

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041051

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.31

(21) Номер заявки
201991198

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/44 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АМИНОТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-KIT

(31) 62/434,845

(32) 2016.12.15

(33) US

(43) 2020.01.13

(86) PCT/US2017/066291

(87) WO 2018/112136 2018.06.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

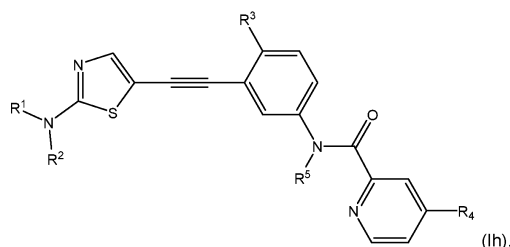
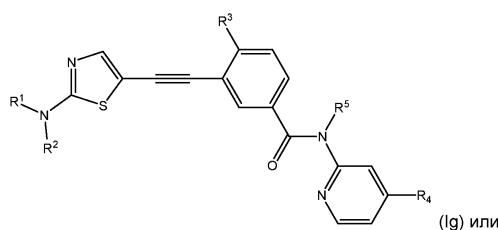
(72) Изобретатель:
Бенсивенга Николас Э., Далгарно
Дэвид К., Гозгит Джозеф М., Хуан
Вэй-Шэн, Колманн Анна, Ли Фэн, Ци
Цзивэй, Шекспир Уильям К., Томас

Рэнни М., Ван Ихань, Чжу Сяотянь
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2007133562
MATHEW THOMAS ET AL.: "Discovery
of 5-(arenethynyl)hetero-monocyclic
derivatives as potent inhibitors of BCRABL
including the T315I gatekeeper mutant",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL,
vol. 21, no. 12, 14 April 2011 (2011-04-14),
pages 3743-3748, XP028387839, ISSN:
0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.04.060
[retrieved on 2011-04-22] compound 81
WO-A1-2012089106

(57) Изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой (Ig) или (Ih)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 принимают значения, определенные в формуле изобретения. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Кроме того, предложено применение указанных соединений и фармацевтических композиций для получения лекарственных средств, подходящих для лечения заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit.

041051 B1

041051 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/434845, поданной 15 декабря 2016 г., содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на ингибиторы тирозин-протеинкиназы Kit (с-Kit), применяемые для лечения заболеваний или расстройств, опосредованных с-Kit. В частности, настоящее изобретение касается соединений и композиций, ингибирующих с-Kit, и их применения для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных с-Kit.

Предпосылки изобретения

Было обнаружено, что ингибитор тирозинкиназы (TKI) иматиниб ингибирует KIT, и его введение в виде лечения трансформировало клиническое применение в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) (Corless, C.L. et al., Nat. Rev. Cancer 2011, 11: 865-78). Тем не менее, большинство пациентов, которых лечили с помощью иматиниба, в конечном итоге рецидивируют вследствие роста клонов со вторичными мутациями KIT, устойчивыми к лекарственному средству (Heinrich, M.C., et al., J. Clin. Oncol. 2006, 24: 4764-74). Вторичные мутации, как правило, происходят в АТР-связывающем кармане, кодируемом экзонами 13 и 14, и петле активации (А-петля), кодируемом экзонами 17 и 18. Проблема лечения видов GIST, устойчивых к иматинибу, заключается в неоднородной гетерогенности, поскольку пациенты могут накапливать несколько разных вторичных мутаций в отдельных опухолевых поражениях или даже в разных участках одного и того же поражения (Wardelmann E., et al., Clin. Cancer Res. 2006, 12: 1743-9).

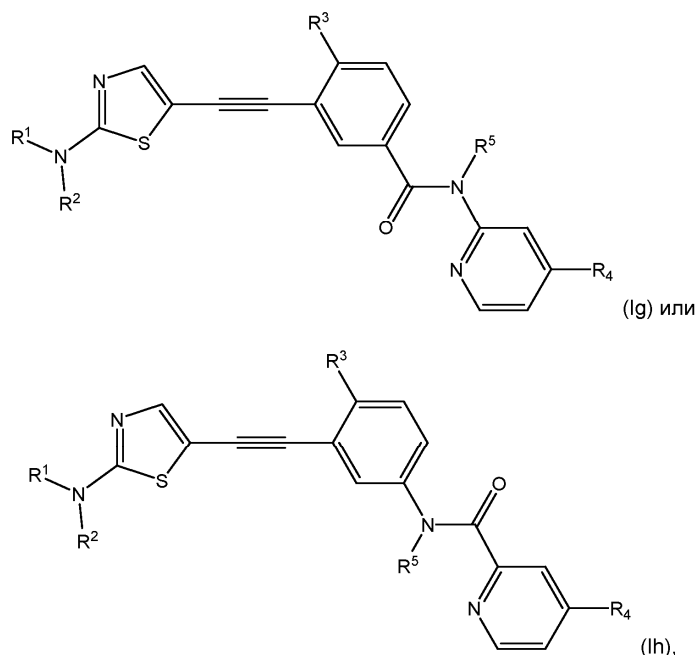
Пациентов с GIST с опухолями, устойчивыми к иматинибу, подвергали лечению сунитинибом, который подавляет ингибирование мутантных KIT АТР-карманов (Heinrich, M.C., et al., J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5352-9). Однако сунитиниб не является эффективным против мутантов А-петли, на которые приходится 50% мутаций устойчивости к иматинибу. Это может объяснить, почему частоты объективного ответа (ORR) являются низкими (7%), а средняя выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) является короткой (6,2 месяца; Demetri, G.D., et al., Lancet 2006; 368: 1329-38). Регорафениб недавно одобрили в качестве третьей линии терапии, но он также проявляет только умеренную активность с ЧОО, равной 4,5% и средним значением ВВПЗ 4,8 месяца (Demetri, G.D., et al., Lancet 2013; 381: 295-302). Свойства регорафениба в отношении ингибирования KIT еще не анализировались широко, но как клинические, так и первичные доклинические данные указывают на ограниченный спектр чувствительных мутантов KIT (George, S., et al., J. Clin. Oncol. 2012, 30: 2401-7; and Serrano-Garcia, C., et al., ASCO Meeting Abstracts 2013; 31(15_suppl): 10510). Таким образом, необходимы дополнительные средства для преодоления мутаций устойчивости в KIT, в частности, в виде А-петли.

Ингибиторы KIT иматиниб, сунитиниб и регорафениб являются эффективными средствами для терапии GIST, хотя большинство пациентов проявляют устойчивость к этим препаратам вследствие соматического приобретения поликлональных вторичных мутантов KIT. Отсутствие эффективности какого-либо единственного средства из полного набора потенциальных АТР-связывающих карманов и А-петли вторичных мутантов обеспечивает достижение продолжительного полного контроля заболевания на поздних стадиях у пациентов. Для удовлетворения данной нереализованной медицинской потребности в данном документе представлены соединения, которые нацелены на широкий спектр первичных и вторичных мутантов KIT, в том числе внутри А-петли.

Краткое описание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены новые аминотиазольные соединения и фармацевтически приемлемые соли в качестве эффективных ингибиторов с-Kit.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению, характеризующемуся одной из следующих формул (I_g) или (I_h):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-C(O)R^8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый R^3 , в каждом случае независимо, представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 , в каждом случае независимо, представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил содержит 4-7-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где указанный гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и -OH, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -OH и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами;

R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH;

и

каждый из p и q независимо равен 0, 1 или 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ig) или (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (Ig) или (Ih)

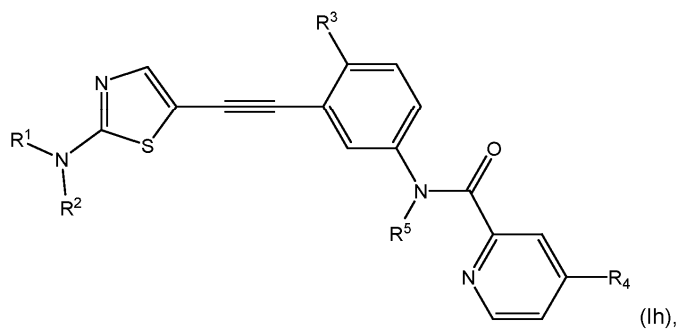
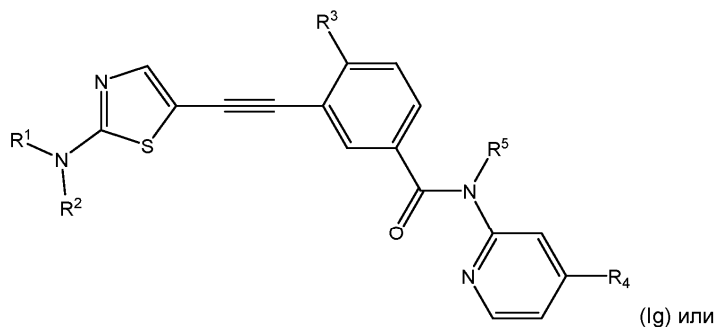
или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного ингибированием с-Kit.

В еще одном аспекте настоящего изобретения указанное заболевание или нарушение, опосредованное с-Kit, выбрано из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения, метаболического расстройства, рассеянного склероза, астмы, аллергической реакции, воспалительного артрита и мастоцитоза. При этом в частном варианте реализации изобретения указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак, где необязательно указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом; или указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность с-Kit. Настоящее изобретение предусматривает применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit. Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения с-Kit-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования активности ферментов с-Kit. Ингибирование с-Kit обеспечивает новый подход в лечении, предупреждении или уменьшении интенсивности заболеваний, в том числе без ограничения рака и метастазов.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (Ig) или (Ih)



и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 принимают значения, описанные выше.

