промывают водой (10 мл), затем органическую фазу выделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно желтого/не совсем белого цвета (138 мг, 78% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,34 мин; МС m/z 443,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,65 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 6,59-6,62 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,51 (с, 8H), 1,43 (с, 9H).

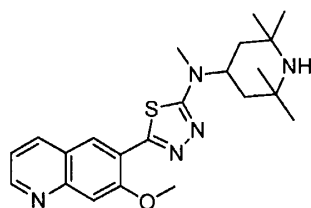
Стадия 3. 2-(5-(Пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол.

BBr_3 (1 М раствор в гептане, 1,56 мл, 1,56 ммоль) добавляют к перемешиваемому, коротко обработанному азотом раствору трет-бутил 4-(5-(2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (138 мг, 0,312 ммоль) в DCM (6 мл) и полученную суспензию ярко желтого цвета перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь гасят, добавляя MeOH (10 мл), получая суспензию. Твердое вещество собирают, используя вакуумную фильтрацию, промывают MeOH и снова растворяют в смеси ДМСО и воды. Полученный раствор помещают в 5 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH) и картридж промывают смесью ДМСО/вода (5 мл), MeOH (20 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (30 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой материал обрабатывают ультразвуком в MeOH (5 мл) и полученную суспензию фильтруют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (69 мг, 68% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,76 мин; МС m/z 329,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,50 (д, $J=2,53$ Гц, 1Н), 8,03 (д, $J=8,59$ Гц, 1Н), 7,77 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,52 (д, $J=2,02$ Гц, 1Н), 7,42 (дд, $J=8,59, 2,02$ Гц, 1Н), 6,55-6,61 (м, 1Н), 3,42-3,48 (м, 4Н), 2,80-2,91 (м, 4Н).

Пример 31. Синтез 5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 6-Бром-7-метоксихинолин.

В 100 мл круглодонной колбе раствор концентрированной серной кислоты (2,1 мл, 39,6 ммоль) в воде (2,4 мл) обрабатывают 3-нитробензолсульфоновой кислотой (2,06 г, 10,1 ммоль) и глицерином (2,5 мл, 34,8 ммоль), получая густую суспензию серого цвета. Полученную смесь нагревают до 110°C (масляная баня) и порциями добавляют 4-бром-3-метоксанилин (1,952 г, 9,66 ммоль), получая неподвижную суспензию. Добавляют дополнительные порции воды (3 мл), глицерина (3 мл) и концентрированной серной кислоты (3 мл) и температуру повышают до 140°C. Через 3 ч полученная смесь становится гомогенным темно-коричневым раствором и ЖХ-МС анализ свидетельствует о завершении реакции. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и pH доводят до 8, добавляя концентрированный (30%) водный гидроксид аммония. Полученную смесь разделяют между этилацетатом и водой, промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая жидкость коричневого цвета. В результате очистки с использованием флеш-хроматографической колонки (24 г силикагель, градиент 0-20% этилацетат в дихлорметане, более 25 объемов колонки) получают 6-бром-7-метоксихинолин (1,18 г, 46,2%) в виде пушистого твердого вещества светло коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 8,86 (дд, $J=4,0, 1,5$ Гц, 1Н), 8,01-8,12 (м, 2Н), 7,53 (с, 1Н), 7,34 (дд, $J=8,1, 4,5$ Гц, 1Н), 4,07 (с, 3Н).

Данные ЯМР свидетельствуют о присутствии около 10% 7-метилоксихинолина. Полученную смесь используют без дополнительной очистки.

Стадия 2. (7-Метоксихинолин-6-ил)бороновая кислота.

К раствору 6-бром-7-метоксихинолина (90% чистоты, 0,65 г, 2,73 ммоль), охлажденному до -78°C, добавляют по каплям $n\text{BuLi}$ (1,6 М в гептанах, 1,877 мл, 3,00 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 0,5 ч, после чего добавляют одной порцией триметилборат (0,763 мл, 6,83 ммоль). Полученный раствор оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Сырую реакционную смесь выпаривают в ротормном испарителе досуха, концентрируют из гептана (2х), тщательно растирают с диэтиловым эфиром (3х) и концентрируют до получения сырой смеси (7-метоксихинолин-6-ил)бороновой кислоты в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (1,185 г, 214%). По данным ЖХ-МС продукт не содержит примесей и на основании выделенной массы смесь используют без дополнительной очистки, предполагая степень чистоты ~50 мас.%.

МС=204,1 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,48 (шир. с, 1Н), 8,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,16 (дд, $J=8,1, 4,5$ Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 3,82 (с, 3Н).

Стадия 3. 5-(7-Метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

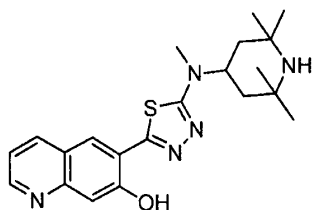
В микроволновой ампуле смесь 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (100 мг, 0,300 ммоль), (7-метоксихинолин-6-ил)бороновой кислоты (~50 мас.%, 171 мг, 0,420 ммоль) и карбоната натрия (95 мг, 0,90 ммоль) в смеси

3:1 диметоксиэтан/вода (2,5 мл) дегазируют потоком сухого азота в течение 5 мин. Добавляют тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (34,7 мг, 0,030 ммоль) и полученную смесь нагревают, используя микроволновое облучение, при 140°C в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют DCM (6х). Добавляют HCl в диоксане (1 М, 1,2 мл, 1,2 ммоль) и полученный раствор концентрируют досуха. В результате очистки с помощью SCX (2 г колонка, элюент 7 М аммиак в MeOH) получают остаток коричневого цвета, который дополнительно очищают, используя флеш-хроматографическую колонку (12 г силикагель, 1-17% 1,4 М аммиак в MeOH, градиент в DCM, более 30 объемов колонки), получая 5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в виде твердого вещества желтого цвета (104 мг, 84%).

МС=412,3 (M+1), R_t 0,45 мин [Способ D].

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,83 (дд, J=4,3, 1,8 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,43-4,57 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,81 (дд, J=12,6, 3,0 Гц, 2H), 1,58 (т, J=12,4 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,25 (с, 6H).

Пример 32. Синтез 6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-7-ола.



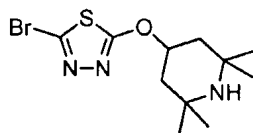
Смесь 5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (30 мг, 0,073 ммоль) и гидрохлорида пиридина (126 мг, 1,093 ммоль) нагревают, используя микроволновое облучение, при 160°C в течение 30 мин. Полученное твердое вещество растворяют в метаноле и концентрируют на смеси силикагеля (500 мг) и бикарбоната натрия (14,6 ммоль, 122 мг) и обрабатывают, используя флеш-хроматографическую колонку (4 г силикагель, 1-17% 1,4 М аммиак в MeOH градиент в DCM, более 30 объемов колонки), получая 6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-7-ол в виде твердого вещества желтого цвета (24 мг, 83%).

МС=398,3 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,55 (т, J=12,1 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 1,90 (дд, J=12,6, 3,0 Гц, 2H), 1,62-1,78 (м, 2H), 1,46 (с, 6H), 1,33 (с, 6H).

Синтез промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 7. Синтез 2-бром-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазола.



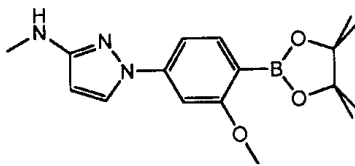
LiHMDS (1 М раствор в TBME, 1,72 мл, 1,72 ммоль) добавляют к перемешиваемой, охлажденной льдом суспензии 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола (248 мг, 1,578 ммоль) в ДМФ (5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем нагревают при 50°C в течение 3 ч.

Полученную реакционную смесь гасят, добавляя MeOH (5 мл), подкисляют TFA и помещают в 5 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (20 мл) затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (15 мл). Объединенные основные фракции концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно коричневого цвета (227 мг, 49% выход).

ЖХ-МС R_t 0,72 мин; МС m/z 322,1 $[\text{M}+2]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 5,26-5,38 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 2H), 1,42 (шир. с, 1H) 1,23-1,32 (м, 2H), 1,17 (с, 6H), 1,10 (шир. с, 6H).

Промежуточное соединение 8. Синтез 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амина.



Стадия 1. 1-(4-Бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-амин.

Смесь 1-бром-4-иодо-2-метоксибензола (2,5 г, 7,99 ммоль), 3-аминопиразола (0,797 г, 9,59 ммоль), салицилальдоксима (0,219 г, 1,598 ммоль), Cu_2O (91 мг, 0,479 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,9 г, 11,98 ммоль) в ДМФ (8 мл) дегазируют N_2 и нагревают при 95°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтруют через целит и промывают EtOAc. Полученный фильтрат промывают водой и солевым раствором. Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (10~60% EtOAc в гептане), получая 1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-амин (800 мг, МС:270,3 [M+H⁺]).

Стадия 2. N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

К охлажденному льдом раствору 1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-амина (200 мг, 0,746 ммоль) и пиридина (0,263 мл, 1,343 ммоль) в DCM (5 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (0,124 мл, 0,895 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляют DCM, промывают водным 1 н раствором HCl, водным насыщенным раствором NaHCO_3 , затем сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая 320 мг N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамид.

К смеси N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (320 мг, 0,879 ммоль) и K_2CO_3 (146 мг, 1,055 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют MeI (202 мг, 1,055 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют Et_2O . Объединенные органические слои промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамид (300 мг, МС:380,0 [M+H⁺]).

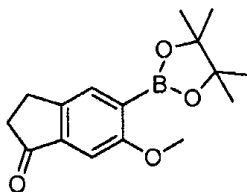
Стадия 4. 1-(4-Бром-3-метоксифенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амин.

К охлажденному льдом раствору N-(1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (300 мг, 0,793 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют раствор 21% этоксида натрия в EtOH (0,4 мл, 0,793 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем выливают в воду. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая 1-(4-бром-3-метоксифенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амин (200 мг, МС:284,3 [M+H⁺]).

Стадия 5. 1-(3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амин.

Дегазированную смесь 1-(4-бром-3-метоксифенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амина (200 мг, 0,709 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (270 мг, 1,063 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (51,9 мг, 0,071 ммоль), dppf (39,3, 0,071 ммоль) и ацетата калия (451 мг, 2,127 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревают при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтруют через целит и промывают EtOAc. Полученный фильтрат концентрируют и остаток очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (10~60% EtOAc в гептане), получая 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метил-1H-пиразол-3-амин (160 мг, МС:330,2 [M+H⁺]).

Промежуточное соединение 9. Синтез 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она.

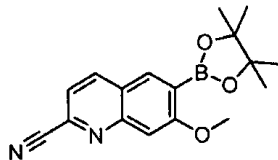


В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 1,4-диоксан (21 мл), добавляют 5-бром-6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (1,0 г, 4,15 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (1,6 г, 6,22 ммоль) и ацетат калия (1,3 г, 13,3 ммоль). Суспензию дегазируют азотом в течение 5 мин, затем добавляют 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,23 г, 0,415 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,30 г, 0,415 ммоль). Получен-

ную суспензию нагревают при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом, фильтруют через целит и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле, получая 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (1,1 г).

МС $[M+H]^+$ = 289,4.

Промежуточное соединение 10. Синтез 7-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-карбонитрила.



Стадия 1. 6-хлор-7-метоксихинолин.

Раствор серной кислоты (35 мл) в воде (35 мл) обрабатывают 3-нитробензолсульфоновой кислотой (35,1 г, 159 ммоль) и глицерином (80 мл, 1,1 моль), получая густую суспензию серого цвета. Суспензию нагревают до 75°C и добавляют 4-хлор-3-метоксианилин (25,0 г, 159 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 140°C в течение 1 ч. Добавляют дополнительные количества воды (35 мл), серной кислоты (35 мл) и глицерина (40 мл) и реакционную смесь перемешивают дополнительно 2 ч при 140°C. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и pH доводят до 13, добавляя концентрированный гидроксид аммония. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3х), экстракты промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. В соответствии с общей процедурой для очистки хинолина, раскрытой Leig, C.M., J. Org. Chem., 1977, 42, 911, полученный остаток растворяют в 2 М HCl (500 мл) и добавляют хлорид цинка (43,2 г, 317 ммоль), в результате чего немедленно образуется осадок. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. Твердые вещества выделяют фильтрованием, промывая холодной 2 М HCl, 2-пропанолом, затем водой. Полученные твердые вещества добавляют к концентрированному гидроксиду аммония (400 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют EtOAc и смесь перемешивают в течение 5 мин. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3х) и экстракты промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, получая остаток темно-коричневого цвета, состоящий из смеси двух возможных циклизационных региоизомеров. Хроматографическая обработка на силикагеле (15-100% градиент EtOAc в DCM) дает 6-хлор-7-метоксихинолин (7,03 г) в виде твердого вещества бежевого цвета.

МС (M+1) = 194,1.

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,78 (дд, J = 4,5, 1,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H).

Стадия 2. 6-Хлор-7-метилоксихинолин 1-оксид.

В 100 мл круглодонную колбу помещают 6-хлор-7-метоксихинолин, растворенный в DCM (25,8 мл), и добавляют МТО (0,051 г, 0,207 ммоль). Полученную реакционную смесь закрывают и проделывают отверстие иглой, затем помещают на баню со льдом для охлаждения. После охлаждения по каплям добавляют перекись водорода (0,633 мл, 10,33 ммоль). После завершения добавления полученную реакционную смесь удаляют с бани, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи (18 ч). Добавляют MnO₂ (10 мг, 0,115 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение дополнительно 2 ч. Полученную смесь фильтруют через целит, промывают DCM, затем концентрируют в вакууме, получая 6-хлор-7-метилоксихинолин 1-оксид (1,036 г).

МС $[M+H]^+$ = 210,3.

Стадия 3. 6-Хлор-7-метоксихинолин-2-карбонитрил.

В 50 мл колбу, содержащую ацетонитрил (6,0 мл), загружают 6-хлор-7-метоксихинолин 1-оксид (0,25 г, 1,19 ммоль), TEA (0,33 мл, 2,39 ммоль) и триметилсилилцианид (0,48 мл, 3,58 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Полученный остаток подщелачивают, используя насыщенный раствор Na₂CO₃, и полученный продукт экстрагируют DCM. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 6-хлор-7-метоксихинолин-2-карбонитрил (0,20 г).

МС $[M+H]^+$ = 219,4.

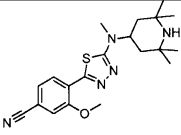
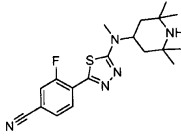
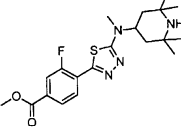
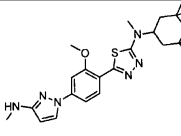
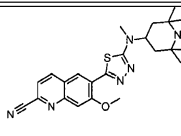
Стадия 4. 7-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-карбонитрил.