Подробное описание настоящего изобретения изложено в прилагаемом описании ниже. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в данном документе, теперь будут описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины и фразы имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в данной области техники. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Определения.

В настоящем изобретении формы единственного числа относятся к обозначению одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта формы единственного числа. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "и/или" используется в данном раскрытии для обозначения либо "и", либо "или", если не

указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический компонент (например, алкильная группа) может быть (но не требуется) связанной с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). В качестве альтернативы одна и та же замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический компонент характеризуется потенциалом содержать другие функциональные группы, но необязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые в необязательной замене описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо, -ОН, -СН, -СООН, -СН₂CN, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)галогеналкил, (С₁-С₆)галогеналкокси, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, -NH₂, -NH((С₁-С₆)алкил), -N((С₁-С₆)алкил)₂, -NHC(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)NH(С₁-С₆)алкил, -S(О)₂(С₁-С₆)алкил, -S(О)NH(С₁-С₆)алкил и S(О)N((С₁-С₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. "Необязательно замещенный", используемый в данном документе, также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что указанная группа или компонент несет один или более подходящих заместителей, где заместители могут присоединяться к указанной группе или компоненту в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединяется к одному атому арила с помощью связи или посредством слияния с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

Если конкретно не указано иное, то термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют 1-3 ароматических кольца, в том числе моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклический и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединенными в одной точке (например, бифенил) или слитыми (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями, например от 1 до 5 заместителями, в любой точке прикрепления. Иллюстративные заместители включают без ограничения -Н, -галоген, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, NH₂, NH((С₁-С₆)алкил), N((С₁-С₆)алкил)₂, -S(О)₂(С₁-С₆)алкил, -S(О)NH(С₁-С₆)алкил и S(О)N((С₁-С₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Кроме того, в случае содержания двух слитых колец арильные группы в настоящем документе могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, слитое с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и т.п.

Если конкретно не указано иное, то "гетероарил" означает моновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C. Как определено в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиазолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиазинил, индолил, тиафен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиазолил, фуоро[2,3-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, пиазоло[3,4-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, тиено[2,3-с]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиахроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиазинил, хиназолинил, тетразо[1,5-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-а]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-а]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуоро[3,2-с]пиридинил, фуоро[2,3-с]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуоро[2,3-b]пиридинил, бензотиафенил, 1,5-нафтиридинил, фуоро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиазоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-

b)[1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, в случае содержания двух слитых колец арильные группы в настоящем документе могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, слитое с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

Галоген или "гало" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Алкил относится к прямой или разветвленной цепи насыщенного углеводорода, содержащего 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильных групп включают без ограничения метил, этил, пропил, бутыл, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" относится к прямой или разветвленной цепи насыщенного углеводорода, содержащего 1-12 атомов углерода, содержащего концевой "О" в цепи, т.е. -О(алкилу). Примеры алкоксильных групп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, бutoкси, трет-бутокси или пенoксигруппы.

"Алкенил" относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено в данном документе, может быть прямым или разветвленным.

"Алкинил" относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Циклоалкил" означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

"Гетероциклильные" или "гетероциклоалкильные" моноциклические кольца содержат углерод и гетероатомы, полученные из кислорода, азота или серы, и в них нет делокализованных электронов (ароматичности), совместно используемых кольцевыми атомами углерода или гетероатомами. Гетероциклоалкильная структура кольца может быть замещена одним или более заместителями. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

Термин "гидроксиалкил" означает алкильную группу, определенную выше, где алкильная группа замещена одной или более группами -ОН. Примеры гидроксиалкильных групп включают НО-CH₂-, НО-CH₂-CH₂- и CH₃-CH(ОН)-.

Используемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, определенной в данном документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторметокси, трихлорметил и т.д.

Термин "галогеналкокси", используемый в данном документе, относится к алкоксильной группе, определенной в данном документе, которая замещена один или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т.д.

Термин "амин", используемый в данном документе, относится к первичному (R-NH₂, R≠H), вторичному (R₂-NH, R₂≠H) и третичному (R₃-N, R≠H) амину. Замещенный амин предназначен для обозначения амина, где по меньшей мере один из атомов водорода был заменен заместителем.

Используемый в данном документе термин "амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. Конкретно, NH₂, -NH(алкил) или алкиламино, -N(алкил)₂ или диалкиламино, амид-, карбаамиид-, мочеина и сульфамидные заместители включены в термин "амино".

Термин "алкиламино", применяемый в данном документе, относится к аминной или NH₂-группе, где один из атомов водорода был заменен с помощью алкильной группы, определенной в данном документе выше, т.е. -NH(алкила). Примеры алкиламинных групп включают без ограничения метиламино (т.е. -NH(CH₃)), этиламино, пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино и т.д.

Термин "диалкиламино", применяемый в данном документе, относится к аминной или NH₂-группе, где оба атома водорода были заменены алкильными группами, определенными в данном документе выше, т.е. -N(алкилу)₂. Алкильные группы на аминогруппах могут представлять собой одинаковые или разные алкильные группы. Пример алкиламинных групп включают без ограничения диметиламино (т.е.

-N(CH₃)₂), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-н-бутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т.д.

Термин "оксо", используемый в данном документе, относится к группе "=O".

Настоящее раскрытие также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Иллюстративные "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, например ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальция, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавурилат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанитат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилклюдкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, паратолуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валератные соли.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью, или примата, отличного от человека, например обезьяну, шимпанзе, бабуина или макаку-резус.

"Эффективное количество" при использовании применительно к соединению представляет собой количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, описанного в данном документе.

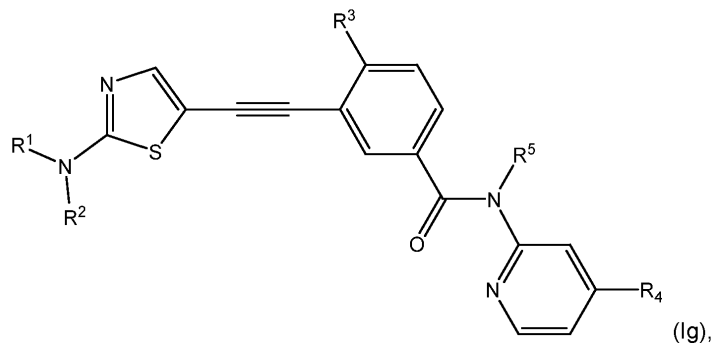
Термин "носитель", используемый в настоящем изобретении, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, используемый в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

Используемое в данном документе "лечение" или "лечить" описывает обращение и уход за пациентом с целью способствования регрессии, подавления или противодействия заболеванию, состоянию или нарушению, и включает введение соединения согласно настоящему изобретению (т.е. соединения формулы (Ig) или (Ih) или его фармацевтически приемлемой соли) для того, чтобы способствовать регрессии заболевания, состояния или нарушения, устранения заболевания, состояния или нарушения или подавления процесса заболевания, состояния или нарушения.

Соединение согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы (Ig) или (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль) также можно применять для предупреждения заболевания, состояния или нарушения или одного или более симптомов такого заболевания, состояния или нарушения. Как используется в данном документе, "предупреждение" или "предупреждать" описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

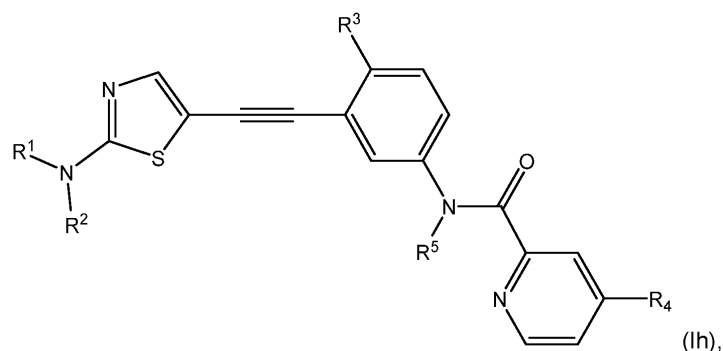
Термин "нарушение" используется в настоящем изобретении для обозначения, и он используется взаимозаменяемо с терминами состояние или заболевание, если не указано иное.

Термин "вводить", "осуществление введения" или "введение", используемые в настоящем изобретении, обозначают непосредственно осуществление введения субъекту раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. В одном варианте реализации предложено соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте реализации предложено соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Неограничивающие иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению включают

3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-1);

4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((2-уреидотиазол-5-ил)этинил)бензамид (I-2);

метил-5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)карбамат (I-3);

4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-4);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-5);

4-метил-3-((2-(3-(2-морфолиноэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-6);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-7);

3-((2-(3-этил-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-8);

3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-9);

3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-10);

- 3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-11);
- 4-метил-3-((2-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-12);
- 4-метил-3-((2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-13);
- 4-метил-3-((2-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-14);
- 3-((2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-15);
- 4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-16);
- 3-((2-(3-(3-циклопропилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-17);
- 3-((2-(3-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-18);
- 4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-19);
- 4-метил-3-((2-(3-метил-3-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-20);
- 3-((2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-21);
- 3-((2-(3-(4-гидроксициклогексил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-22);
- 4-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (I-23);
- 3-гидрокси-3-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид (I-24);
- 4-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (I-25);
- 4-метил-3-((2-(3-(пиридин-4-илметил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-26);

4-(2-гидроксиэтил)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (I-27);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(метиламино)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-28);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-29);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (I-30);

3-((2-(3-(4-аминобутил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-31);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-3-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-32);

3-((2-(3-(4-аминоциклогексил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-33);

2-((диметиламино)метил)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (I-34);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (I-35);

3-((2-(3-(3-аминопропил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-36);

4-ацетил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (I-37);

3-((2-(3-(2-аминоэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-38);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-39);

3-(диметиламино)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид (I-40);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид (I-41);

2-фтор-5-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-42);

2-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-((2-уреидотиазол-5-ил)этинил)бензамид (I-43);

3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-44);

4-фтор-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-45);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (I-46);

N-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамид (I-47);

N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамид (I-48);

3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-49);

3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (I-50);

3-((2-ацетамидотиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-51);

4-метил-3-((2-пиваламидотиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-52);

N-(4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-53);

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-54);

N-(4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-55);

N-(3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамид (I-56);

N-(4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-57);

N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-58);

N-(3-((2-(3-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-59);

N-(3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-60);

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-61); и

N-(4-фтор-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-62).

Соединения формулы (Ig) или (Ih) могут образовывать соли, которые также охватываются объемом

настоящего изобретения. Ссылка на соединение формулы в данном документе рассматривается как включающая ссылку на его соли, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами c-Kit. В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы c-Kit.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

Способ синтеза соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать с помощью ряда способов, в том числе стандартных способов химии. Подходящие пути синтеза приведены на схемах, представленных ниже.

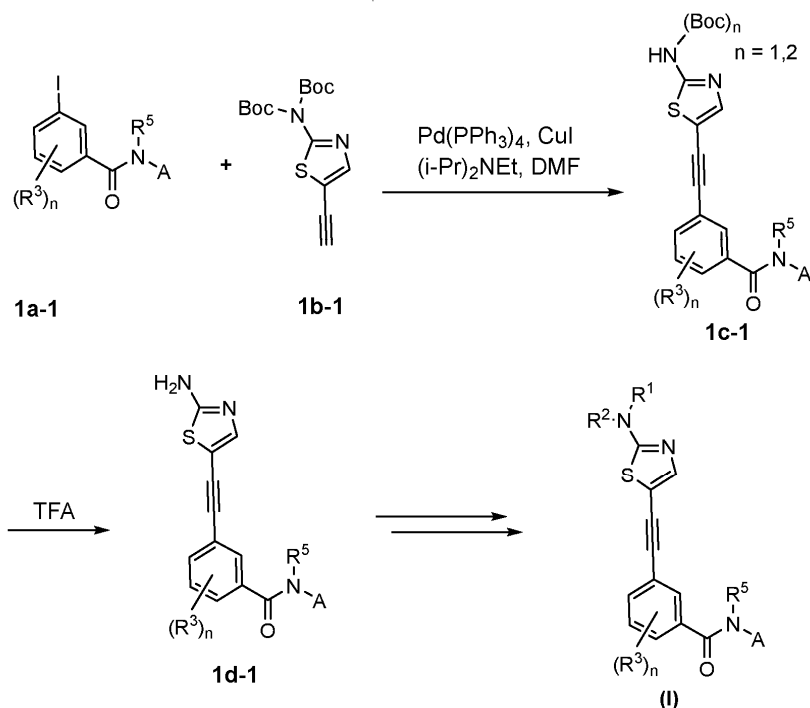
Соединения формулы (Ig) или (Ih) можно получать с помощью способов органического синтеза, известных из уровня техники, частично изложенных с помощью следующих схем синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются в случае необходимости в соответствии с общими принципами или химическими составами. Защитные группы обрабатывают согласно стандартным способам органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с применением способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений формулы (Ig) или (Ih).

Соединения, описанные в данном документе, могут быть изготовлены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать с помощью способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из уровня техники синтетической химии, или с учетом их вариантов, что очевидно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения следующие способы, описанные ниже. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано. Соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать путем выполнения этапов, приведенных на общей схеме 1, которая включает сборку (тиазол-2-ил)карбаматов или -мочевины. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано.

Общая схема 1



где L представляет собой $-\text{C(O)NR}^5-$,
где A, R^1 - R^3 , R^5 и n определены в формуле (I).

Общий способ получения целевых соединений формулы (I), где L представляет собой $-C(O)NR^5-$, с применением промежуточных соединений формулы (Ia-1 и Ib-1) указан выше на общей схеме 1. Связывание Ia-1 и Ib-1 в присутствии палладиевого(0) катализатора и основания, например диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе (например, диметилформамиде (DMF), диметилсульфоксиде (DMSO) и т.д.) необязательно при повышенной температуре обеспечивает получение промежуточного соединения Ic-1. Удаление защитной группы происходит в присутствии сильной кислоты (например, трифторуксусной кислоты) и растворителя (например, дихлорметана (DCM)). Получение перед этапом связывания или после этапа связывания обеспечивает получение желаемого продукта формулы (Ig) или (Ih).

Применение раскрытых соединений.

В одном варианте реализации предложено применение соединения формулы (Ig) или (Ih) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного ингибированием c-Kit.

В еще одном аспекте настоящего изобретения указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, выбрано из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения, метаболического расстройства, рассеянного склероза, астмы, аллергической реакции, воспалительного артрита и мастоцитоза. При этом в частном варианте реализации изобретения указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак, где необязательно указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом; или указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

Одно терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака, метастазирования, воспаления и аутоиммунного патогенеза.

Другое терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и метастазирования.

Раскрытые соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого режима введения терапевтических средств. Эти режимы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местные режимы введения.

В зависимости от предполагаемого режима введения раскрытые композиции могут быть в форме твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные растворы, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, элюенты, эликсиры, настои, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или подобные, иногда в единичных дозах и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их можно вводить при внутривенном (как болюсно, так и в виде инфузии), интраперитонеально, подкожно или внутримышечно, и все с применением форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтического производства.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такое как ЭПК или ДГК, или их сложные эфиры, триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая соль или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; в) связующее, например алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или β -лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; д) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, агиводная кислота или его натриевая соль, или вспенивающие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул PG-12, каптекс 355, гелусир, витамин Е TGPS или другой подходящий эмульгатор; и/или, г) средство, усиливающее абсорбцию соединения, например циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG 400, PEG 200.

Жидкие композиции, в частности, для инъекций можно, например, получать путем растворения,

диспергирования и т.д. Например, раскрытое соединение растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе или смешивают с ним, как, например, в воде, солевом растворе, водной декстрозе, глицерине, этаноле и т.п., с тем, чтобы таким образом образовался изотонический раствор для инъекций или суспензия. Для солюбилизации раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или белки сыворотки крови.

Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозиториев, которые можно получать из эмульсий или суспензий жирных кислот; с использованием в качестве носителя полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль.

Раскрытые соединения можно также вводить в форме систем липосомной доставки, таких как моноламеллярные везикулы небольших размеров, моноламеллярные везикулы крупных размеров и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратирована с помощью водного раствора лекарственного средства с образованием липида, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Раскрытые соединения также можно доставлять с помощью моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых сред-носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксипропиламинопирирол или полиэтиленоксинолизин, замещенный пальмитоилловыми остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, применяемых для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, полиэpsilon-капролактоном, полигидроксипропионовой кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения не связаны ковалентной связью с полимером, например полимером на основе поликарбоневой кислоты или полиакрилата.

Парентеральное инъекционное введение в общем применяют для инъекционных и инфузионных растворов для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения. Инъекционные препараты можно получать в обычных формах либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий или твердых форм, подходящих для растворения жидкости перед инъекцией.

Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (Ig) или (Ih) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции могут быть получены в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий соответственно, и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1 до приблизительно 99%, от приблизительно 5 до приблизительно 90% или от приблизительно 1 до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включая тип, виды, возраст, вес, пол и состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; путь введения; функционирование почек или печени пациента и конкретное раскрытое соединение. Врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Эффективные величины дозы раскрытых соединений при использовании в отношении указанных эффектов варьируют от приблизительно 0,5 до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения при необходимости для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного значения до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которую можно оценивать.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сущности конкретных процедур, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что никакое ограничение объема изобретения не подразумевается. Следует также понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут предложить специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и приборы.