В 5 мл ампулу, содержащую 1,4-диоксан (2,5 мл), добавляют 6-хлор-7-метоксихинолин-2-карбонитрил (0,11 г, 0,503 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (0,26 г, 1,01 ммоль) и ацетат калия (0,30 г, 3,02 ммоль). Суспензию дегазируют азотом в течение 5 мин. Добавляют аддукт PdCl₂ (dppf) - дихлорметана (0,04 г, 0,05 ммоль) и полученную суспензию нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом, фильтруют через целит и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт, 7-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-карбонитрил.

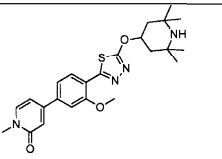
МС [M+H⁺]=311,2.

Примеры синтеза.

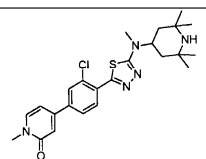
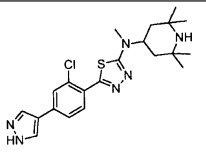
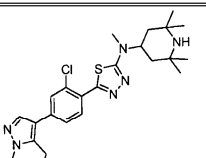
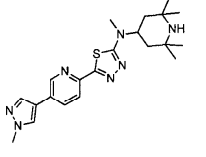
Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 1, и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

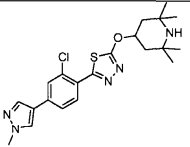
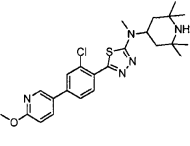
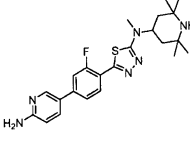
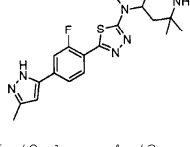
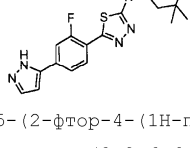
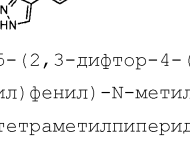
Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
33	 3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) бензонитрил	386,2, 0,49 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,27 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,34, 1,26 Гц, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,61 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,42 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,08 (с, 6H)
34	 3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) бензонитрил	374,2, 0,49 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,27 (т, J=7,58 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=11,12, 1,01 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,34, 1,26 Гц, 1H), 4,41 (шир. с, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,59-1,70 (м, 2H), 1,50 (шир. с, 2H), 1,24 (шир. с, 6H), 1,12 (шир. с, 6H)
35	 метил 3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) бензонитрил	407,2, 0,53 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,26 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,63 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,29 (с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
36	 5-(2-метокси-4-(3-(метиламино)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	456,3, 0,50 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,32 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 5,86 (д, J=2,53 Гц, 1H), 5,63-5,68 (м, 1H), 4,30-4,38 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,77 (д, J=5,56 Гц, 3H), 1,62 (д, J=10,61 Гц, 2H), 1,43 (т, J=11,12 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
37	 7-метокси-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) хинолин-2-карбонитрил	437,2, 0,52 мин., D	(Хлороформ-d) δ 8,84 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48-7,65 (м, 2H), 4,47-4,65 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,82 (дд, J=12,2, 3,4 Гц, 2H), 1,32-1,45 (м, 8H), 1,20 (с, 6H)

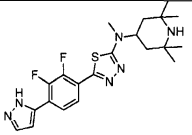
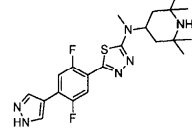
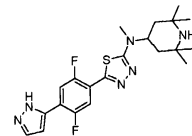
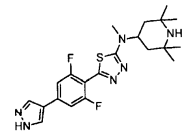
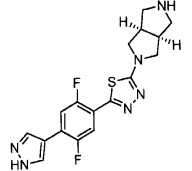
Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 6, и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

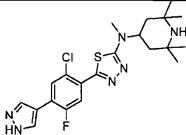
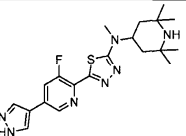
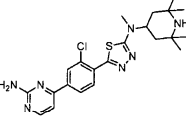
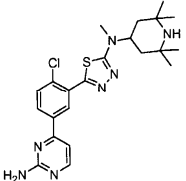
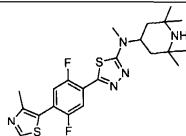
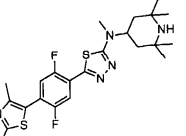
Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
38	 4-(3-метокси-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-он	455,3, мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,24 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 6,85 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=7,07, 2,02 Гц, 1H), 5,37-5,45 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 2,15 (д, J=10,11 Гц, 2H), 1,31 (шир. с, 2H), 1,21 (шир. с, 6H), 1,12 (шир. с, 6H)

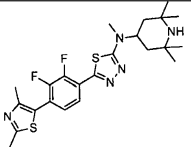
Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 25, и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
	 4-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-он	472,2 [M] ⁺ 0,48 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,13 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 6,81 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=7,33, 2,27 Гц, 1H), 4,42 (шир. с, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,64 (шир. с, 2H), 1,45 (шир. с, 2H), 1,23 (шир. с, 7H), 1,11 (шир. с, 6H)
	 5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	431,2, 0,49 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,23 (шир. с, 2H), 7,99 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,67-7,78 (м, 1H), 4,29-4,44 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,62 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,43 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
	 5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	485,2 [M] ⁺ , 0,54 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 4,31-4,44 (м, 1H), 4,11 (т, J=6,06 Гц, 2H), 2,94-3,06 (м, 5H), 1,96-2,04 (м, 2H), 1,81-1,90 (м, 2H), 1,62 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,43 (т, J=12,38 Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
	 N-метил-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, хлористоводородная соль	412,2, 0,46 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 9,03 (д, J=11,12 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,07-8,13 (м, 1H), 7,93-8,07 (м, 3H), 4,44-4,55 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,87-2,02 (м, 4H), 1,50 (с, 6H), 1,45 (с, 6H)

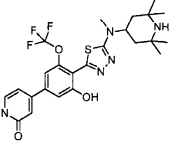
 2-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол	432,2, 0,54 мин., А	(DMSO- d_6) δ м.д. 8,35 (с, 1Н), 8,02-8,07 (м, 2Н), 7,90 (д, $J=2,02$ Гц, 1Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 5,42 (тт, $J=11,31$, 4,11 Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 2,16 (дд, $J=11,62$, 4,04 Гц, 2Н), 1,42 (шир. с, 1Н), 1,32 (т, $J=11,62$ Гц, 2Н), 1,20 (с, 6Н), 1,11 (с, 6Н)
 5-(2-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	472,2 [M] ⁺ , 0,58 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 8,62 (д, $J=2,02$ Гц, 1Н), 8,09-8,17 (м, 2Н), 7,96 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,80 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1Н), 6,95 (д, $J=8,59$ Гц, 1Н), 4,35-4,44 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,02 (с, 3Н), 1,63 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2Н), 1,44 (т, $J=12,38$ Гц, 2Н), 1,29 (шир. с, 1Н), 1,21 (с, 6Н), 1,09 (с, 6Н)
 5-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	441,3, 0,40 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 8,39 (д, $J=2,53$ Гц, 1Н), 8,07 (т, $J=8,34$ Гц, 1Н), 7,82 (дд, $J=8,59$, 2,53 Гц, 1Н), 7,57-7,69 (м, 2Н), 6,53 (п, $J=9,09$ Гц, 1Н), 6,26 (с, 2Н), 4,30-4,39 (м, 1Н), 3,01 (с, 3Н), 1,63 (д, $J=9,60$ Гц, 2Н), 1,44 (т, $J=11,62$ Гц, 2Н), 1,29 (шир. с, 1Н), 1,22 (с, 6Н), 1,09 (с, 6Н)
 5-(2-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	429,3, 0,52 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 12,77 (шир. с, 1Н), 8,08 (т, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,69-7,78 (м, 2Н), 6,58 (шир. с, 1Н), 4,29-4,39 (м, 1Н), 3,02 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 1,63 (д, $J=12,13$ Гц, 2Н), 1,45 (т, $J=11,12$ Гц, 2Н), 1,29 (шир. с, 1Н), 1,22 (шир. с, 6Н), 1,10 (шир. с, 6Н)
 5-(2-фтор-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	415,2, 0,49 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 13,10 (шир. с, 1Н), 8,11 (т, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,74-7,89 (м, 3Н), 6,88 (с, 1Н), 4,34 (т, $J=12,13$ Гц, 1Н), 3,02 (с, 3Н), 1,63 (д, $J=9,09$ Гц, 2Н), 1,39-1,51 (м, 2Н), 1,29 (шир. с, 1Н), 1,22 (с, 6Н), 1,09 (с, 6Н)
 5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	433,3, 0,49 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 13,29 (шир. с, 1Н), 8,26 (шир. с, 1Н), 8,12 (шир. с, 1Н), 7,84 (тд, $J=7,50$, 1,52 Гц, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н), 4,35 (тт, $J=12,57$, 3,35 Гц, 1Н), 3,02 (с, 3Н), 1,63 (дд, $J=11,62$, 3,03 Гц, 2Н), 1,44 (т, $J=12,13$ Гц, 2Н), 1,29 (шир. с, 1Н), 1,21 (с, 6Н), 1,09 (с, 6Н)

 5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	433,2, 0,52 мин., D	(ДМСО- d_6) δ м.д. 13,32 (шир. с, 1H), 7,90 (д, $J=3,54$ Гц, 3H), 6,75 (шир. с, 1H), 4,30-4,39 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,63 (дд, $J=11,87, 3,28$ Гц, 2H), 1,45 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
  5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	433,3, 0,49 мин., D	(ДМСО- d_6) δ м.д. 13,26 (шир. с, 1H), 8,20 (шир. с, 2H), 7,85-7,92 (м, 2H), 4,31-4,40 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13, 3,03$ Гц, 2H), 1,44 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
 5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	433,2, 0,52 мин., D	(ДМСО- d_6) δ м.д. 13,32 (шир. с, 1H), 7,82-7,99 (м, 3H), 6,76 (шир. с, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,63 (дд, $J=11,62, 3,03$ Гц, 2H), 1,40-1,49 (м, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
 (2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	433,3, 0,47 мин., D	(ДМСО- d_6) δ м.д. 13,16 (шир. с, 1H), 8,29 (шир. с, 2H), 7,58-7,67 (м, 2H), 4,29-4,38 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,63 (дд, $J=12,13, 3,03$ Гц, 2H), 1,44 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

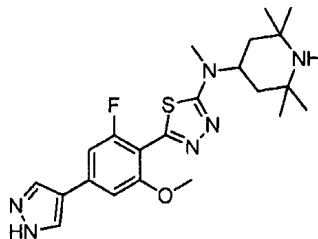
 2-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол	375,2, 0,43 мин., D	(МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.д. 8,25 (с, 2H), 8,04 (дд, J=11,62, 6,06 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=11,87, 6,32 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=10,36, 7,33 Гц, 2H), 3,60 (дд, J=10,61, 3,03 Гц, 2H), 3,29-3,37 (м, 2H), 3,19-3,28 (м, 2H), 3,00 (дд, J=11,37, 2,78 Гц, 2H)
 5-(2-хлор-5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	449,1, 0,51 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,27 (шир. с, 1H), 8,22 (шир. с, 2H), 8,06 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,91 (д, J=11,62 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,62 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,64 (д, J=10,11 Гц, 2H), 1,40-1,56 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
 5-(3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	416,2, 0,45 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,22 (шир. с, 1H), 8,80 (т, J=1,77 Гц, 1H), 8,32 (шир. с, 2H), 8,16 (дд, J=12,13, 1,52 Гц, 1H), 4,26-4,36 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,64 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,45 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
 5-(4-(2-аминопиридин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	458,2 [M] ⁺ , 0,51 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,37 (д, J=5,05 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,13-8,20 (м, 2H), 7,25 (д, J=5,56 Гц, 1H), 6,80 (с, 2H), 4,34-4,43 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,45 (т, J=12,63 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
 5-(5-(2-аминопиридин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	458,2 [M] ⁺ , 0,47 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,43 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,34-8,30 (м, 1H), 8,22 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,05 (шир. с, 2H), 6,42 (д, J=5,56 Гц, 1H), 4,30-4,42 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,64 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,45 (т, J=12,38 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
 5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,5-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	478,2, 0,57 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,98 (дд, J=10,61, 6,06 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=11,12, 6,06 Гц, 1H), 4,33-4,45 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,63 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,30 (br, s, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

	 5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,3-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	478,2, 0,56 мин., D	(МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,88-8,06 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,32-2,42 (м, 3H), 1,79 (дд, $J=12,63$, 3,03 Гц, 2H), 1,58 (т, $J=12,38$ Гц, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,24 (с, 6H)
--	---	---------------------	---

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 26, и используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, Rt, Способ	^1H ЯМР 400 МГц
60	 4-(3-(гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(трифторметокси)фенил-1-метилпиперидин-2(1H)-он	538,3, 0,53 мин., D	(ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 12,77 (шир. с, 1H), 7,30 (д, $J=7,07$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 6,74 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=7,07$, 2,02 Гц, 1H), 4,31 (шир. с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 1,76 (дд, $J=12,63$, 3,03 Гц, 2H), 1,39 (шир. с, 3H), 1,28 (с, 6H), 1,16 (шир. с, 6H)

Пример 61. Синтез 5-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 5-(2-Фтор-6-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую смесь 2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (2 г, 11,76 ммоль) и гидразинкарбоната (1,607 г, 17,63 ммоль) охлаждают в атмосфере азота на бане со льдом и по каплям добавляют POCl_3 (3,29 мл, 35,3 ммоль). После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивают при 78°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают на бане со льдом и гасят, добавляя ледяную воду (~50 мл), получая твердое вещество/смолообразную массу. Твердое вещество обрабатывают ультразвуком в течение 1,5 ч и полученную суспензию разбавляют дополнительно 50 мл воды, затем суспендируют при комнатной температуре в течение ~16 ч. Твердое вещество собирают, используя вакуумную фильтрацию, промывают водой, снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (~100 мл) и суспендируют в течение ~30 мин. Полученное твердое вещество собирают, используя вакуумную фильтрацию, затем промывают водой, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 120 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование 0-10% MeOH/DCM , получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,265 г, 45% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,77 мин; МС m/z 226,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,48 (тд, $J=8,34$, 6,57 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,02 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 6,91-6,99 (м, 1H), 3,85 (с, 3H).

Стадия 2. 2-Бром-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол.