Если не указано иное, реагенты и растворители были использованы в том виде, как были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker при 400 МГц. Спектры представлены в ppm (δ) и постоянные соединения J, представлены в Герц. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры собирали с использованием масс-спектрометра с одной квадрупольной линзой Waters ZQ (электрораспылительная ионизация с ионной ловушкой (ESI)). Масс-спектральные данные чистоты и низкого разрешения измеряли с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) с фотодиодным детектором с фотодиодом Acquity, испарительным детектором светорассеяния Acquity (ELSD) и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные получали с применением программного обеспечения Waters MassLynx 4.1 и его чистоты, характеризующейся длиной волны УФ-излучения 220 нм, с испарительной детекцией светорассеяния (ELSD) и электрораспылением положительно заряженных ионов (ESI). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; скорость потока 0,6 мл/мин; растворитель А (95/5/0,1%: 10 мкМ формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), Растворитель В (95/5/0,09%: ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, удерживание 100% В до 2,2 мин и 5% В при 2,21 мин. В следующих примерах и в другом месте используются следующие сокращения:

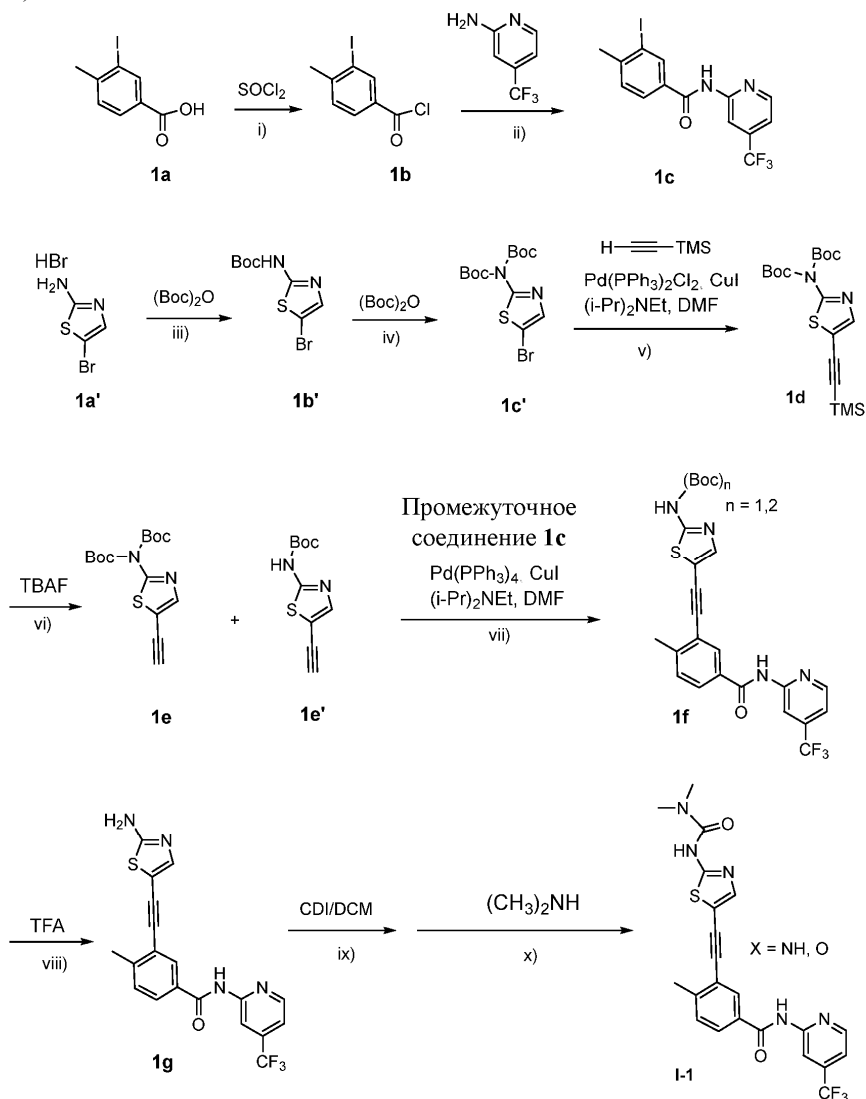
br	широкий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EI	электронная ионизация
ESI	электроспрей-ионизация
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат

EtOH	этанол
GCMS	газовая хроматография–масс-спектрометрия
ч	час(ы)
HATU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний
гексафторфосфат	
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LCMS	жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
m	мультиплет
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин.	минуты
MS	молекулярные сита
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ppm	частей на миллион
PSI	Фунтов на квадратный дюйм
s	синглет
TBAF	тетра-н-бутиламмония фторид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Способы синтеза соединений формулы (I).

Способ А.

Пример 1. 3-((2-(3,3-Диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-1)



Стадии i и ii). 3-Йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (1c).

15,72 г (0,06 моль, 1,0 экв.) 3-йод-4-метилбензойной кислоты (1a) в 60 мл тионилхлорида нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали ротационным выпариванием с получением твердого вещества коричневого цвета, 1b, которое дополнительно высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч. Твердое вещество 1b затем растворяли в 36 мл THF и переносили на следующую стадию без очистки.

В колбу в атмосфере N_2 и при перемешивании добавляли DMAP (366 мг, 3,0 ммоль, 0,05 экв.), DIPEA (12,6 мл, 9,36 г, 72 ммоль, 1,2 экв.), 2-амино-4-(трифторметил)пиридин (9,9 г, 61,2 ммоль, 1,02 экв.) и THF (120 мл). Затем к данному раствору медленно добавляли раствор хлорида кислоты (1b, свежеприготовленный, как описано выше) с применением трубки в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (60 мл) с последующим добавлением EtOAc (150 мл). Органические слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc /гептан 20%) с получением промежуточного соединения 1c в виде твердого вещества белого цвета.

Стадии iii-vi). ди-Бос-5-этинилтиазол-2-амин (1d).

ди-трет-Бутил дикарбонат [$(\text{Boc})_2\text{O}$, 100,7 г, 0,461 моль, 1,2 экв.] добавляли в колбу, содержащую смесь 2-амино-5-бромтиазол моногидробромида (1a', 100 г, 0,385 моль, 1,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP, 1,18 г, 9,7 ммоль, 0,025 экв.) в 900 мл в THF и 135 мл Et_3N и охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а

затем концентрировали *in vacuo*. Остаток перемешивали в EtOAc/гептан (1:10, 250 мл) при к.т. в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 1b' в виде твердого вещества желтого цвета (выход 91%).

ди-трет-Бутилдикарбонат [(Boc)₂O, 90,4 г, 0,414 моль, 1,2 экв.] добавляли в колбу, содержащую смесь промежуточного соединения 1b' (97,9 г, 0,351 моль, 1,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP, 1,07 г, 8,7 ммоль, 0,025 экв.) в 880 мл THF и 121 мл Et₃N и охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (200 мл) и DCM и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью короткой колонки с диоксидом кремния (элюирование с EtOAc/гептан 1:20) с получением промежуточного продукта 1c' в виде твердого вещества грязно-белого цвета (113 г, выход 85%).

Смесь материала на основе ди-Бос 1b' (48,5 г, 0,128 моль, 1,0 экв.), триметилсилилацетилена (21,8 мл, 15,1 г, 154 ммоль, 1,29 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,7 г), CuI (1,5 г) и Et₃N (50 мл) в 200 мл DMF нагревали при 70°C в герметизированной пробирке под N₂ и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. После концентрирования реакционной смеси *in vacuo* нас. водн. Na₂CO₃ и DCM добавляли к неочищенному остатку. Органические слои разделяли и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:10) обеспечивала получение промежуточного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета 1d (37 г, выход 78%).

TBAF (1,0M в THF, 108 мл) медленно добавляли по каплям в раствор 1d (37 г, 0,1 моль) в 108 мл DCM при к.т. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем добавляли воду и DCM. Органические слои разделяли и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан от 10 до 30%) обеспечивала получение смеси промежуточных соединений 1e (ди-Бос-5-этинилтиазол-2-амин, 24,5 г, выход 75%) и 1e' (Бос-5-этинилтиазол-2-амин, 2,1 г, выход 9%).

Стадии vii-x). 3-((2-(3,3-Диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (1-1).

Смесь 1e и 1e' (24,5 г, 75,5 ммоль, 1,0 экв.), промежуточное соединение 1c (31,4 г, 77,3 ммоль, 1,02 экв.), Pd(PPh₃)₄ (7,2 г), CuI (2,05 г) и DIPEA (72,5 мл) в 153 мл DMF нагревали при 100°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь выпаривали под вакуумом. Добавляли воду и DCM при перемешивании. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества желтого цвета (1f, 50 г).

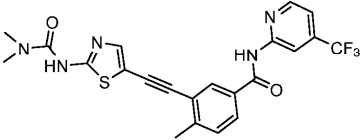
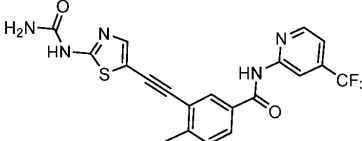
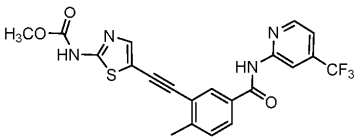
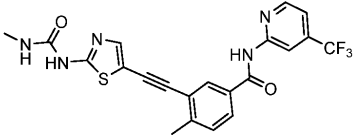
Твердое вещество желтого цвета 1f, полученное выше, растворяли в 200 мл DCM и затем добавляли 200 мл TFA. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем концентрировали *in vacuo*. DCM и добавляли нас. водн. Na₂CO₃ при перемешивании и охлаждали с применением ледяной бани до достижения pH 9-10. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета, которое очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM 1:20) с получением промежуточного соединения 1g в виде твердого вещества желтого цвета (20 г, выход 62% для двух стадий).

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,33 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,39 (2H, d). ESI-MS масса/заряд: 401,1 [M-1]⁺.

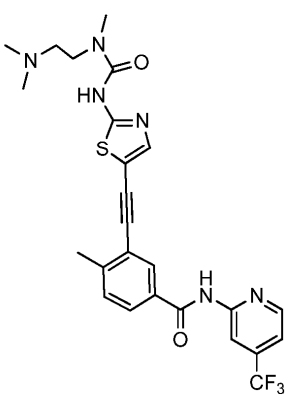
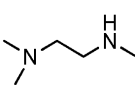
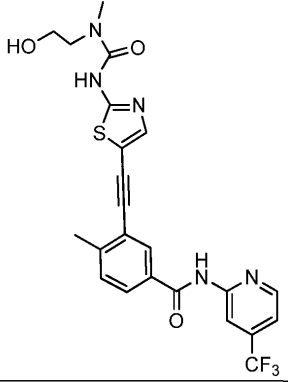
Раствор промежуточного соединения 1g (80 мг) и 1,1'-карбондиимидазозола (CDI, 80 мг) в DCM (4 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи и затем охлаждали до к.т. К полученной суспензии добавляли диметиламин (2,0M в THF, 5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения I-1 (выход 52%).