5-(2-Фтор-6-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,265 г, 5,62 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемому раствору CuBr_2 (1,505 г, 6,74 ммоль) и $t\text{-BuNO}_2$ (0,992 мл, 8,42 ммоль) в MeCN (16 мл) в атмосфере азота и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ~18 ч. Полученную реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (~40 мл), и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органические фазы разделяют, сушат над MgSO_4 и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (1,401 г, 86% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,15 мин; МС m/z 289,0 $[M]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,63 (тд, $J=8,46, 6,32$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 3,96 (с, 3H).

Стадия 3. 5-(2-Фтор-6-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемый раствор 2-бром-5-(2-фтор-6-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазола (335 мг, 1,159 ммоль) и N-2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (197 мг, 1,159 ммоль) в NMP (2,5 мл) нагревают при 120°C в течение ~18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), водой (20 мл) и экстрагируют DCM (75 мл). Органические фазы разделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла/жидкости коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (0,1% TFA), собирая фракции, соответствующие 298 нм. Фракции, содержащие продукт, объединяют и помещают в 5 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (30 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (20 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде масла оранжевого цвета (121 мг, 28% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,88 мин; МС m/z 379,4 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,49 (тд, $J=8,34, 6,57$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J=9,09$ Гц, 1H), 4,26-4,36 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=11,62, 2,53$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,27 (шир. с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Стадия 4. 5-(4-Бром-2-фтор-6-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Азот барботируют через перемешиваемый раствор 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (121 мг, 0,32 ммоль) и 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолана) (122 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (2,5 мл). К полученному раствору добавляют $dtbpu$ (9 мг, 0,032 ммоль) и $[Ir(COD)(OMe)_2]$ (11 мг, 0,016 ммоль). Полученный раствор дегазируют, барботируя азот еще 10 мин, затем нагревают при 90°C в течение ~16 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток помещают в смесь 1:1 MeOH:вода (4 мл). Добавляют $CuBr_2$ (168 мг, 0,754 ммоль) и полученную суспензию нагревают при 80°C в течение ~18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют 28% водным раствором NH_4OH (10 мл) и экстрагируют DCM (20 мл). Органические фазы разделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла темно-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (0,1% муравьиная кислота), собирая фракции, соответствующие 314 нм. Фракции, содержащие продукт, объединяют и помещают в 2 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (~15 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая маслянистое/стеклообразное твердое вещество светло-коричневого цвета в виде сырой смеси, содержащей указанное в заголовке соединение, которую используют без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: R_t 1,04 мин; МС m/z 459,3 $[M+2H]^+$ [Способ А].

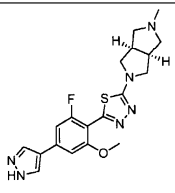
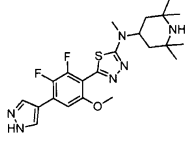
Стадия 5. 5-(2-Фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

$Pd(Ph_3P)_4$ (11 мг, 0,009 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (55 мг, 0,282 ммоль) и 5-(4-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (86 мг, 0,188 ммоль) в диоксане (1,5 мл), затем добавляют раствор $NaHCO_3$ (60 мг, 0,564 ммоль) в воде (0,375 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (20 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органические фазы разделяют и добавляют SiliaMetS-DMT (0,61 ммоль/г, 145 мг, 0,09 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ~2 ч, затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла светло-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (модифицированный NH_4OH), собирая фракции, соответствующие 328 нм, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (26 мг, 32% выход).

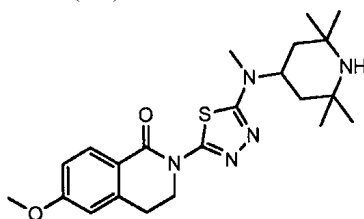
ЖХ-МС: R_t 0,76 мин; МС m/z 445,5 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 13,09 (шир. с, 1H), 8,26 (шир. с, 2H), 7,23-7,31 (м, 2H), 4,27-4,37 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=11,87, 3,28$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 61, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, Rt, Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
62	 2-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол	401,1, 0,40 мин., D	(ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7,87 (с, 2H), 6,96 (д, J=10,61 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (дд, J=10,11, 7,58 Гц, 2H), 3,51 (дд, J=10,61, 3,03 Гц, 2H), 3,08 (шир. с, 2H), 2,67-2,78 (м, 2H), 2,63 (дд, J=9,09, 2,53 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H)
63	 5-(2,3-дифтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	463,2, 0,50 мин., D	(ДМСО-d6) δ 13,30 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,29 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 1H), 4,35 (тт, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,63 (дд, J=11,9, 3,5 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

Пример 64. Синтез 6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



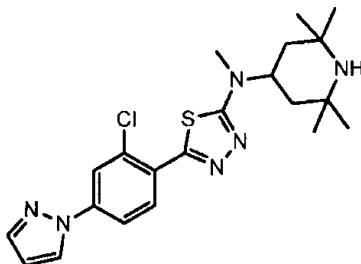
Стадия 1. 6-Метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

К перемешиваемой суспензии 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (50 мг, 0,282 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (132 мг, 0,395 ммоль) в ДМФ (0,7 мл) в атмосфере азота добавляют K₂CO₃ (78 мг, 0,564 ммоль) затем добавляют CuI (32 мг, 0,169 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 150°C в течение ~18 ч. Затем добавляют еще 1,4 экв. 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (132 мг, 0,395 ммоль) и 0,6 экв. CuI (32 мг, 0,169 ммоль) и перемешивание продолжают при 150°C в течение дополнительно 48 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла темно-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированные муравьиной кислотой) собирая фракции, соответствующие 312 нм. Фракции, содержащие продукт, объединяют и помещают в 2 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (~20 мл), затем коротко промывают 10% DCM в [7 M NH₃ в MeOH] (12 мл). DCM/MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде стеклообразного твердого вещества бледно-желтого/коричневого цвета (28 мг, 23% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,91 мин; MS m/z 430,5 [M+H]⁺ [Способ А].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,88-7,97 (м, 1H), 6,96-7,03 (м, 2H), 4,35 (т, J=6,57 Гц, 2H), 4,16 (тт, J=12,19, 3,22 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,14 (т, J=6,57 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,58 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,42 (т, J=11,87 Гц, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Пример 65. Синтез 5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 5-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К перемешиваемой суспензии (2-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (2 51 мг, 1,44 ммоль) и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (400 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69 мг, 0,06 ммоль) затем раствор Na_2CO_3 (382 мг, 3,6 ммоль) в воде (2,5 мл). Полученную реакционную смесь герметизируют и нагревают при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Органические фазы разделяют, сушат над MgSO_4 и фильтруют. Полученный фильтрат разбавляют MeOH (10 мл) и добавляют SiliaMetS-DMT (0,61 ммоль/г, 0,984 мг, 0,6 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ~18 ч, затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла желтого/оранжевого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 24 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование 2-10% [2М NH_3 в MeOH]/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (312 мг, 68% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,97 мин; МС m/z 383,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (дд, $J=8,84$, 6,32 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=9,09$, 2,53 Гц, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 4,34 (тт, $J=12,38$, 3,28 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,38$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,08 (с, 6H).

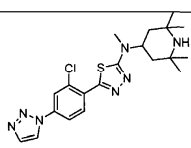
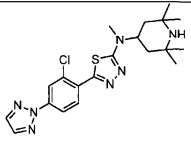
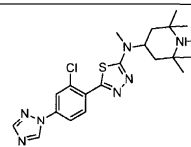
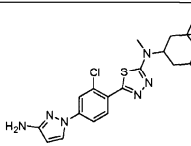
Стадия 2. 5-(2-Хлор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

CS_2CO_3 (128 мг, 0,392 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 5-(2-хлор-4-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (50 мг, 0,131 ммоль) и 1Н-пиразола (13 мг, 0,196 ммоль) в ДМФ (1,3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней, затем нагревают до 60°C и перемешивают в течение дополнительно 18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (10 мл), фильтруют через целит и DCM удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде жидкости бледно-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированная муравьиной кислотой), собирая фракции, соответствующие 324 нм. Фракции, содержащие продукт, объединяют и помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 10% DCM в [7 М NH_3 в MeOH] (10 мл). DCM/MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества (37 мг, 66% выход).

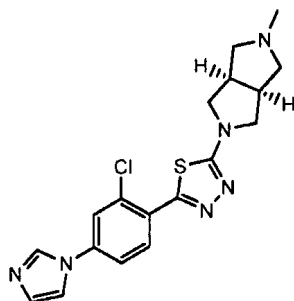
ЖХ-МС: R_t 0,97 мин; МС m/z 431,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,67 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 8,14 (дд, $J=5,56$, 3,03 Гц, 2H), 7,97-8,02 (м, 1H), 7,83 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,37 (тт, $J=12,25$, 3,16 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,63 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2H), 1,45 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 65, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, Rt, Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
66	 5-(2-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	432,2, 0,50 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 8,99 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,24-8,28 (м, 2H), 8,08-8,11 (м, 1H), 8,04 (д, J=1,52 Гц, 1H), 4,38 (тт, J=12,44, 2,97 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,64 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,45 (т, J=12,38 Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
67	 5-(2-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	432,2, 0,58 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 8,22-8,27 (м, 3H), 8,20 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 4,37 (тт, J=12,44, 2,97 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,64 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,29 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
68	 5-(2-хлор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	432,2, 0,51 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 9,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19-8,24 (м, 2H), 8,03-7,98 (м, 1H), 4,38 (тт, J=12,25, 3,41 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,63 (дд, J=12,13, 3,54 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,30 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
69	 5-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	446,2 [M] ⁺ , 0,50 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 8,29 (д, J=3,03 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 5,83 (д, J=2,53 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,29-4,38 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,43 (т, J=12,38 Гц, 2H), 1,28 (с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

Пример 70. Синтез 2-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. 5-(2-Хлор-4-иодофенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую смесь 2-хлор-4-иодобензойной кислоты (2 г, 7,08 ммоль) и гидразинкарботиоамида (0,968 г, 10,62 ммоль) охлаждают на бане со льдом в атмосфере азота. По каплям добавляют POCl₃ (1,98 мл, 21,24 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревают при 78°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают на бане со льдом перед тем, как ее гасят, добавляя ледяную воду (50 мл). Полученную лепешку твердого вещества обрабатывают ультразвуком в течение 1 ч, получая свободно перемешиваемую суспензию. Полученный материал оставляют при суспендировании при комнатной температуре в течение ~18 ч, затем фильтруют в вакууме и промывают водой, получая сырой продукт в

виде твердого вещества бледно-желтого/оранжевого цвета. Твердое вещество снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (50 мл), суспендируют при комнатной температуре в течение 2 ч, затем собирают вакуумной фильтрацией, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,05 г, 86% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,20 мин; МС m/z 337,8 $[\text{M}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,01 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,50 (с, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-5-(2-хлор-4-иодофенил)-1,3,4-тиадиазол.

5-(2-Хлор-4-иодофенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,05 г, 6,07 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемому раствору CuBr_2 (1,628 г, 7,92 ммоль) и $t\text{-BuNO}_2$ (1,07 мл, 9,11 ммоль) в MeCN (15 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (75 мл), и экстрагируют EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 120 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование 0-20% EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (1,795 г, 73% выход).

МС m/z 402,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,15-8,19 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H).

Стадия 3. 2-(2-Хлор-4-иодофенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол.

Перемешиваемый раствор 2-бром-5-(2-хлор-4-иодофенил)-1,3,4-тиадиазола (600 мг, 1,49 ммоль) и (3aR,6aS)-2-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррола (377 мг, 2,99 ммоль) в NMP (4 мл) нагревают при 120°C в течение ~18 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл). Полученную суспензию оставляют при суспендировании в течение 1 ч, перед тем как фильтруют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: R_t 1,06 мин; МС m/z 446,8 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 3,71 (т, $J=8,84$ Гц, 2H), 3,36 (шир. с, 2H), 2,97 (шир. с, 2H), 2,40-2,54 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

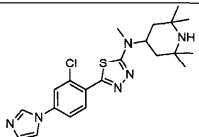
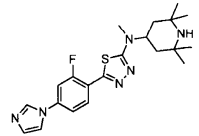
Стадия 4. 2-(2-Хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол.

ДМФ (0,75 мл) помещают в коротко обработанную азотом колбу, содержащую иодид меди (I) (13 мг, 0,067 ммоль), 2-(2-пиридил)бензимидазол (13 мг, 0,067 ммоль) и карбонат цезия (273 мг, 0,839 ммоль). Полученную суспензию нагревают при 60°C в течение 1 ч. Добавляют 1H-имидазол (23 мг, 0,336 ммоль) и 2-(2-хлор-4-иодофенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол (150 мг, 0,336 ммоль) и полученную смесь нагревают при 90°C в течение ~18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (30 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая масло зеленого цвета. Сырой материал помещают в MeOH (30 мл) и добавляют SiliaMetS-DMT (0,61 ммоль/г, 1,098 г, 0,67 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч, затем удаляют SiliaMetS-DMT, используя вакуумную фильтрацию, и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла желтого цвета. Сырой материал очищают, используя масс-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированная TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяют, помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH) и картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7 M NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 17% выход).

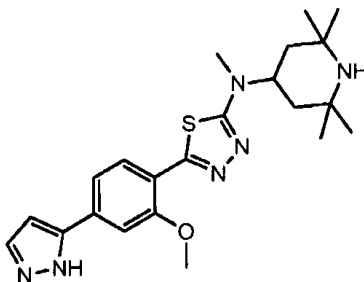
ЖХ-МС: R_t 0,52 мин; МС m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ D].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,59$, 2,53 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,72 (дд, $J=10,36$, 8,34 Гц, 2H), 3,37 (дд, $J=10,36$, 2,78 Гц, 2H), 3,00 (шир. с, 2H), 2,56 (шир. с, 4H), 2,26 (с, 3H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 70, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, Rt, Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
71	 5-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	431,1, мин., D	0,41 (ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,34-4,43 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,63 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
72	 5-(2-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	415,2, мин., D	0,40 (ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,18 (т, J=8,59 Гц, 1H), 7,88-7,96 (м, 2H), 7,72 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,32-4,41 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,63 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

Пример 73. Синтез 5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 5-(4-Хлор-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Азот барботируют через перемешиваемый раствор 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4) (1 г, 3,00 ммоль) и (4-хлор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (0,615 г, 3,30 ммоль) в диоксане (20 мл). К этой смеси добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,173 г, 0,150 ммоль), затем раствор Na₂CO₃ (0,954 г, 9,00 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (150 мл) и промывают водой (100 мл). Органические фазы разделяют, сушат над MgSO₄ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла темно-красного/коричневого цвета, которое отверждается при стоянии. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 80 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование [2 М NH₃ в MeOH]/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (1,051 г, 89% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,04 мин; МС m/z 395,2 [M+H]⁺ [Способ А].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,09 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 4,35 (тт, J=12,38, 3,54 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,60 (дд, J=11,87, 3,28 Гц, 2H), 1,41 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,27 (с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,08 (с, 6H).

Стадия 2. 5-(2-Метокси-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

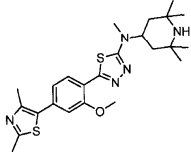
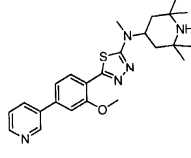
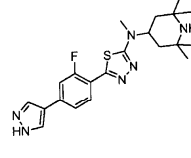
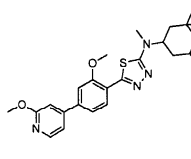
К перемешиваемой суспензии (1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (14 мг, 0,139 ммоль) и 5-(4-хлор-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (50 мг, 0,127 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (7 мг, 0,006 ммоль), затем раствор Na₂CO₃ (40 мг, 0,380 ммоль) в воде (0,25 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 30 мин, затем снова при 145°C. Добавляют дополнительный катализатор и боронат и полученную смесь нагревают в течение дополнительно 30 мин в условиях микроволнового облучения при повышенной температуре 160°C. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (20 мл), промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и органические фазы разделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка. Сырой материал очищают, используя масс-управляемую препаративную ВЭЖХ в

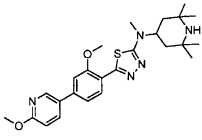
основных условиях (модифицированную NH_4OH), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (12,5 мг, 23% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,81 мин; МС m/z 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

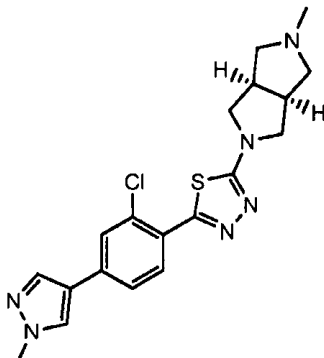
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12,99 (шир. с, 1H), 8,12 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,82 (шир. с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (д, $J=6,06$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 4,31-4,41 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,61 (дд, $J=12,13$, 3,54 Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,27 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 73, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС $M+1$, R_t , Способ	^1H ЯМР 400 МГц
74	 5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	472,3, мин., D	0,55 ($\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,16 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,33-4,42 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,61 (дд, $J=11,87$, 3,28 Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
75	 5-(2-метокси-4-(пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	438,3, мин., D	0,48 ($\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,02 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,61 (дд, $J=5,05$, 1,52 Гц, 1H), 8,17-8,24 (м, 2H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,45-7,49 (м, 1H), 4,39 (тт, $J=12,51$, 3,41 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,38$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
76	 5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	415,3, мин., D	0,48 ($\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 13,09 (шир. с, 1H), 8,34 (шир. с, 1H), 8,11 (шир. с, 1H), 8,04 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=12,88$, 1,26 Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,29-4,38 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13$, 3,03 Гц, 2H), 1,43 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
77	 5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	468,3, мин., D	0,56 ($\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,26 (д, $J=5,05$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=5,56$, 1,52 Гц, 1H), 7,25-7,24 (м, 1H), 4,39 (тт, $J=12,51$, 3,41 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=12,13$, 3,54 Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

78	 5-(2-метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	468,3, 0,56 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 8,62 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,12-8,19 (м, 2H), 7,46 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 4,39 (тт, $J=12,32$, 3,09 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,62 (дд, $J=11,87$, 3,28 Гц, 2H), 1,42 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)
----	---	---------------------	---

Пример 79. Синтез 2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К охлажденной льдом смеси 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (2 г, 8,49 ммоль) и гидразинкарбоната (1,161 г, 12,74 ммоль) медленно добавляют оксихлорид фосфора (2,375 мл, 25,5 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 78°C в течение 3 ч. После охлаждения до 0°C добавляют ледяную воду и полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, затем снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO_3 и воде (1:1) и перемешивают в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки (2 г, 81% выход).

МС m/z 291,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,80-8,09 (м, 2H), 7,68 (дд, $J=2,02$, 8,59 Гц, 1H), 7,55 (шир. с, 2H).

Стадия 2. 5-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (197 мг, 0,946 ммоль) и 5-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (250 мг, 0,860 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,043 ммоль), затем добавляют раствор Na_2CO_3 (274 мг, 2,58 ммоль) в воде (2 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при 80°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения, затем дополнительно 2,5 ч при повышенной температуре 120°C. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (40 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Несколько мл насыщенного водного раствора NaCl добавляют к полученной прозрачной неплотной эмульсии и органические фазы разделяют, сушат над MgSO_4 и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества желтого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 24 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM , получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (118 мг, 47% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,83 мин; МС m/z 292,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,31 (с, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 7,83 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Стадия 3. 2-Бром-5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол.

5-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (118 мг, 0,404 ммоль) добавляют порциями к перемешиваемому раствору CuBr_2 (108 мг, 0,485 ммоль) и $t\text{-BuNO}_2$ (0,071 мл, 0,607 ммоль) в MeCN (1 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) и EtOAc (10 мл). Полученную двухфазную суспензию фильтруют в вакууме, промывают водой (10 мл), затем EtOAc (10 мл). Полученный фильтрат разделяют и органические фазы сушат над MgSO_4 , фильтруют и снова объединяют с твердым веществом, полученным после первой фильтрации. Растворитель

удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества светло коричневого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (70,5 мг, 49% выход).

МС m/z 356,8 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 2-(2-Хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол.

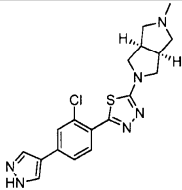
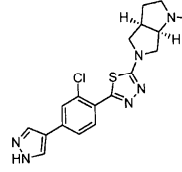
Перемешиваемую суспензию 2-бром-5-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазола (70 мг, 0,197 ммоль) и (3aR,6aS)-2-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррола (75 мг, 0,590 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревают до 120°C и полученный раствор перемешивают в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (20 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Органические фазы разделяют и водную фазу снова экстрагируют DCM (20 мл). Объединенные органические фазы концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка темно коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя масс-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированную TFA), и фракции, содержащие продукт, помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (15 мл), затем коротко промывают 7 M NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (10 мг, 13% выход).

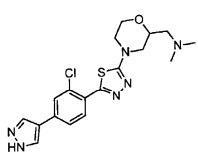
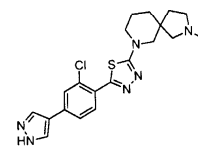
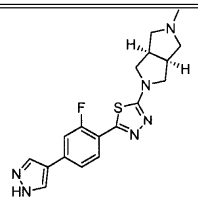
ЖХ-МС: R_t 0,79 мин; МС m/z 401,4 $[M+H]^+$ [Способ D].

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,32 (с, 1H), 7,99-8,03 (м, 2H), 7,84 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (дд, $J=10,61$, 8,08 Гц, 2H), 3,36 (дд, $J=10,61$, 3,03 Гц, 2H), 2,99 (шир. с, 2H), 2,55 (шир. с, 4H), 2,25 (с, 3H).

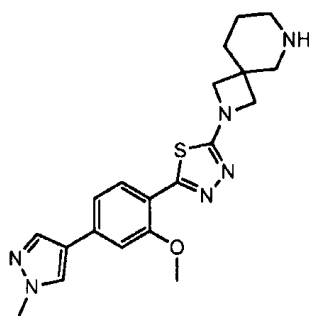
^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 8,21 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,79 (дд, $J=9,85$, 7,83 Гц, 2H), 3,53 (д, $J=11,12$ Гц, 2H), 3,12 (шир. с, 2H), 2,76 (шир. с, 2H), 2,58 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 2,41 (шир. с, 3H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 79, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС $M+1$, R_t , Способ	^1H ЯМР 400 МГц
80	 2-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол	387,2, 0,41 мин., D	(МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,99 (шир. с, 2H), 7,92 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,32-3,43 (м, 2H), 3,03 (шир. с, 2H), 2,62-2,73 (м, 2H), 2,47 (дд, $J=9,60$, 3,03 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H)
81	 2-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-1-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол	387,1, 0,41 мин., D	(МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,00 (шир. с, 2H), 7,93 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1H), 3,57-3,70 (м, 2H), 3,47-3,55 (м, 1H), 3,32-3,41 (м, 1H), 2,96-3,08 (м, 3H), 2,28-2,37 (м, 4H), 2,07-2,18 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 1H)

82	 1-(4-(5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)морфолин-2-ил)-N,N-диметилметанамин	405,1, мин., D	0,44	(МЕТАНОЛ- d_4) м.д. 8,00 (шир. с, 2Н), 7,92 (д, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,71 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,57 (дд, $J=8,08, 1,52$ Гц, 1Н), 3,93 (дд, $J=11,12, 3,03$ Гц, 1Н), 3,62-3,82 (м, 4Н), 3,23-3,31 (м, 1Н), 2,86-2,98 (м, 1Н), 2,45 (дд, $J=13,14, 7,58$ Гц, 1Н), 2,34 (дд, $J=13,14, 3,54$ Гц, 1Н), 2,22 (с, 6Н)
83	 2-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2-метил-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-ил)-1,3,4-тиадиазол	415,1, мин., D	0,47	(МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,95-8,07 (м, 2Н) 7,87-7,94 (м, 1Н) 7,70 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н) 7,56 (дд, $J=8,34, 1,77$ Гц, 1Н) 3,43-3,57 (м, 2Н) 3,30-3,42 (м, 2Н) 2,62-2,73 (м, 1Н) 2,45-2,58 (м, 2Н) 2,28 (с, 3Н) 1,53-1,75 (м, 6Н) 1,18 (с, 1Н)
84	 2-(2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-1,3,4-тиадиазол	371,1, мин., D	0,40	(МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,94-8,08 (м, 3Н) 7,32-7,53 (м, 2Н) 3,65 (дд, $J=10,36, 8,34$ Гц, 2Н) 3,39 (дд, $J=10,61, 3,03$ Гц, 2Н) 3,04 (шир. с, 2Н) 2,68 (дд, $J=9,60, 7,07$ Гц, 2Н) 2,47 (дд, $J=9,85, 3,28$ Гц, 2Н) 2,26 (с, 3Н)

Пример 85. Синтез 2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. 5-(4-Иодо-2-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К охлажденной льдом смеси 4-иодо-2-метоксибензойной кислоты (6,178 г, 22,22 ммоль) и гидразинкарботиоамида (2,43 г, 26,7 ммоль) медленно добавляют оксихлорид фосфора (6,21 мл, 66,7 ммоль). Полученную смесь нагревают при 78°C в течение ночи. После охлаждения до 0°C добавляют ледяную воду и полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO_3 и воде (1:1) в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме, получая сырое соединение. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 16% выход).

МС m/z 334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 5-(2-Метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К перемешиваемой суспензии 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (137 мг, 0,660 ммоль) и 5-(4-иодо-2-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (200 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 мг, 0,03 ммоль), затем добавляют раствор Na_2CO_3 (191 мг, 1,801 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь продувают азотом, затем нагревают при 80°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют MeOH (20 мл), фильтруют через целит и промывают DCM (20 мл).

Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка оранжевого цвета. Сырой продукт предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 24 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (107 мг, 62% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,81 мин; МС m/z 288,1 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,36 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 7,13 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

Стадия 3. 2-Бром-5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол.

5-(2-Метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (205 мг, 0,713 ммоль) добавляют порциями к перемешиваемому раствору $CuBr_2$ (191 мг, 0,865 ммоль) и $t-BuNO_2$ (0,126 мл, 1,07 ммоль) в MeCN (16 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл), разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл×2), затем DCM (100 мл). Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$, фильтруют и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества светло-коричневого/оранжевого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (80 мг, 32% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,19 мин; МС m/z 353,1 $[M+2]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,36 (с, 1H), 8,25 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,48 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

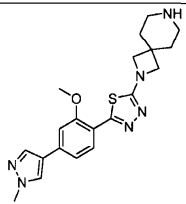
Стадия 4. 2-(2-Метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол.

DIPEA (116 мкл, 0,666 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 2-бром-5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазола (78 мг, 0,222 ммоль) и трет-бутил 2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (соль уксусной кислоты, 127 мг, 0,444 ммоль) в NMP (444 мкл), и полученную смесь нагревают при 120°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (10 мл), промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и органические фазы разделяют. Добавляют TFA (342 мкл, 4,44 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют дополнительно 1 мл TFA и полученную реакционную смесь нагревают до 35°C и перемешивают в течение 48 ч. Полученную реакционную смесь помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH) и картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7 M NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированная TFA), и фракции, содержащие продукт, помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (10 мл) и коротко промывают 7 M NH_3 в MeOH (10 мл). MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде похожего на пену твердого вещества белого цвета (40,5 мг, 46% выход).

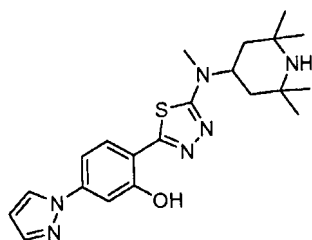
ЖХ-МС: R_t 0,83 мин; МС m/z 397,1 $[M+H]^+$ [Способ D].

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,37 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (д, $J=7,58$ Гц, 2H), 3,74 (д, $J=7,58$ Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,60 (т, $J=5,05$ Гц, 2H), 1,73 (т, $J=5,56$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=5,56$ Гц, 2H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 85, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС $M+1$, R_t , Способ	1H ЯМР 400 МГц
86	 2-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол	397,2, 0,44 мин., D	(DMSO- d_6) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,37 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 4H), 2,57-2,66 (м, 4H), 1,62-1,71 (м, 4H)

Пример 87. Синтез 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенола.



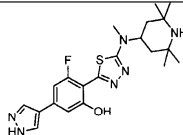
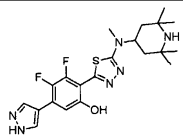
К раствору 5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (пример 1) (30 мг, 0,070 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляют ВВг₃ (1 М раствор в гептане, 0,352 мл, 0,352 ммоль). Полученную суспензию ярко-желтого цвета перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят, добавляя MeOH (5 мл), и полученный раствор помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 7M NH₃ в MeOH (15 мл). Растворитель выпаривают в вакууме. Полученный сырой материал обрабатывают ультразвуком в MeOH (2 мл) и полученную суспензию фильтруют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно желтого цвета (14,9 мг, 51,4% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,55 мин; МС m/z 413,3 [M+H]⁺ [Способ D].