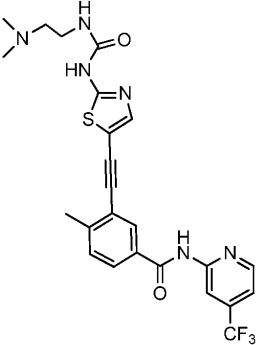
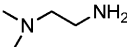
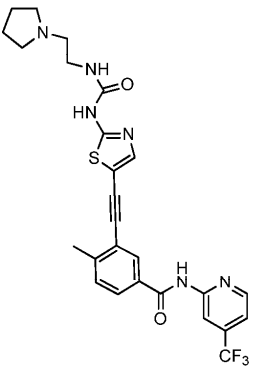
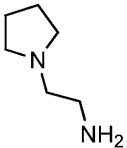
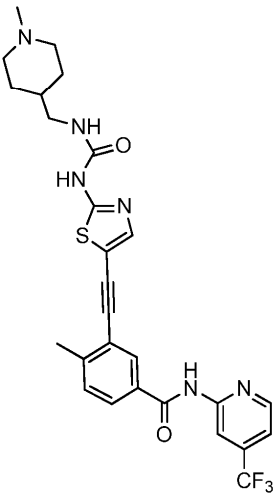
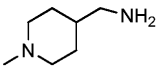
Соединения, указанные в табл. 1, синтезировали, как описано в способе A выше с использованием соответствующих йодпиридинил- или йодфенилбензамидов и ди-Бос-5-этинилтиазол-2-амин на стадии vii) и соответствующих спирта или амина на стадии x).

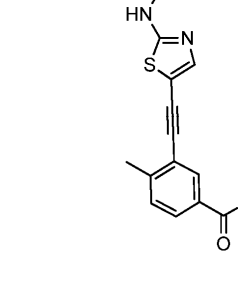
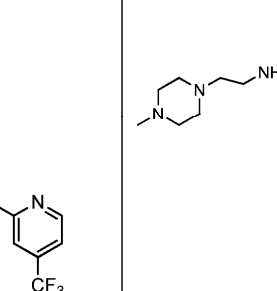
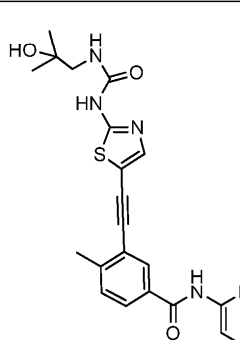
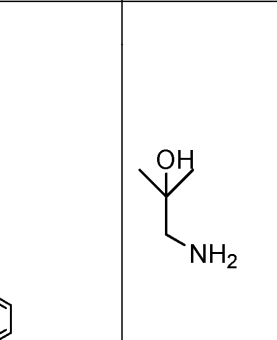
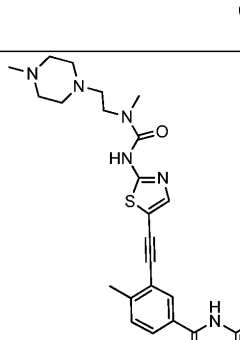
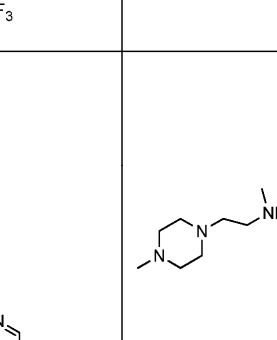
Таблица 1

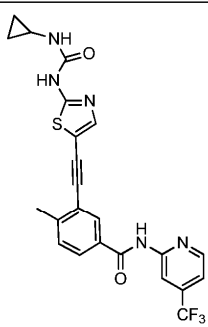
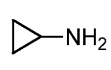
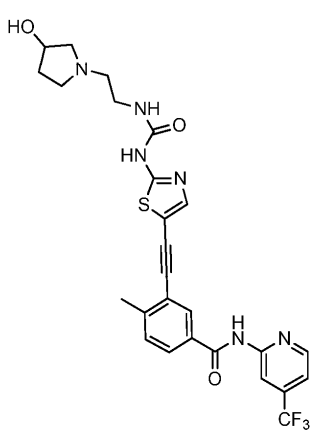
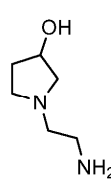
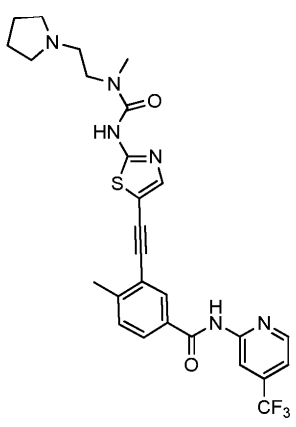
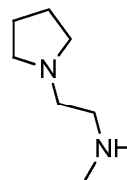
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H (400 МГц) ЯМР ppm; ESI-MS масса/заряд
I-1		(CH ₃) ₂ NH	53	(CD ₃ OD): 8,45–8,51 (m, 2 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,44 Гц, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 5,30 Гц, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 474.
I-2		NH ₃	21	(CD ₃ OD): 8,61 (d, <i>J</i> = 4,69 Гц, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 5,21 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,55 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42–7,51 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 446.
I-3		CH ₃ OH	25	(CD ₃ OD): 8,61 (d, <i>J</i> = 3,68 Гц, 2 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 4,86 Гц, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 461.
I-4		CH ₃ NH ₂	51	(CD ₃ OD): 8,44 (br s, 2 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,44 Гц, 1 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 5,30 Гц, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 460.

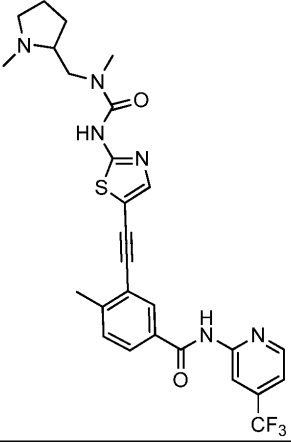
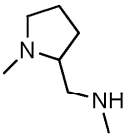
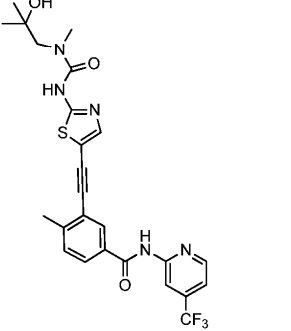
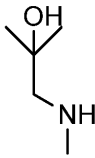
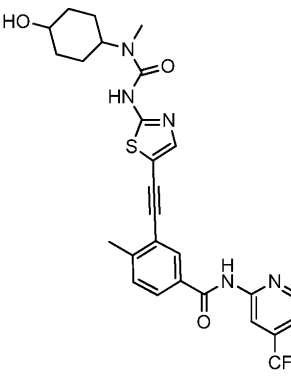
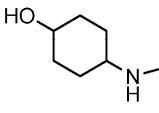
I-5		<chem>CH3OCH2CH2NH2</chem>	39	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,87–7,93 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,03 Γ ₄ , 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,65 Γ ₄ , 1 H), 3,55 (d, <i>J</i> = 7,98 Γ ₄ , 2H), 3,46 (d, <i>J</i> = 7,99 Γ ₄ , 2 H), 3,41 (s, 3H), 2,58 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 504.
I-6			51	(CD ₃ OD): 8,61 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,20 Γ ₄ , 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,41–7,49 (m, 2 H), 4,09 (br s, 2 H), 3,81 (br s., 2 H), 3,71 (t, <i>J</i> = 5,77 Γ ₄ , 4 H), 3,38 (t, <i>J</i> = 5,70, 2 H), 3,23 (br s, 2 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 559.
I-7			63	(CDCl ₃): 9,58 (br s, 1H), 8,76 (br s., 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ ₄ , 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,88 Γ ₄ , 1 H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Γ ₄ , 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,03 Γ ₄ , 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5, 19 Γ ₄ , 1 H), 3,51–3,59 (m, 2 H), 3,42–3,49 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 518.
I-8		<chem>CH3CH2NHCH3</chem>	55	(CDCl ₃): 9,01 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,02 Γ ₄ , 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,76 Γ ₄ , 1 H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,97,

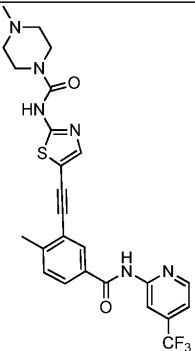
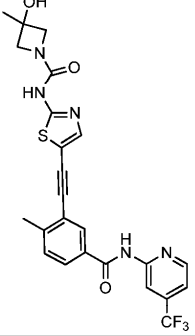
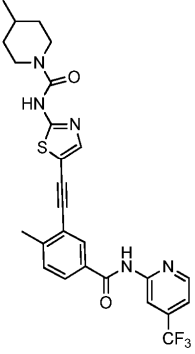
				1,94 Γ ₄ , 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,16$ Γ ₄ , 1 H), 7,23 (d, $J = 5,36$ Γ ₄ , 1 H), 3,30–3,46 (q, $J = 7,96$ Γ ₄ , 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,14 (t, $J = 7,96$ Γ ₄ , 3 H); [M+H] ⁺ 488.
I-9			57	(CDCl ₃): 8,85 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 5,14$ Γ ₄ , 1 H), 8,03 (d, $J = 2,01$ Γ ₄ , 1 H), 7,81 (dd, $J = 7,91, 2,01$ Γ ₄ , 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,03$ Γ ₄ , 1 H), 7,29 (d, $J = 5,46$ Γ ₄ , 1 H), 3,32–3,46 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,61–2,74 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,47 (s, 6 H); [M+H] ⁺ 531.
I-10		HO(CH ₂) ₂ NHCH ₃	38	(CDCl ₃): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,41 (d, $J = 2,01$ Γ ₄ , 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,78, 2,01$ Γ ₄ , 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 7,99$ Γ ₄ , 1 H), 7,22 (d, $J = 5,42$ Γ ₄ , 1 H), 3,88 (t, $J = 7,89$ Γ ₄ , 2 H), 3,49 (t, $J = 7,99$ Γ ₄ , 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 504.

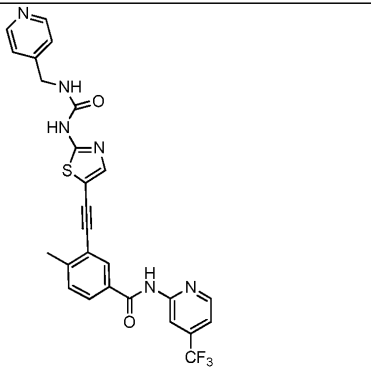
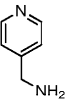
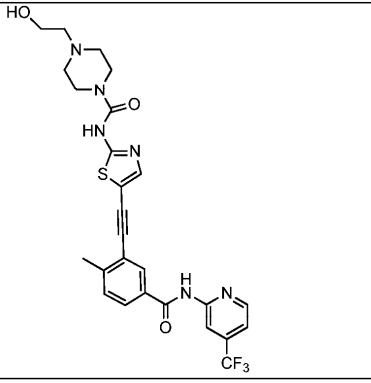
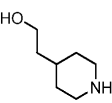
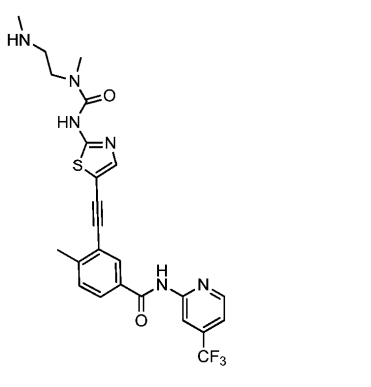
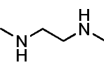
I-11			23	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44–7,50 (m, 2 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 5,65 Гц, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,38–2,47 (m, 2 H), 2,17–2,30 (m, 6 H); [M+H] ⁺ 517.
I-12			10	(CD ₃ OD): 12,04–12,16 (m, 2 H), 9,50 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,00 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 8,78 (dd, <i>J</i> = 6,16 Гц, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,29–8,38 (m, 2 H), 7,86 (br s, 1 H), 4,30–4,37 (m, 4 H), 3,85 (br s, 2 H), 2,82 (br s, 2 H), 2,69 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 543.
I-13			22	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1H), 8,53 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,82 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,08 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,99 Гц, 1 H), 6,67 (br s, 1 H), 3,06 (t, <i>J</i> = 8,01 Гц, 2 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 8,00, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,81 (t, d=8,06 Гц, 2 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 8,05 Гц, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,11–1,24 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.

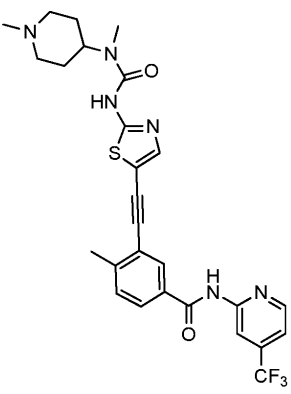
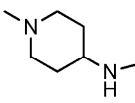
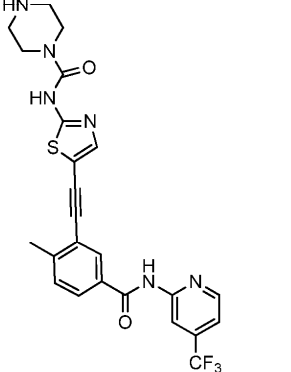
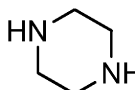
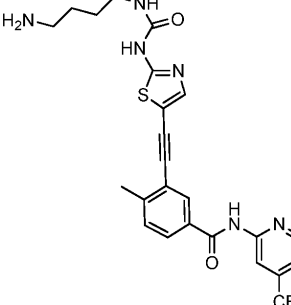
I-14 		47 (DMSO-<i>d</i>₆): 11,30 (s, 1 H), 10,92 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ₄, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ₄, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Γ₄, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 5,02, 1,00 Γ₄, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,03 Γ₄, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,20–3,29 (m, 4 H), 2,28–2,37 (m, 8 H), 2,17 (s, 3 H); [M+H]⁺ 572.
I-15 		23 (DMSO-<i>d</i>₆): 11,30 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ₄, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ₄, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,03, 1,88 Γ₄, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,02 Γ₄, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,98 Γ₄, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 5,65 Γ₄, 2 H), 1,11 (s, 6 H); [M+H]⁺ 518.
I-16 		65 (CD₃OD): 8,60 (s, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ₄, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Γ₄, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,62 Γ₄, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,27 Γ₄, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,63–2,82 (m, 8 H), 2,58 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H); [M+H]⁺ 586.

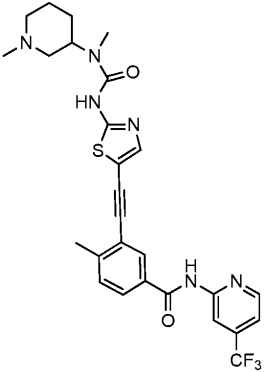
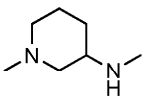
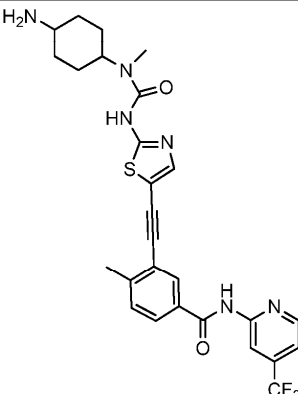
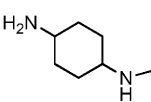
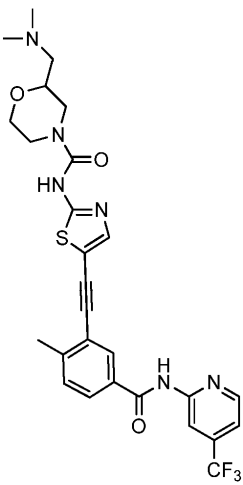
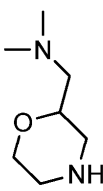
I-17			54	(CD ₃ OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,12 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 7,78, 2,01$ Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 – 7,50 (m, 2 H), 2,63–2,69 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 0,78–0,83 (m, 2 H), 0,58 (dd, $J = 3,51, 2,01$ Гц, 2 H); [M+H] ⁺ 486.
I-18			36	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,31 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 5,14$ Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,92–7,98 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,47–7,56 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,72 (br s, 2 H), 4,23 (br s, 2 H), 2,78 (br s, 2 H), 2,62–2,72 (m, 2 H), 2,40 (br s, 3 H), 2,34 (d, $J = 1,76$ Гц, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,58 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 586.
I-19			32	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 5,14$ Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (d, $J = 1,88$ Гц, 1 H), 7,95 (dd, $J = 7,91, 1,88$ Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 5,07$ Гц, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,16$ Гц, 1 H), 3,46 (t, $J = 5,33$ Гц, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,75 (s, 2 H), 2,67 (br s, 4 H), 1,81 (br s, 4 H); [M+H] ⁺ 557.

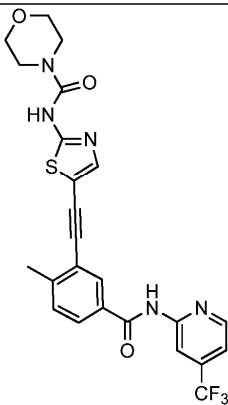
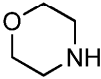
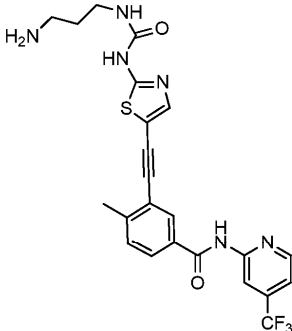
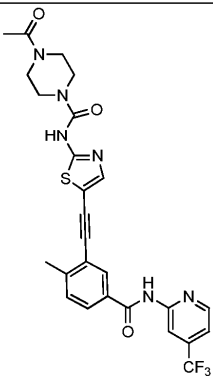
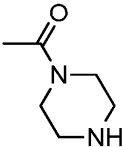
I-20			55	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ ₄ , 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 1,88 Γ ₄ , 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Γ ₄ , 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 5,23 Γ ₄ , 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,16 Γ ₄ , 1 H), 3,60 (br s, 1H), 3,06 (br s, 2H), 2,98 (s, 3 H), 1,94 (br s, 2H), 1,79 (br s, 2 H), 1,63 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 557.
I-21			76	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ ₄ , 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,88 Γ ₄ , 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Γ ₄ , 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,47–7,56 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,04 (br s, 3 H), 1,08–1,26 (m, 6 H); [M+H] ⁺ 532.
I-22			47	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,31 (s, 1 H), 11,20 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Γ ₄ , 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Γ ₄ , 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,48–7,56 (m, 2 H), 4,55 (d, <i>J</i> = 4,64 Γ ₄ , 1 H), 3,28 (s, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 1,87 (d, <i>J</i> = 11,54 Γ ₄ , 2 H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,03 Γ ₄ , 4 H), 1,30 (dd, <i>J</i> = 11,29, 4,52 Γ ₄ , 2 H); [M+H] ⁺ 558.