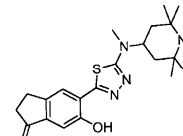
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,47 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,53-6,58 (м, 1H), 4,33 (т, J=12,13 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,58-1,69 (м, 2H), 1,47 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 87, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

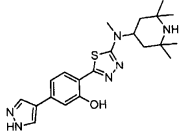
Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
88	5-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2(1H)-он	458,2 [M] ⁺ , 0,48 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 8,03 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,91-7,96 (м, 2H), 7,86 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 6,45 (д, J=10,11 Гц, 1H), 4,34-4,42 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,61-1,67 (м, 2H), 1,46 (т, J=11,87 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
89	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(3-метиламино)-1H-пиразол-1-ил)фенол	442,2, 0,49 мин., D	(DMSO-d ₆) δ м.д. 8,16 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,84, 1,77 Гц, 1H), 5,81 (д, J=2,53 Гц, 1H), 5,62 (д, J=4,55 Гц, 1H), 4,24-4,36 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,75 (д, J=5,05 Гц, 3H), 1,58-1,67 (м, 2H), 1,44 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)

90	 3-фтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол	431,2, 0,50 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,08 (шир. с, 1H), 8,19 (шир. с, 2H), 7,12-7,26 (м, 2H), 4,29-4,41 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,64 (дд, J=12,13, 3,03 Гц, 2H), 1,46 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
91	 3,4-дифтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол	449,2, 0,52 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ 13,26 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,45-4,28 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,65 (дд, J=12,1, 3,5 Гц, 2H), 1,48 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,11 (с, 6H)

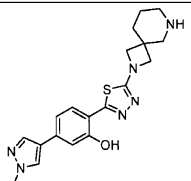
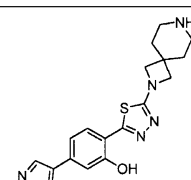
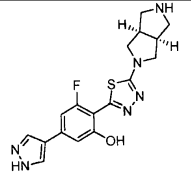
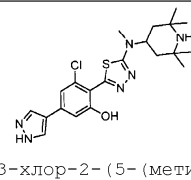
Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединений примера 1 и примера 87, используя соответствующие исходные материалы, получают следующее соединение.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
92	 6-гидрокси-5-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он	401,2, 0,48 мин., D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,37-1,58 (м, 12H) 1,81-1,93 (м, 2H) 1,95-2,10 (м, 2H) 2,66 (дд, J=6,53, 5,02 Гц, 2H) 2,97-3,12 (м, 5H) 4,35-4,70 (м, 1H) 7,20 (с, 1H) 8,12 (д, J=12,05 Гц, 1H) 8,20 (с, 1H) 9,17 (д, J=11,80 Гц, 1H) 11,34 (шир. с, 1H)

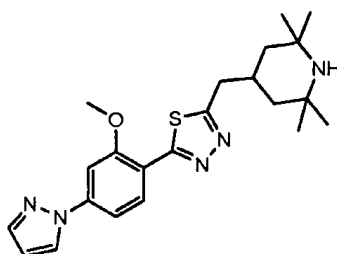
Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 25 и соединения примера 87, используя соответствующие исходные материалы, получают следующее соединение.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
93	 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол	413,2, 0,50 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,01 (шир. с, 1H), 8,09 (шир. с, 2H), 7,80 (д, J=1,00 Гц, 1H), 7,04-7,33 (м, 2H), 4,12-4,45 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,62 (дд, J=3,28, 11,87 Гц, 2H), 1,43 (т, J=12,13 Гц, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,09 (с, 6H)

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 85 и соединения примера 87, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС М+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
94	 2-(5-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол	383,1, 0,45 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 10,90 (шир. с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,72-7,80 (м, 2Н), 7,03-7,10 (м, 2Н), 3,78-3,87 (м, 7Н), 2,94 (с, 1Н), 2,56-2,72 (м, 2Н), 2,29-2,45 (м, 2Н), 1,67 (шир. с, 2Н), 1,51 (шир. с, 2Н)
95	 2-(5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол	383,1, 0,44 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,12 (с, 1Н), 7,86 (д, J=8,08 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,15-7,09 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,82 (с, 4Н), 2,67 (т, J=4,80 Гц, 4Н), 1,65-1,75 (м, 4Н)
96	 Дихлористоводородная соль 3-фтор-2-(5-((3aR,6aS)-гексатгидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола	383,1, 0,45 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 10,90 (шир. с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,72-7,80 (м, 2Н), 7,03-7,10 (м, 2Н), 3,78-3,87 (м, 7Н), 2,94 (с, 1Н), 2,56-2,72 (м, 2Н), 2,29-2,45 (м, 2Н), 1,67 (шир. с, 2Н), 1,51 (шир. с, 2Н)
97	 3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол	383,1, 0,44 мин., D	(ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,12 (с, 1Н), 7,86 (д, J=8,08 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,15-7,09 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,82 (с, 4Н), 2,67 (т, J=4,80 Гц, 4Н), 1,65-1,75 (м, 4Н)

Пример 98. Синтез 2-(2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. 5-((2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую смесь 2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты (410 мг, 2,057 ммоль) и гидразинкарботиоамида (281 мг, 3,09 ммоль) охлаждают в атмосфере азота на бане со льдом.

По каплям добавляют POCl₃ (0,575 мл, 6,17 ммоль) и полученную смесь нагревают при 78°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают на бане со льдом и гасят, добавляя ледяную воду (20 мл). Полученную смесь обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин и образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Полученный раствор подщелачивают, добавляя NaOH (гранулы добавляют порциями в течение ~15 мин). Полученную суспензию перемешивают

при комнатной температуре в течение 1 ч перед тем, как фильтруют в вакууме и промывают водой, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (118 мг, 22% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,44 мин; МС m/z 255,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 6,98 (с, 2H), 2,66 (д, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,03 (шир. с, 1H), 1,49 (д, $J=10,61$ Гц, 2H), 1,08 (с, 6H), 0,99 (шир. с, 6H), 0,78 (т, $J=12,13$ Гц, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол.

5-((2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (117 мг, 0,46 ммоль) добавляют порциями к перемешиваемому раствору $CuBr_2$ (123 мг, 0,552 ммоль) и $t-BuNO_2$ (0,081 мл, 0,69 ммоль) в $MeCN$ (1 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем дополнительно добавляют 1,5 экв. $t-BuNO_2$ (0,081 мл, 0,69 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляют дополнительно 1,2 экв. $CuBr_2$ (123 мг, 0,552 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительно 18 ч, затем гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл), и экстрагируют DCM (20 мл). Органические фазы разделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированную муравьиной кислотой), и фракции, содержащие продукт, помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный $MeOH$). Картридж промывают $MeOH$ (10 мл) затем коротко промывают 7 М NH_3 в $MeOH$ (10 мл). $MeOH/NH_3$ удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде масла коричневого цвета (35 мг, 23% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,66 мин; МС m/z 320,2 $[M+2]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,99 (д, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,11-2,22 (м, 1H), 1,44-1,52 (м, 2H), 1,07 (с, 6H), 0,98 (с, 6H), 0,82 (т, $J=12,38$ Гц, 2H).

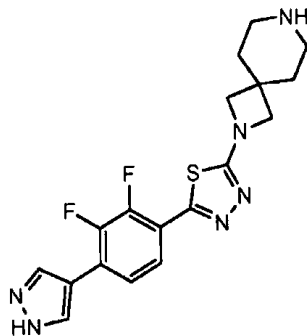
Стадия 3. 2-(2-Метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол.

К перемешиваемой суспензии 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 4) (39 мг, 0,128 ммоль) и 2-бром-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазола (34 мг, 0,107 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,005 ммоль), затем раствор Na_2CO_3 (34 мг, 0,32 ммоль) в воде (0,25 мл). Полученную реакционную смесь продувают азотом, герметизируют и нагревают при $120^\circ C$ в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (20 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органические фазы выделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде маслянистого остатка коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в кислотных условиях (модифицированную муравьиной кислотой), и фракции, содержащие продукт, помещают в 1 г картридж SCX (предварительно увлажненный $MeOH$). Картридж промывают $MeOH$ (10 мл), затем коротко промывают 7 М NH_3 в $MeOH$ (10 мл). $MeOH/NH_3$ удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета 28,6 мг, 65% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,88 мин; МС m/z 412,5 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,70 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,59, 2,02$ Гц, 1H), 6,64-6,61 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,01 (д, $J=6,57$ Гц, 2H), 2,17-2,28 (м, 1H), 1,53 (дд, $J=12,63, 2,53$ Гц, 2H), 1,09 (с, 6H), 1,00 (с, 6H), 0,86 (т, $J=12,38$ Гц, 2H).

Пример 99. Синтез 2-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. Трет-бутил 2-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Перемешиваемую суспензию 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (245 мг, 1,004 ммоль), трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (290 мг, 1,105 ммоль) и DIPEA (702 мкл, 1,02 ммоль) в диоксане (2,5 мл) нагревают при $120^\circ C$ в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют водой (10 мл), экстрагируют DCM (20 мл) и органические фазы концентрируют на силикагеле. Сырой материал очи-

щают, используя флеш-хроматографию, используя 24 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета (343 мг, 88% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,25 мин; МС m/z 391,2 $[M+2]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 3,87 (с, 4H), 3,34-3,43 (м, 4H), 1,73-1,85 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил 2-(5-(4-(бензилокси)-2,3-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Азот барботируют через перемешиваемый раствор (4-(бензилокси)-2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (356 мг, 1,349 ммоль) и трет-бутил 2-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (343 мг, 0,881 ммоль) в диоксане (8 мл). К полученному раствору добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (52 мг, 0,045 ммоль), затем раствор Na_2CO_3 (286 мг, 2,7 ммоль) в воде (2 мл). Полученную реакционную смесь герметизируют и нагревают при 100°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют EtOAc (150 мл) и промывают водой (75 мл). Органические фазы выделяют, сушат над $MgSO_4$ и фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества светло-оранжевого/коричневого цвета. Сырой материал предварительно абсорбируют на силикагеле и очищают, используя флеш-хроматографию, используя 40 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (169 мг, 35% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,62 мин; МС m/z 529,4 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,75-7,82 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 3H), 7,24-7,32 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,89 (с, 4H), 3,24-3,31 (м, 4H), 1,66-1,78 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 3. Трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-гидроксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Суспензию трет-бутил 2-(5-(4-(бензилокси)-2,3-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (169 мг, 0,32 ммоль) в смеси 1:3 MeOH:EtOAc (12 мл) добавляют в обработанную азотом колбу, содержащую 10% Pd/C (17 мг). Полученную реакционную смесь помещают в атмосферу водорода (50 пси) в шейкер Парра на 18 ч. Добавляют дополнительно 10% Pd/C (169 мг) и реакционную смесь гидрируют при 50 пси, используя шейкер Парра в течение следующих 5 дней. Полученную реакционную смесь помещают в инертную атмосферу (азот), разбавляют 10% MeOH/DCM (50 мл), фильтруют через целит и промывают DCM. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая твердое вещество бледно-коричневого цвета, которое снова растворяют в смеси 1:1 MeOH:DCM (8 мл) и снова гидрируют в течение 4 дней при 50 пси, используя шейкер Парра и 10% Pd/C (169 мг) в качестве катализатора. Полученную реакционную смесь разбавляют 10% MeOH/DCM (50 мл), фильтруют через целит и промывают DCM. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (47 мг, 34% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,27 мин; МС m/z 439,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,00 (с, 1H), 7,65 (тд, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,20-3,31 (м, 4H), 1,67-1,78 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 4. Трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Перемешиваемый раствор трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-гидроксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (59 мг, 1,35 ммоль) и ТЕА (47 мкл, 0,366 ммоль) в DCM (1,3 мл) в атмосфере азота охлаждают на бане со льдом. К полученному раствору добавляют 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (51 мг, 0,141 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при температуре ледяной бани в течение 10 мин, затем нагревают до комнатной температуры в течение 18 ч. Затем добавляют еще 0,5 экв. 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (24 мг, 0,067 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение дополнительно 3 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют DCM (20 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органические фазы выделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 12 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование смесью EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (68 мг, 89% выход).

LC-МС: R_t 1,63 мин; МС m/z 571,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,12 (дд, $J=9,4$, 7,1, 2,5 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 3,97 (с, 4H), 3,36-3,47 (м, 4H), 1,77-1,89 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 5. Трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-диазапиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-диазапиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (68 мг, 0,119 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (35 мг, 0,179 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивают в атмосфере азота. К суспензии добавляют Pd(PPh₃)₄ (7 мг, 0,006 ммоль), затем раствор Na₂CO₃ (38 мг, 0,358 ммоль) в воде (0,25 мл). Полученную реакционную смесь герметизируют и нагревают при 120°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения.

Полученную реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют DCM (20 мл). Органические фазы выделяют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Сырой материал очищают, используя УФ-управляемую препаративную ВЭЖХ в основных условиях (модифицированную NH₄OH), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (11 мг, 19% выход).

МС m/z 489,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,85 (ддд, J=8,6, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=8,7, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 4H), 3,28-3,31 (м, 4H), 1,74 (т, J=5,6 Гц, 4H), 1,40 (с, 9H).

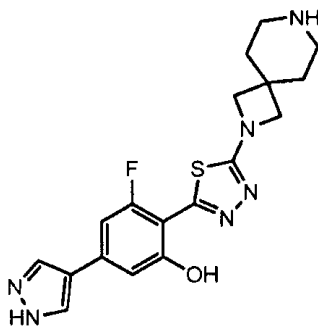
Стадия 6. Хлористоводородная соль 2-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазапиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола.

HCl (4 М раствор в диоксане, 113 мкл, 0,45 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-диазапиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (11 мг, 0,023 ммоль) в диоксане (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляют смесью примерно 1:1 MeOH:DCM (10 мл) и добавляют каплю воды. Полученную суспензию солибилизируют, добавляя DMSO (5 мл), и полученный раствор помещают в 0,5 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (10 мл), затем коротко промывают 10% DCM в [7 М NH₃ в MeOH] (10 мл). DCM/MeOH/NH₃ удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета (7,4 мг, 85% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,66 мин; МС m/z 389,2 [M+H]⁺ [Способ А].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,84 (ддд, J=8,6, 6,8, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=8,6, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 2,65 (т, J=5,0 Гц, 4H), 1,70 (т, J=5,4 Гц, 4H).

Пример 100. Синтез 2-(5-(2,7-диазапиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола.



Стадия 1. 5-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую смесь 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (5 г, 21,1 ммоль) и гидразинкарбодиамида (2,88 г, 31,6 ммоль) охлаждают в атмосфере азота на бане со льдом. POCl₃ (5,9 мл, 63,3 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при температуре ледяной бани в течение 15 мин, затем нагревают при 78°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают на бане со льдом, затем гасят, добавляя ледяную воду (150 мл). Полученное твердое вещество обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, получая свободно перемешиваемую суспензию, которую оставляют при суспендировании при комнатной температуре в течение 72 ч. Твердое вещество собирают, используя вакуумную фильтрацию, промывают водой и снова суспендируют в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (150 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем твердое вещество собирают, используя вакуумную фильтрацию, промывают водой и сушат в вакуумном термостате в течение 24 ч, получая указанное в заголовке соединение (5,174 г, 84% выход), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: R_t 0,99 мин; МС m/z 294,2 [M+2]⁺ [Способ А].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,68 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,57 (с, 2H).

Стадия 2. 5-(2-(Бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Перемешиваемую суспензию NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 151 мг, 3,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждают в атмосфере азота на бане со льдом. К полученной суспензии по каплям добавляют

раствор бензилового спирта (0,372 мл, 3,59 ммоль) в ТГФ (5 мл). После окончания добавления полученную суспензию перемешивают при температуре ледяной бани в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 10 мин, перед тем как медленно добавляют к перемешиваемой, охлажденной на ледяной бане суспензии 5-(4-бром-2,6-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1 г, 3,42 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную суспензию желтого/коричневого цвета перемешивают при температуре ледяной бани в течение 15 мин, при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревают при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл), разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органические фазы разделяют, сушат над MgSO_4 и фильтруют.

Полученный фильтрат концентрируют на силикагеле и сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 80 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование смесью EtOAc /гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (488 мг, 37% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,19 мин; МС m/z 282,0 M^+ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,27-7,47 (м, 9H), 5,28 (с, 2H).

Стадия 3. 2-(2-(Бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-5-бром-1,3,4-тиадиазол.

5-(2-(Бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (487 мг, 1,281 ммоль) добавляют порциями к перемешиваемому раствору CuBr_2 (343 мг, 1,537 ммоль) и $t\text{-BuNO}_2$ (226 мкл, 1,921 ммоль) в MeCN (4,2 мл) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят, добавляя воду (40 мл), затем добавляют 28% водный раствор NH_4OH (5 мл) и полученную суспензию экстрагируют DCM (50 мл). Органические фазы выделяют и концентрируют на силикагеле. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 40 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование смесью EtOAc /гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (253 мг, 44% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,53 мин; МС m/z 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31-7,56 (м, 7H), 5,38 (с, 2H).

Стадия 4. Трет-бутил 2-(5-(2-(бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии 2-(2-(бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-5-бром-1,3,4-тиадиазола (252 мг, 0,567 ммоль) и гидрохлорида трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (179 мг, 0,681 ммоль) в диоксане (2,8 мл) добавляют TEA (237 мкл, 1,702 ммоль) и полученную смесь нагревают при 120°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл), экстрагируют DCM (20 мл). Органические фазы концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла желтого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 40 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование смесью EtOAc /гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (150 мг, 45% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,62 мин; МС m/z 591,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Способ А].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,29-7,47 (м, 7H), 5,31 (с, 2H), 3,83 (с, 4H), 3,17-3,30 (м, 4H), 1,65-1,77 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 5. Трет-бутил 2-(5-(2-(бензилокси)-6-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 2-(5-(2-(бензилокси)-4-бром-6-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (150 мг, 0,254 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (74 мг, 0,382 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивают в атмосфере азота. К полученной суспензии добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 мг, 0,013 ммоль), затем раствор Na_2CO_3 (81 мг, 0,763 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную реакционную смесь герметизируют и нагревают при 120°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Затем добавляют дополнительно 1,5 экв. 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (74 мг, 0,382 ммоль) и реакционную смесь нагревают дополнительного часа при 120°C в условиях микроволнового облучения. Добавляют еще 1,5 экв. 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (74 мг, 0,382 ммоль), затем добавляют дополнительно 0,05 экв. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 мг, 0,013 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревают в течение 1 ч при 120°C в условиях микроволнового облучения. Полученную реакционную смесь разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют DCM (20 мл). Органические фазы концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде масла бледно-коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 24 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM , получая масло бледно-коричневого цвета. Масло очищают, используя 24 г силикагеля, осуществляя градиентное элюирование смесью EtOAc /гептан, получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества (86 мг, 58% выход).

МС m/z 577,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (с, 1H), 8,39 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47-7,57 (м, 2H), 7,33-7,44 (м, 4H), 7,28 (дд, $J=11,6, 1,5$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,18-3,32 (м, 4H),

1,63-1,77 (м, 4Н), 1,40 (с, 9Н).

Стадия 6. Трет-бутил 2-(5-(2-фтор-6-гидрокси-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 2-(5-(2-(бензилокси)-6-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (86 мг, 0,149 ммоль) в смеси 1:1 MeOH:DCM (3 мл) добавляют в обработанную азотом колбу, содержащую 10% Pd/C (8,6 мг). В колбе с реакционной смесью создают атмосферу водорода (баллон) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь коротко промывают азотом и добавляют дополнительно 8,6 мг 10% Pd/C. Реакционную смесь разбавляют смесью 1:1 MeOH:DCM (3 мл), снова создают атмосферу водорода (баллон) и перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительно 5 дней. Полученную реакционную смесь коротко промывают азотом, разбавляют 10% MeOH в DCM (50 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая твердое вещество бледно-коричневого/не совсем белого цвета. Твердое вещество снова растворяют в 25% MeOH в DCM (10 мл) и добавляют в обработанную азотом колбу, содержащую 10% Pd/C (8,6 мг). В колбе с полученной реакционной смесью создают атмосферу водорода (баллон) и оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют 10% MeOH в DCM (50 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества коричневого цвета. Сырой материал очищают, используя флеш-хроматографию, используя 10 г картридж с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование MeOH/DCM и собирая фракции по массе, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно коричневого цвета (54 мг, 74% выход).

ЖХ-МС: R_t 1,33 мин; MS m/z 487,3 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,09 (с, 1Н), 11,92 (с, 1Н), 8,36 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 8,04 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 7,22 (дд, $J=12,6, 1,6$ Гц, 1Н), 7,14-7,19 (м, 1Н), 3,92 (с, 4Н), 3,28-3,31 (м, 4Н), 1,69-1,79 (м, 4Н), 1,40 (с, 9Н).

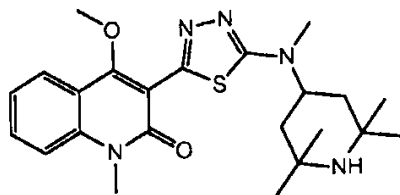
Стадия 7. 2-(5-(2,7-Дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол.

HCl (4 М раствор в диоксане, 545 мкл, 2,179 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии трет-бутил 2-(5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2, 7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (53 мг, 0,109 ммоль) в диоксане (4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляют диоксаном (2 мл), MeOH (5 мл), $DMCO$ (5 мл) и небольшим количеством воды, затем помещают в 2 г картридж SCX (предварительно увлажненный MeOH). Картридж промывают MeOH (15 мл), затем коротко промывают 10% DCM в [7 М NH_3 в MeOH] (20 мл). DCM/MeOH/ NH_3 удаляют в вакууме, получая сырой продукт в виде твердого вещества коричневого цвета. Сырой материал нагревают в MeOH (5 мл) и полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры, затем фильтруют в вакууме и промывают MeOH, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (23 мг, 55% выход).

ЖХ-МС: R_t 0,68 мин; MS m/z 387,2 $[M+H]^+$ [Способ А].

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,07 (с, 1Н), 8,17 (с, 2Н), 7,15-7,05 (м, 2Н), 3,87 (с, 4Н), 2,70 (т, $J=5,1$ Гц, 4Н), 1,73 (т, $J=5,3$ Гц, 4Н).

Пример 101. Синтез 4-метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-она.



Стадия 1. 3-Бром-4-метокси-1-метилхинолин-2(1Н)-он.

К раствору 4-метокси-1-метилхинолин-2(1Н)-она (2 г, 10,57 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляют N-бромсукцинимид (2,26 г, 12,68 ммоль) порциями в течение 1 ч. Суспензию перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и CH_2Cl_2 добавляют для повторного растворения остатка. Полученный раствор дважды промывают холодным насыщенным раствором $NaHCO_3$ и холодной H_2O , затем сушат над безводным $MgSO_4$. Растворитель удаляют в вакууме и полученный твердый остаток тщательно растирают несколько раз с Et_2O . Полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая 3-бром-4-метокси-1-метилхинолин-2(1Н)-он (2,7 г, MS: 269,9 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (4-Метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)бороновая кислота.

К раствору 3-бром-4-метокси-1-метилхинолин-2(1Н)-она (2,7 г, 10,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,03 мл) в атмосфере азота при -78°C и полученную реакционную смесь выдерживают при указанной температуре в течение 1 ч. Добавляют охлажденный раствор триме-

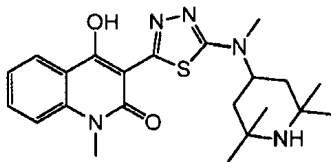
тилбората (1,35 мл, 12,08 ммоль) при -78°C и полученную реакционную смесь выдерживают при указанной температуре в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную реакционную смесь разбавляют 1 М НСl и твердое вещество белого цвета выпадает в осадок из раствора. Осадок фильтруют, промывают водой и EtOAc, затем сушат в высоком вакууме до получения (4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)бороновой кислоты (1,5 г, МС: 234, 1 $[\text{M}+\text{H}^+]$).

Стадия 3. 4-Метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он.

Дегазированную смесь (4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)бороновой кислоты (500 мг, 2,15 ммоль), 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (858 мг, 2,57 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (248 мг, 0,215 ммоль) и Na_2CO_3 (682 мг, 6,44 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) нагревают, используя микроволновое облучение при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтруют через целит, промывают MeOH, затем полученный фильтрат концентрируют. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (2~10% 2 М NH_3 в MeOH/DCM), получая 4-метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он (240 мг, МС: 442,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$). (4 мг, МС: 442,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$, ЖХ-МС R_t 1,25 мин (ЖХ-МС; способ D.)

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,55 (с, 1H), 8,14 (дд, $J=8,08$, 1,52 Гц, 1H), 7,72-7,81 (м, 1H), 7,61-7,69 (м, 1H), 7,33-7,45 (м, 1H), 4,61 (шир. с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,95 (д, $J=12,13$ Гц, 2H), 1,79 (шир. с, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,39 (шир. с, 6H).

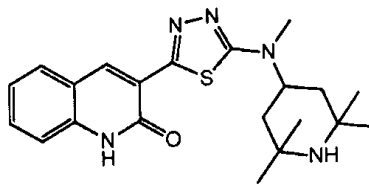
Пример 102. Синтез 4-гидроксид-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она.



Используя способы примера 15, соединение примера 101 подвергают взаимодействию с PhSH до получения 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенола в виде порошка бледно желтого цвета (2 мг, МС: 428,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$, ЖХ-МС R_t 0,57 мин (ЖХ-МС; способ D).

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,22 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,33$ Гц, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,80 (дд, $J=12,63$, 3,03 Гц, 2H), 1,52-1,65 (м, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,23-1,29 (м, 6H).

Пример 103. Синтез 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она.



Стадия 1. (2-Оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)бороновая кислота.

В ампулу помещают 3-бром-2-гидроксихинолин (50 мг, 0,223 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (113 мг, 0,446 ммоль), ацетат калия (66 мг, 0,669 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, CH_2Cl_2 (18,22 мг, 0,022 ммоль) и dppf (12,37 мг, 0,022 ммоль), затем добавляют 1,4-диоксан (6 мл). Через полученную реакционную смесь барботируют N_2 и смесь перемешивают в атмосфере N_2 при 90°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь фильтруют через заменяемую фильтровальную воронку, концентрируют в вакууме и очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (10 до 60% EtOAc в гептане), получая (2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) бороновую кислоту (30 мг, МС: 190,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$).

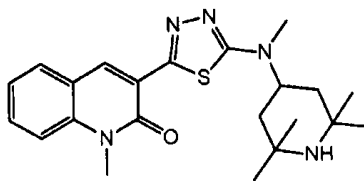
Стадия 2. 3-(5-(Метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он.

В соответствии со способом, раскрытым для стадии 3 в примера 101 (2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)бороновую кислоту и 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (858 мг, 2,57 ммоль) подвергают взаимодействию до получения сырого продукта, который очищают, используя препаративную ВЭЖХ в основных условиях, получая 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он (14 мг, МС: 398,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$, ЖХ-МС R_t 0,51 мин (ЖХ-МС; способ D).

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,74 (с, 1H), 7,67-7,80 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,19-7,27 (м, 1H), 4,34 (шир. с, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,71 (дд, $J=12,63$, 3,03 Гц, 2H), 1,50

(т, J=12,38 Гц, 2Н), 1,28 (с, 6Н), 1,10-1,23 (м, 6Н).

Пример 104. Синтез 1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-она.



Стадия 1. 3-Бром-1-метилхинолин-2(1Н)-он.

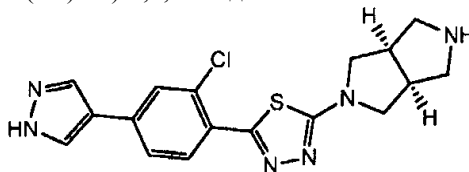
К раствору 3-бром-2-гидроксихинолина (50 мг, 0,223 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют метилиодид (0,017 мл, 0,268 ммоль) и карбонат калия (46,3 мг, 0,335 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляют воду и полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, затем насыщенный водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают, используя хроматографическую колонку с силикагелем (элюирование смесью гексан/этилацетат=1), получая 3-бром-1-метилхинолин-2(1Н)-он (52 мг, МС: 238,1 [M+H⁺]).

Стадия 2. 1-Метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-он.

Используя способ примера 103, получают 1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-он в виде порошка бледно-желтого цвета (28 мг, МС: 412,2 [M+H⁺], ЖХ-МС R_t 0,62 мин (ЖХ-МС; способ D)).

¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8,85 (с, 1Н), 7,90 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,73-7,81 (м, 1Н), 7,66-7,72 (м, 1Н), 7,42 (т, J=7,58 Гц, 1Н), 4,73-4,84 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,10-3,19 (м, 3Н), 2,07 (дд, J=13,64, 3,54 Гц, 2Н), 1,96 (т, J=12,88 Гц, 2Н), 1,61-1,69 (м, 6Н), 1, 46-1,57 (м, 6Н).

Пример 105. Синтез хлористоводородной соли 2-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-1,3,4-тиадиазола.