I-23			28 (CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41–7,49 (m, 2 H), 4,53 (br s, 2 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,15 (br s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 529.
I-24			29 (CD ₃ OD): 8,59 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,95 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42–7,48 (m, 2 H), 4,01 (s, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 516
I-25			29 (CD ₃ OD): 8,48–8,56 (m, 2 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,45 (s, 2 H), 7,30–7,43 (m, 2 H), 3,77–3,87 (m, 1 H), 3,46–3,57 (m, 2 H), 3,02–3,23 (m, 2 H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3 H), 2,19 (d, <i>J</i> = 14,93 Гц, 2 H), 1,73(m, 2 H); [M+H] ⁺ 543.

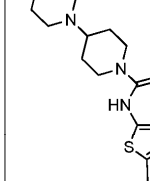
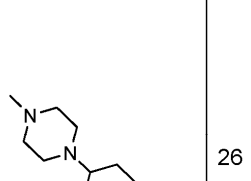
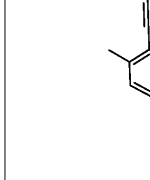
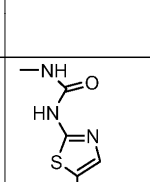
I-26			29 (CD ₃ OD): 8,60 (d, $J = 4,81$ Гц, 2 H), 8,51 (d, $J = 5,03$ Гц, 2 H), 8,12 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,03$ Гц, 1 H), 7,41–7,44 (m, 3 H), 4,53–4,55 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 537.
I-27			41 (CD ₃ OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,11 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 7,97, 1,94$ Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,73$ Гц, 1 H), 7,42–7,44 (m, 1 H), 3,69–3,91 (m, 6 H), 2,99 (br s, 6 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 559.
I-28			33 (CD ₃ OD): 8,61 (d, $J = 4,52$ Гц, 2 H), 8,10 (d, $J = 1,76$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,75$ Гц, 1 H), 7,42–7,45 (m, 1 H), 3,77 (t, $J = 5,52$ Гц, 2 H), 3,27 (t, $J = 5,52$ Гц, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 517.

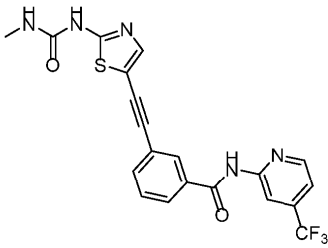
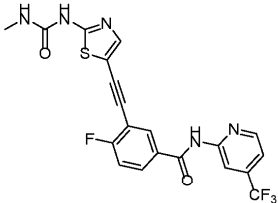
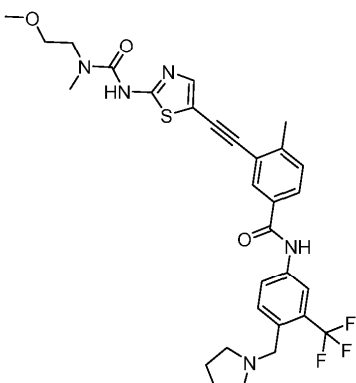
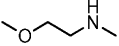
I-29			28 (CD ₃ OD): 8,37–8,41 (m, 2 H), 7,89 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,69 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,75$ Гц, 1 H), 7,21 (d, $J = 5,20$ Гц, 1 H), 3,93–4,02 (m, 1 H), 2,73–2,80 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,93–2,05 (m, 2 H), 1,60–1,74 (m, 2 H), 1,37–1,54 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.
I-30			29 (CD ₃ OD): 8,60 (d, $J = 4,70$ Гц, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,91 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,35$ Гц, 1 H), 7,42 (d, $J = 5,31$ Гц, 1 H), 3,85–3,95 (m, 4 H), 3,33 (s, 3H), 3,28–3,31 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 515.
I-31			21 (CD ₃ OD): 8,61 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,03, 1,88$ Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,75$ Гц, 1 H), 7,43 (d, $J = 5,16$ Гц, 1 H), 3,00 (t, $J = 7,28$ Гц, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,62–1,78 (m, 4 H); [M+H] ⁺ 517.

I-32			33	(CD ₃ OD): 8,58–8,63 (s, 2 H), 8,11 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 7,91, 1,88$ Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39–7,52 (m, 2 H), 4,51 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,20 (t, $J = 11,92$ Гц, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,15 (d, $J = 8,28$ Гц, 1 H), 1,81–2,02 (m, 3 H); [M+H] ⁺ 557.
I-33			58	(CD ₃ OD): 8,50–8,54 (m, 2 H), 8,03 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,83 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,34–7,42 (m, 2 H), 4,06–4,15 (m, 1 H), 3,01–3,23 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,08 (d, $J = 12,55$ Гц, 2 H), 1,72–1,90 (m, 4 H), 1,53–1,65 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.
I-34			12	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,71 (br s, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 5,14$ Гц, 1 H), 8,52–8,58 (m, 1 H), 8,20 (d, $J = 1,88$ Гц, 1 H), 7,96 (dd, $J = 8,03, 1,88$ Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43–7,57 (m, 2 H), 6,99–7,05 (br s, 1 H), 4,16 (d, $J = 12,92$ Гц, 1 H), 4,04 (d, $J = 12,92$ Гц, 1 H), 3,86 (dd, $J = 11,61, 2,20$ Гц, 1 H), 3,34–3,57 (m, 3 H), 2,92–3,14 (m, 1 H), 2,68 (dd, $J = 13,05,$

				10,67 Γ ₄ , 1 H), 2,28–2,39 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 585.
I-35			25	(CD ₃ OD): 8,57–8,64 (m, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42–7,45 (m, 2 H), 3,68–3,77 (m, 4 H), 3,55–3,64 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 516.
I-36			37	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,01 Γ ₄ , 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Γ ₄ , 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,76 Γ ₄ , 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,27 Γ ₄ , 1 H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,65 Γ ₄ , 2 H), 3,03 (t, <i>J</i> = 7,28 Γ ₄ , 2 H), 2,56 (s, 3 H) 1,85–2,01 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 503.
I-37			28	(CD ₃ OD): 8,58–8,64 (m, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,76 Γ ₄ , 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 6,71 Γ ₄ , 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,43–7,50 (m, 2 H), 3,61–3,71 (m, 8 H), 2,58 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 557.

I-38			33	(CD₃OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,91 (dd, $J = 7,97, 1,94$ Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,31$ Гц, 1 H), 7,42 (d, $J = 5,28$ Гц, 1 H), 3,57 (t, $J = 5,83$ Гц, 2 H), 3,14 (t, $J = 5,77$ Гц, 2 H), 2,56 (s, 3 H); [M+H]⁺ 489.
I-39			51	(CD₃OD): 8,58 (s, 2 H), 8,09 (d, $J = 1,76$ Гц, 1 H), 7,90 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,34–7,53 (m, 2 H), 4,26–4,40 (m, 1 H), 4,09–4,21 (m, 1 H), 4,03 (dd, $J = 10,79, 6,02$ Гц, 1 H), 3,39–3,52 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H); [M+H]⁺ 529.
I-40			32	(CD₃OD): 8,60 (s, 2 H), 8,10 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,91 (dd, $J = 8,03, 2,01$ Гц, 1 H), 7,55–7,66 (m, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,70$ Гц, 1 H), 7,43 (d, $J = 5,28$ Гц, 1 H), 3,97–4,09 (m, 2 H), 3,84 (ddd, $J = 10,54, 8,78, 3,51$ Гц, 1 H), 3,57–3,74 (m, 2 H), 3,00 (s, 6 H), 2,47–2,65 (m, 4 H), 2,18–2,41 (m, 1 H); [M+H]⁺ 543.

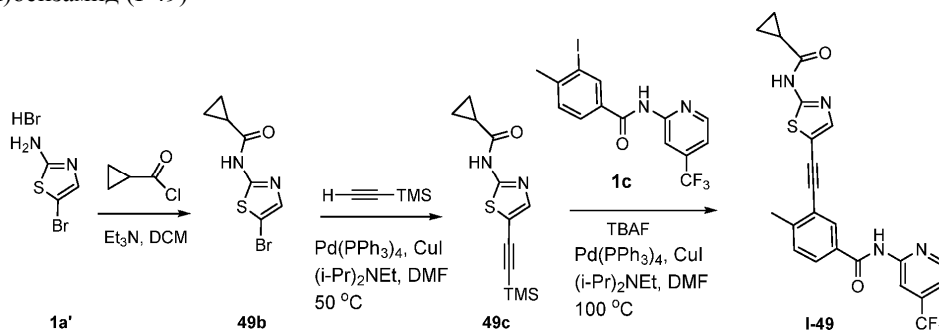
I-41 			26	(CD₃OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,23 Гц, 1 H), 4,44 (d, <i>J</i> = 13,80 Гц, 2 H), 3,57 (br s, 4 H), 3,47–3,54 (m, 4 H), 3,35–3,45 (m, 1 H), 2,95–3,04 (m, 5 H), 2,56 (s, 3 H), 2,16 (d, <i>J</i> = 10,79 Гц, 2 H), 1,62–1,78 (m, 2 H); [M+H]⁺ 612.
I-42 	CH₃NH₂		90	(CD₃OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,26 Гц, 1 H), 7,73 (ddd, <i>J</i> = 8,60, 4,83, 2,13 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,45–7,47 (m, 1 H), 7,33–7,36 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H); [M+H]⁺ 464.
I-43 	NH₃		32	(CD₃OD): 8,59–8,62 (m, 2 H); 7,96 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,13 Гц, 1 H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 6,02 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 5,38 Гц, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H); [M+H]⁺ 450.