Стадия 1. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

К охлажденной льдом смеси 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (3 г, 12,74 ммоль) и гидразинкарбонатамида (2,17 г, 23,81 ммоль) медленно добавляют оксихлорид фосфора (3,56 мл, 38,2 ммоль). Полученную смесь нагревают при 78°C в течение ночи. После охлаждения до 0°C добавляют ледяную воду. Полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают водой, затем снова суспендируют в насыщенном растворе NaHCO₃ и воде (1:1) в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и концентрируют в вакууме, получая 5-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,4 г, МС: 291,8 [M+H⁺]).

Стадия 2. 5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

В ампулу помещают 5-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (500 мг, 1,721 ммоль), пинаколиновый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (668 мг, 3,44 ммоль), карбонат цезия (1,68 г, 5,16 ммоль), Pd₂(dba)₃, CH₂Cl₂ (178 мг, 0,172 ммоль) и Xphos (82 мг, 0,172 ммоль), затем добавляют 1,4-диоксан (2 мл)/H₂O (0,5 мл). Ампулу трижды продувают N₂ и полученную реакционную смесь нагревают, используя микроволновое облучение при 100°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь фильтруют через заменяемую фильтровальную воронку, промывают EtOAc, концентрируют в вакууме и очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (от 2 до 15% MeOH/DCM), получая 5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (250 мг, МС: 278,0 [M+H⁺]).

Стадия 3. (3aR,6aS)-Трет-бутил 5-(5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат.

5-(2-Хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (250 мг, 0,9 ммоль) порциями добавляют в течение около 5 мин к перемешиваемому раствору CuBr₂ (241 мг, 1,08 ммоль) и трет-бутил нитрита (139 мг, 1,35 ммоль) в MeCN (5 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления полученную реакционную смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и экстрагируют EtOAc. Органические фазы разделяют и концентрируют в вакууме, получая 2-бром-5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазола в виде твердого вещества коричневого цвета, которое используют без дополнительной очистки. Дегазированную реакционную смесь 2-бром-5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-

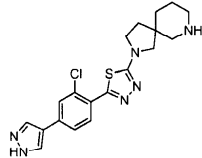
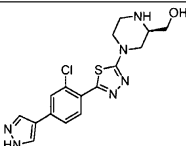
1,3,4-тиадиазола (40 мг, 0,117 ммоль), с/с-2-бок-гексагидропирроло[3,4-с]пиррола (24,86 мг, 0,117 ммоль), фторида калия (7,48 мг, 0,129 ммоль), 18-краун-6 (30,9 мг, 0,117 ммоль) и DIEA (0,041 мл, 0,234 ммоль) в NMP (1 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения при 190°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтруют через целит, промывают MeOH и полученный фильтрат концентрируют. Полученный остаток растворяют в ДМСО и очищают, используя препаративную ВЭЖХ в основных условиях, получая (3aR,6aS)-трет-бутил 5-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пирроле-2(1H)-карбоксилат (10 мг, МС: 473,0 [M+H]).

Стадия 4. Хлористоводородная соль 2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазола.

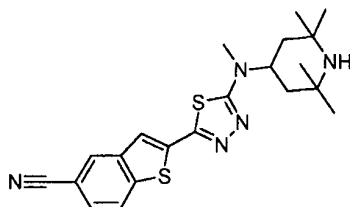
Раствор (3aR,6aS)-трет-бутил 5-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (10 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывают 4 М HCl в диоксане (1 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения (2 мг, МС: 373,1 [M+H], ЖХ-МС R_t 0,44 мин (ЖХ-МС; способ D).

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 7,99 (шир. с, 2H), 7,92 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,53-7,60 (м, 1H), 3,68 (дд, J=10,86, 7,83 Гц, 2H), 3,36 (дд, J=10,86, 3,28 Гц, 2H), 3,03-3,11 (м, 2H), 2,97-3,03 (м, 2H), 2,75 (дд, J=11,12, 3,03 Гц, 2H).

Используя способы, аналогичные тем, которые раскрыты для получения соединения примера 105, используя соответствующие исходные материалы, получают следующие соединения.

Пример	Соединение	ЖХМС M+1, R _t , Способ	¹ H ЯМР 400 МГц
106	 Хлористоводородная соль 2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола	401,1, мин., D	МЕТАНОЛ-d ₄ δ м.д. 7,99 (шир. с, 2H), 7,92 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,08, 1,52 Гц, 1H), 3,49-3,58 (м, 2H), 3,45 (л, J=10,11 Гц, 1H), 3,28 (л, J=10,61 Гц, 1H), 2,60-2,75 (м, 4H), 1,98 (дт, J=13,01, 6,38 Гц, 1H), 1,86 (дт, J=12,76, 7,77 Гц, 1H), 1,48-1,66 (м, 4H)
107	 Хлористоводородная соль (R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола	377,1, мин., D	МЕТАНОЛ-d ₄ δ м.д. 8,00 (шир. с, 2H), 7,91 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 3,74-3,90 (м, 2H), 3,52 (л, J=5,56 Гц, 1H), 3,47-3,51 (м, 2H), 2,99-3,06 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,84-2,90 (м, 2H)

Пример 108. Синтез 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрила.



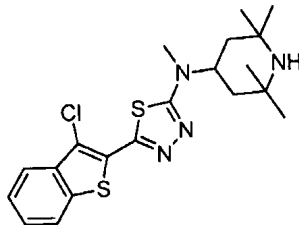
В микроволновой ампуле смесь 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4, 150 мг, 0,450 ммоль), (5-цианобензо[b]тиофен-2-ил)бороновой кислоты (128 мг, 0,630 ммоль), карбоната и натрия (119 мг, 1,125 ммоль) в смеси 4:1 диметоксизтан/вода (3,7 мл) дегазируют в течение 5 мин. Добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (52,0 мг, 0,045 ммоль) и полученную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при 140°C в течение 0,5 ч. Полученную смесь разделяют между DCM и водой, затем экстрагируют DCM (4х). DCM подкисляют, добавляя HCl в диоксане (4,0 М раствор, 113 мкл, 0,450 ммоль) и концентрируют досуха. Осуществляют SCX очистку (1 г колонка, элюент 7 М аммиак в MeOH), затем используют флеш-хроматографию на колонке с силикагелем (4 г силикагель, градиентное элюирование 1-2 0% 7 М аммиак в MeOH, в DCM), получая 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрил.

ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрил (49 мг) в виде твердого вещества светло желтого цвета.

ЖХ-МС R_t 0,52 мин; $MS=412,1$ ($M+1$) [Способ D] .

1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,27 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,82 (дд, $J=12,6, 3,0$ Гц, 2H), 1,60 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,25 (с, 6H).

Пример 109. Синтез 5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия 1. 5-(Бензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

5-Бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (промежуточное соединение 4, 150 мг, 0,450 ммоль) объединяют с бензо[b]тиофен-2-илбороновой кислотой (112 мг, 0,630 ммоль), используя способ примера 108 для реакции сочетания Сузуки. В результате SCX очистки (2 г колонка, элюирование 7 М аммиаком в MeOH) с последующей обработкой с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г силикагеля, градиент 1-20% 3,5 М аммиак в метаноле, в DCM) получают 5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в виде твердого вещества светло желтого цвета (48 мг).

$MS=387,0$ ($M+1$).

1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,82-7,95 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,37-7,46 (м, 2H), 4,40 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 1,82 (дд, $J=12,6, 3,5$ Гц, 2H), 1,59 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,25 (с, 6H).

Стадия 2. 5-(3-Хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Смесь 5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (37 мг, 0,096 ммоль) и N-хлорсукцинимид (15,34 мг, 0,115 ммоль) в смеси DCE:AcOH (1:1) (1 мл) нагревают при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом (3х) и DCM (2х). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют до кристаллического твердого вещества желтого цвета. В результате очистки с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (4 г силикагеля, градиентное элюирование 1-17% 3,5 М аммиак в MeOH в DCM более 30 объемов колонки) получают 5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в виде твердого вещества желтого цвета (18 мг).

ЖХ-МС R_t 0,58 мин; $MS=420,9$ ($M-1$).

1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 7,84-7,99 (м, 2H), 7,47-7,60 (м, 2H), 4,53 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,83 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,55-1,68 (м, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,26 (с, 6H).

Условия ЖХ-МС.

Способ А.

Система СВЭЖХ (сверхэффективной жидкостной хроматографии) (Acquity UPLC System).

Waters Acquity UPLC BEH 1,7 мкм 2,1×50 мм (Part № 186002350).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 50°C (температура колонки).

Составы подвижных фаз.

А: вода+0,05% муравьиная кислота+3,75 mM ацетат аммония.

В: ацетонитрил+0,04% муравьиная кислота.

Градиент: с 2 до 98% В за 1,7 мин.

Способ В.

Система СВЭЖХ Waters Acquity UPLC System.

Waters Acquity BEH 1,7 мкм 2,1×50 мм (Part № 186002350).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 50°C (температура колонки).

Составы подвижных фаз.

А: вода+3,75 mM ацетат аммония+2% ACN.

В: ацетонитрил.

Градиент: с 2 до 98% В за 4,4 мин.

Способ С.

Waters Acquity G2 Xevo QToF-Rs(FWHM)>20000.

Waters Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм (Part № 186005296).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 50°C (температура колонки).

Составы подвижных фаз.

А: вода+3,75 мМ ацетат аммония+0,001% муравьиная кислота.

В: ацетонитрил.

Градиент: с 2 до 98% В за 4,4 мин.

Способ D.

Система СВЭЖХ Waters Acquity UPLC System.

Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1×30 мм (Part № 186002349).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 55°C (температура колонки).

Составы подвижных фаз.

А: 0,05% муравьиная кислота в воде.

В: 0,04% муравьиная кислота в метаноле.

Градиент.

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1,000	95,0	5,0
0,10	1,000	95,0	5,0
0,50	1,000	20,0	80,0
0,60	1,000	5,0	95,0
0,80	1,000	5,0	95,0
0,90	1,000	95,0	5,0
1,15	1,000	95,0	5,0

Сокращения.

~	около или до
¹ H NMR	¹ H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс)
Chloroform-d	дейтерированный хлороформ, CDCl ₃
d	дублет
DCM	дихлорметан
DIPEA, DIEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид, ДМФ
DMSO-d ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
DPPF	1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен
dtbpy	4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил

Eq, eq	эквиваленты
Et	этил
Ether, Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
EtONa	этоксид натрия
g	грамм
h, hr	час
	(ВЭЖХ) высокоэффективная жидкостная
HPLC	хроматография
HR-MS (BP-MS)	Масс-спектрометрия высокого разрешения
[Ir(COD)(OMe)] ₂	димер (1,5-циклооктадиен) (метокси) иридия (I)
L	литр
LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LiHMDS	литий гексаметилдисилазан
m	мультиплет
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	метилюдид
MeOD, Methanol-d ₄	дейтерированный метанол
MeOH	метанол
MHz	МГц
ml	миллилитр
mol	моль
mmol	миллимоль
MTO	метилтриоксорений (VII)
NBuLi	н-бутиллитий
nm	нанометры
NMP	N-метилпиперидон
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)
Pd/C	палладий-на-угле
	[1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene]
PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	dichloropalladium(II), complex with
adduct	dichloromethane
Pd ₂ (dba) ₃ .CH ₂ Cl ₂	Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0)-

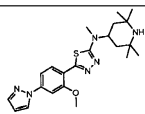
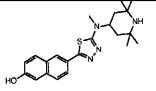
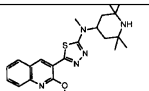
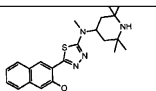
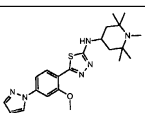
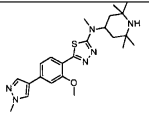
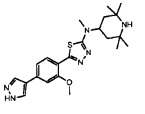
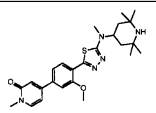
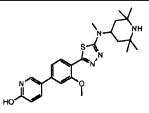
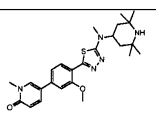
	chloroform adduct
PhSH	тиофенол
ppm	мд (частей на миллион)
psi	фунт/дюйм ² =6895 Па
RT	комнатная температура
s	синглет
SCX	сильная катионообменная хроматография
	двуокись кремния, связанная с 2,4,6-
SiliaMets DMT	тримером каптотриазина
TBAF	тетрабутиламмонийфторид
TBME	трет-бутилметилловый эфир
t-BuNO ₂	трет-бутилнитрил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UV	ультрафиолетовое излучение
uW	микроволны
	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-
XPhos	триизопропилбифенил

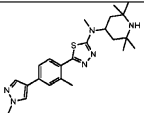
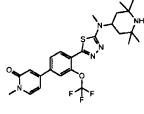
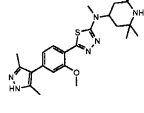
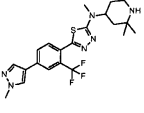
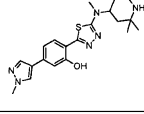
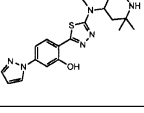
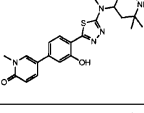
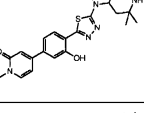
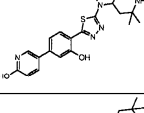
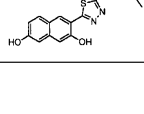
Биологический пример 1.

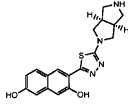
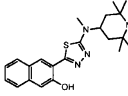
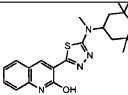
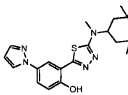
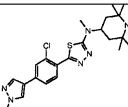
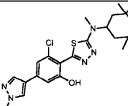
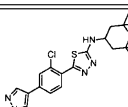
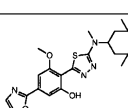
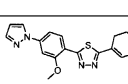
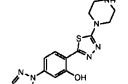
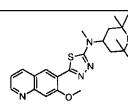
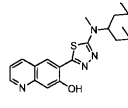
Клеточный SMN ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ) используют для измерения эффекта низкомолекулярного соединения на повышение уровня SMN белка. Клетки из миобластной клеточной линии, полученной из мышинной модели SMN Δ 7 (подарок от Steve Burden, NYU) высевает в 384-луночный планшет при плотности 3000 клеток/луночку и обрабатывают соединениями в течение 24 ч. ELISA планшеты получают, покрывая 384-луночные планшеты (Immulon 4HBX) 0,5 мкг/мл анти-SMN mAb (BD Science, номер по каталогу 610647) при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают 5 раз 110 мкл PBS-Tween (0,05% Tween-20, PBST), блокируют 100 мкл 1% BSA в PBST в течение 2 ч и промывают (5 раз) 100 мкл PBST. После обработки соединениями в течение 24 ч клетки подвергают лизису в модифицированном RIPA-буфере на льду в течение 1 ч. 20 мкл Лизата и 20 мкл 1% BSA затем добавляют в ELISA планшеты и инкубируют при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают (5 раз) PBST, затем инкубируют с 1:100 разбавлением первичными кроличьими анти-SMN поликлональными антителами (Santa cruz, номер по каталогу SC-15320) при комнатной температуре в течение 1 ч и затем промывают (5 раз) 110 мкл PBST. Затем добавляют 1:100 козлиные антикроличьи IgG-связанные с HRP (Cell Signaling, номер по каталогу 7074) вторичные антитела в течение 1 ч. Затем планшеты промывают PBST и инкубируют с 40 мкл TMB субстрата (Cell Signaling, номер по каталогу 7004L) при комнатной температуре в течение 1-10 мин при встряхивании. Реакцию останавливают, добавляя 40 мкл стоп раствора (Cell signaling, номер по каталогу 7002L), и поглощение измеряют на длине волны 450 нм. Результаты представляют как кратность активации относительно ДМСО контроля и EC₅₀. Условия анализа ELISA: интервал концентраций соединений 100 пМ-10 мМ.

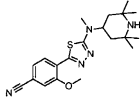
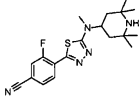
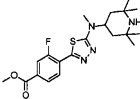
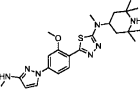
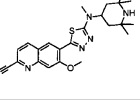
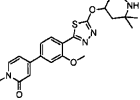
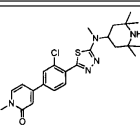
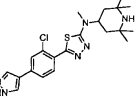
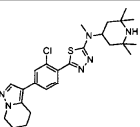
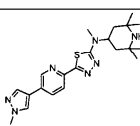
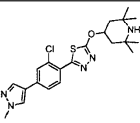
Таблица активностей

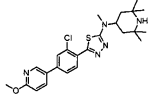
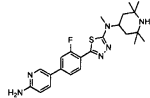
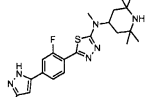
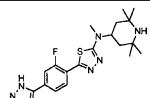
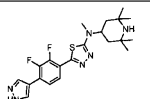
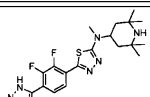
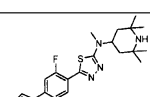
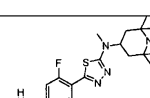
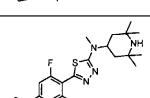
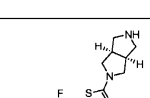
Результаты ELISA, полученные с использованием биологического примера

№ примера	Структура	Химическое название	Кратность SMN активности, EC ₅₀
1		5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,45, 63 нМ
2		6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ол	2,66, 436 нМ
3		5-(2-метоксихинолин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,67, 337 нМ
4		5-(3-метоксинафталин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,48, 887 нМ
5		5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,88, 87 нМ
6		5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,49, 44 нМ
7		5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,86, 38 нМ
8		4-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	3,20, 134 нМ
9		5-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол	2,46, 784 нМ
10		5-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	2,65, 79 нМ

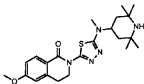
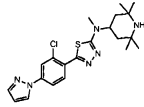
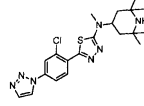
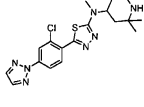
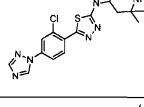
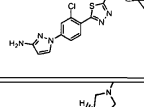
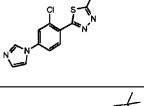
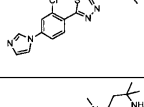
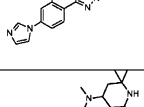
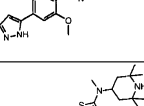
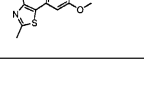
11		N-метил-5-(2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,84, 684 нМ
12		1-метил-4-(4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-он	2,20, 895 нМ
13		5-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	inactive
14		5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	inactive
15		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол	3,14, 32 нМ
16		2-(5-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол	2,76, 171 нМ
17		5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	2,74, 36 нМ
18		4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	3,36, 61 нМ
19		5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол	2,85, 51 нМ
20		3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2,7-диол	2,63, 48 нМ

21		3-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2,7-диол	2,66, 323 нМ
22		Бромистоводородная соль 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафталин-2-ола	2,70, 253 нМ
23		3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-ол	2,66, 231 нМ
24		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол	2,28, 987 нМ
25		5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,49, 132 нМ
26		3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол	2,26, 3 нМ
27		5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,48, 193 нМ
28		3-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол	2,70, 20 нМ
29		2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол	2,46, 879 нМ
30		2-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол	1,98, 6560 нМ
31		5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,43, 113 нМ
32		6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-7-ол	2,48, 256 нМ

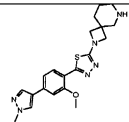
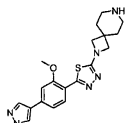
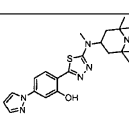
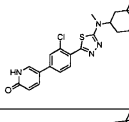
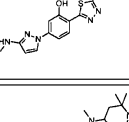
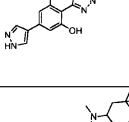
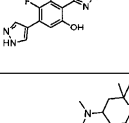
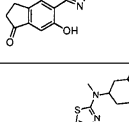
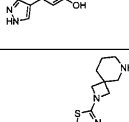
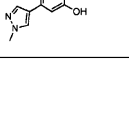
33		3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил	2,16, 1040 нМ
34		3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил	2,32, >10000 нМ
35		метил 3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил	2,81, 864 нМ
36		5-(2-метокси-4-(3-(метиламино)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,15, 163 нМ
37		7-метокси-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-карбонитрил	2,19, 78 нМ
38		4-(3-метокси-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1Н)-он	2,12, 1523 нМ
39		4-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин-2(1Н)-он	2,31, 50 нМ
40		5-(2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,55, 34 нМ
41		5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,44, 507 нМ
42		N-метил-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, хлористоводородная соль	2,32, 675 нМ
43		2-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол	2,28, 446 нМ

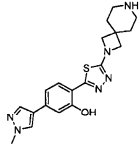
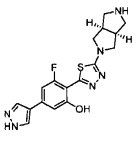
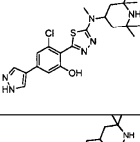
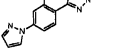
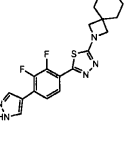
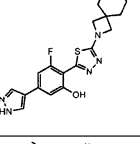
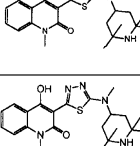
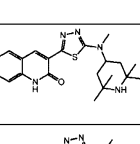
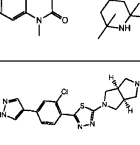
44		5-(2-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,26, 4917 нМ
45		5-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,26, 163 нМ
46		5-(2-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,32, 122 нМ
47		5-(2-фтор-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,29, 152 нМ
48		5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,04, 33 нМ
49		5-(2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,42, 81 нМ
50		5-(2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,07, 20 нМ
51		5-(2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,86, 85 нМ
52		(2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,30, 61 нМ
53		2-(2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3аR,6аS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-1,3,4-тиадиазол	2,56, 70 нМ

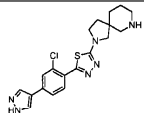
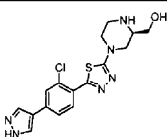
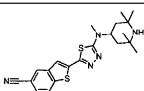
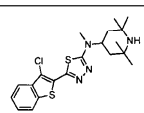
54		5-(2-хлор-5-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,16, 47 нМ
55		5-(3-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2-ил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,75, 1011 нМ
56		5-(4-(2-аминопиримидин-4-ил) -2-хлорфенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,47, 41 нМ
57		5-(5-(2-аминопиримидин-4-ил) -2-хлорфенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,55, 94 нМ
58		5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил) -2,5-дифторфенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,41, 386 нМ
59		5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил) -2,3-дифторфенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,69, 1501 нМ
60		4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) -1,3,4-тиадиазол-2-ил) -5-(трифторметокси) фенил-1-метилпиридин-2(1Н) -он	2,69, 53 нМ
61		5-(2-фтор-6-метокси-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,36, 95 нМ
62		2-(2-фтор-6-метокси-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5-((3аR,6аS) -5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н) -ил) -1,3,4-тиадиазол	2,01, 3642 нМ
63		5-(2,3-дифтор-6-метокси-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,13, 47 нМ

64		6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-он	2,51, 1620 нМ
65		5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,37, 273 нМ
66		5-(2-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,32, 130 нМ
67		5-(2-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,45, 159 нМ
68		5-(2-хлор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,64, 79 нМ
69		5-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,44, 171 нМ
70		2-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол	2,17, 2571 нМ
71		5-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,40, 32 нМ
72		5-(2-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,50, 91 нМ
73		5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,73, 110 нМ
74		5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,64, 85 нМ

75		5-(2-метокси-4-(пиридин-3-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,44, 235 нМ
76		5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,06, 43 нМ
77		5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	3,33, 52 нМ
78		5-(2-метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил) фенил) -N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,52, 165 нМ
79		2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенил) -5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) -1,3,4-тиадиазол	2,76, 150 нМ
80		2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) -1,3,4-тиадиазол	2,70, 149 нМ
81		2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -5-((3aR,6aS)-1-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5(1H)-ил) -1,3,4-тиадиазол	2,38, 1538 нМ
82		1-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -1,3,4-тиадиазол-2-ил) морфолин-2-ил) -N,N-диметилметанамин	2,50, 994 нМ
83		2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -5(2-метил-2,7-диаза Spiro[4,5]декан-7-ил) -1,3,4-тиадиазол	2,59, 3280 нМ
84		2-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил) -5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) -1,3,4-тиадиазол	2,11, 193 нМ

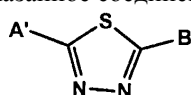
85		2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол	2,22, 282 нМ
86		2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол	2,33, 152 нМ
87		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол	2,76, 171 нМ
88		5-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2(1Н)-он	2,22, 160 нМ
89		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(3-метиламино)-1Н-пиразол-1-ил)фенол	2,85, 106 нМ
90		3-фтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол	2,57, 6 нМ
91		3,4-дифтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол	2,67, 3 нМ
92		6-гидрокси-5-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он	2,50, 91 нМ
93		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол	2,47, 404 нМ
94		2-(5-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол	2,59, 155 нМ

95		2-((5-(2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол	2,44, 53 нМ
96		Дихлористоводородная соль 3-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола	2,85, 9 нМ
97		3-хлор-2-((5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол	2,45, 3 нМ
98		2-((2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол	2,19, 818 нМ
99		2-((2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол	
100		2-((5-(2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил) фенол	
101		4-метокси-1-метил-3-((5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он	2,51, 742 нМ
102		4-гидрокси-1-метил-3-((5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он	2,71, 24 нМ
103		3-((5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он	2,47, 161 нМ
104		1-метил-3-((5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он	2,76, 100 нМ
105		Хлористоводородная соль 2-((2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазола	2,21, 181 нМ

106		Хлористоводородная соль 2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола	2,50, 1656 нМ
107		Хлористоводородная соль (R)-4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола	2,06, 4535 нМ
108		2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрил	2,72, 539 нМ
109		5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	2,75, 534 нМ

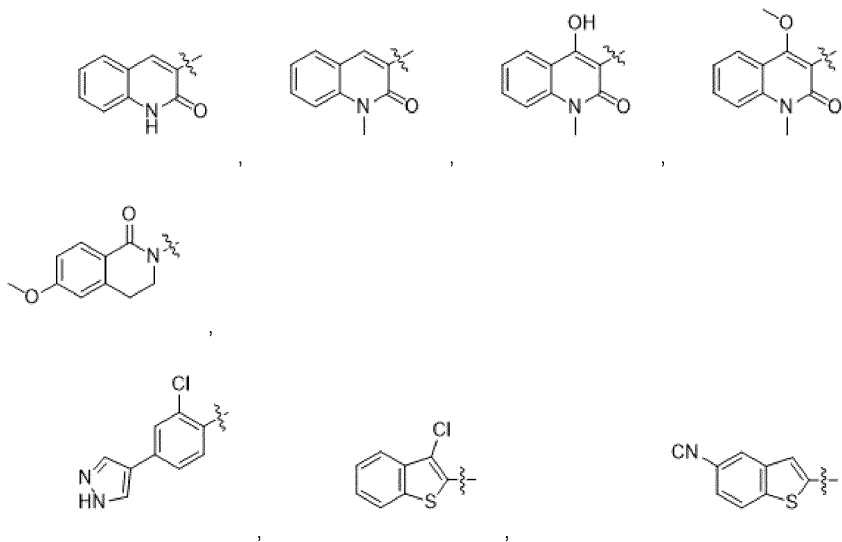
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его соль, где указанное соединение представлено формулой (X)

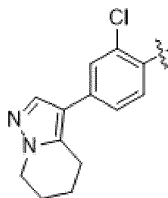


(X)

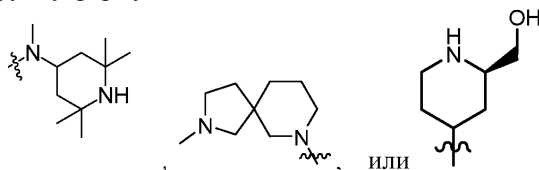
где A' выбирают из следующих структур:



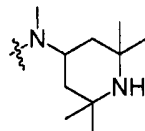
и



В представляет собой группу формулы



2. Соединение или его соль по п.1, где В представляет собой



3. Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из
 - 5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
 - 6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она;
 - 2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2-метил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)-1,3,4-тиадиазола;
 - 4-метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
 - 4-гидрокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
 - 3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
 - 1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-она;
 - хлористоводородной соли (R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола;
 - 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрила; и
 - 5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.
 4. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.
 5. Способ лечения, профилактики или облегчения состояний, связанных с дефицитом SMN, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп.1-3.
 6. Способ лечения, профилактики или облегчения состояний, связанных с дефицитом SMN, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп.1-3, где указанное связанное с дефицитом SMN состояние представляет собой спинальную мышечную атрофию.
 7. Способ по п.6, где спинальная мышечная атрофия является спинальной мышечной атрофией I типа (заболевание Верднига-Хоффмана).
 8. Способ по п.6, где спинальная мышечная атрофия является спинальной мышечной атрофией II типа (промежуточная, хроническая форма).
 9. Способ по п.6, где спинальная мышечная атрофия является спинальной мышечной атрофией III типа (заболевание Кугельберга-Веландера, или юношеская спинальная амиотрофия).
 10. Способ по п.6, где спинальная мышечная атрофия является возникающей у взрослых спинальной мышечной атрофией IV типа.