I-44		CH ₃ NH ₂	(CD ₃ OD): 8,59–8,64 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> = 7,80 Γ _ц , 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,66 Γ _ц , 1 H), 7,55–7,60 (m, 2 H), 7,44 (d, <i>J</i> = 5,10 Γ _ц , 1 H), 3,37 (s, 1 H), 2,85 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 446,0.
I-45		CH ₃ NH ₂	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,39 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,27 Γ _ц , 1 H), 8,51–8,54 (m, 1 H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,38 Γ _ц , 1 H), 8,10 (ddd, <i>J</i> = 8,72, 4,96, 2,38 Γ _ц , 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,48–7,59 (m, 2 H), 2,72 (d, <i>J</i> = 4,52 Γ _ц , 3 H); [M+H] ⁺ 464,0.
I-46			(CDCl ₃) 12,48–12,73 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,76 Γ _ц , 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,51 Γ _ц , 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,53 Γ _ц , 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 1,76, 8,03 Γ _ц , 1H), 7,73 (br d, <i>J</i> = 6,78 Γ _ц , 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,03 Γ _ц , 1H), 4,43 (s, 2H), 3,66–3,74 (m, 2H), 3,66–3,74 (m, 2H), 3,60–3,68 (m, 4H), 3,58–3,72 (m, 6H), 3,36–3,44 (m, 3H), 3,11–3,26 (m, 3H), 2,82–2,98 (m, 2H), 2,50–2,60 (m, 3H), 2,04–2,20 (m, 4H); [M+H] ⁺

				600,2.
I-47			50	(CDCl ₃) 8,57 (dd, <i>J</i> = 1,26, 8,03 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 2,01, 7,78 Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25–7,35 (m, 2H), 7,20–7,23 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52–3,59 (m, 2H), 3,43–3,49 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); [M+H] ⁺ 547,3.
I-48			17	(CDCl ₃) 9,60 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 2,01, 8,53 Гц, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,67 Гц, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,64 Гц, 1H), 7,53–7,63 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1H), 3,59–3,64 (m, 2H), 3,46–3,54 (m, 2H), 3,43–3,46 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); [M+H] ⁺ 542,3.

Способ В.

Пример 2. 3-((2-(Циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-49)



Стадия 1. N-(5-бромтиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (49b).

К раствору 2-амино-5-бромтиазол моногидробромида (1a') (5,2 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.) в 40 мл DCM добавляли 4,2 мл Et₃N. К полученной смеси медленно добавляли раствор циклопропанкарбонилхлорида (1,83 мл, 2,09 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.) в 10 мл DCM при -78°C. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли дополнительные 0,5 мл циклопропанкарбонилхлорида в 5 мл DCM при -78°C и смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительного 1 ч. Нас. водн. Na₂CO₃ (15 мл) при перемешивании добавляли при к.т. в течение 15 мин. Органические слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (1×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением белого твердого вещества (49b), промывали с помощью EtOAc, высушивали под вакуумом и затем применяли непосредственно на следующем этапе без очистки (3 г, 60%).

Стадия 2. N-(5-((триметилсилил)этинил)тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (49c).

Герметизированную трубку загружали N-(5-бромтиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамидом (49b) (3,0 г, 12,1 ммоль, 1,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (583 мг), CuI (191 мг), триметилсилилацетиленом (2,25 мл, 1,57 г, 15,9 ммоль, 1,3 экв.), DIPEA (2,57 мл) и DMF (25 мл). После дегазирования с помощью N₂ реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворители удаляли с помощью ротационного выпаривания и добавляли нас. водн. Na₂CO₃ и DCM. Объединенные органические слои, полученные экстракцией, концентрировали и неочищенную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:5) с получением промежуточного соединения 49c в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. 3-((2-(Циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-49).

Смесь промежуточного соединения 1с (1,727 г, 4,25 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения 49c (1,238 г, 4,68 ммоль, 1,14 экв.), Pd(PPh₃)₄ (489 мг), CuI (126 мг), DIPEA (6,3 мл) и TBAF (1,0M в THF, 5,2 мл) в 10 мл DMF дегазировали с помощью N₂ и затем нагревали при перемешивании при 100°C в течение ночи. После удаления летучих веществ с помощью ротационного выпаривания добавляли нас. водн. Na₂CO₃ и DCM. Объединенные органические слои из экстракции концентрировали и неочищенную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:5) с получением твердого вещества желтого цвета, которое промывали EtOAc, фильтровали и дополнительно промывали с помощью MeOH с получением указанного в заголовке соединения I-49 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Соединения, указанные в табл. 2, синтезировали согласно способу В выше с применением соответствующих хлорангидридов на стадии 1 и соответствующих йодпиридинил- или йодфенилбенамидов.

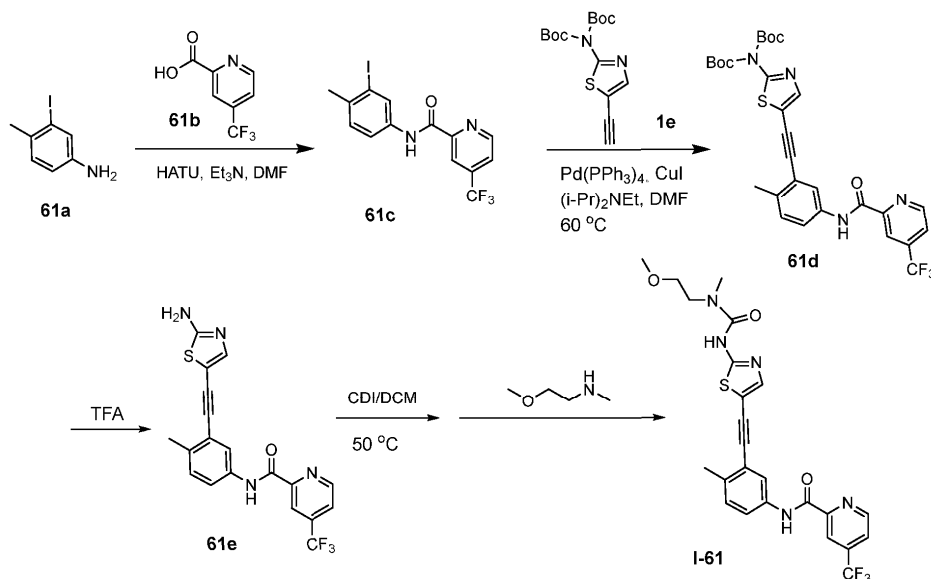
Таблица 2

Соед. №	Соединение	Хлорангидрид на стадии 1	¹ H ЯМР (400 МГц) (δ ppm)	ESI-MS масса/заряд
I-49			(DMSO-d ₆): 12,74 (br s, 1 H), 11,31 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 5,15 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,76 Гц, 1 H), 7,97 (dd, J = 6,16 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,42–7,62 (m, 2 H), 1,93–2,04 (m, 1 H), 0,86–1,04 (m, 4 H).	[M+H] ⁺ 437
I-50			(CD ₃ OD) 8,15 (d, J = 2,13 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,01 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 2,07, 8,60 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 1,95, 7,97 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,69–2,51 (br s, 11H), 2,39 (s, 3H), 1,88–1,95 (m, 1H).	[M+H] ⁺ 582.2

			0,86–1,11 (m, 4H).	
I-51			(DMSO- <i>d</i> ₆) 12,45 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 1,63 Гц, 1 H), 7,95– 8,03 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,47–7,62 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 445
I-52			(CDCl ₃): 9,28 (br s, 1 H), 8,79 (br s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,98 Гц, 1 H), 7,66 (br s, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,34, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,28 (s, 9 H).	[M+H] ⁺ 487

Способ С.

Пример 3. N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-61)



Стадия 1. N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (61с).

К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (61b, 11 г) и 3-йод-4-метиланилина (61a 13,4 г) в DMF (70 мл) добавляли HATU (26,3 г) и триэтиламин (29,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли водой (400 мл). После перемешивания в течение 15 мин твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой. Твердый продукт высушивали *in vacuo* с получением твердого вещества белого цвета (61с, 22 г, 94%).

Стадия 2. трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил]тиазол-2-ил]карбамат (61d).

Смесь бис-трет-бутил-(5-бромтиазол-2-ил)карбамата 1e (6,2 г), N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида 61с (7,4 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (1,3 г) и CuI (0,2 г) в DMF (100 мл) дегазировали и затем добавляли DIPEA (4,7 мл). После перемешивания при 60 °C в течение 2 ч смесь концентрировали посредством ротационного выпаривания. Полученный остаток растворяли в DCM (200 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 10% EtOAc в гептане) с получением твердого (61d, 7,5 г, 68%).

Стадия 3. N-(3-((2-аминотиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил) пиколинамид (61e).

К раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-

карбонил]амино]фенил]этинил-2-ил]карбамата 61d (12 г) в DCM (30 мл) добавляли TFA (30 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли ротационным испарением и полученный остаток растворяли в DCM (300 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 5% MeOH в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 61e в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (7,3 г, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.97-8.99 (d, J = 5,15 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,65-7,68 (dd, J = 8,28, 2,38 Гц, 1H), 7,28-7,30 (d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,45 (s, 3H). EI-MS: [M+H]⁺ 403,1.

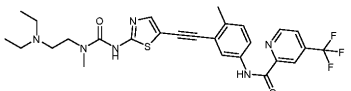
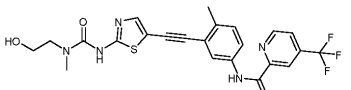
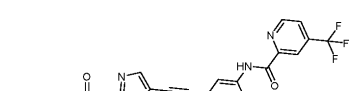
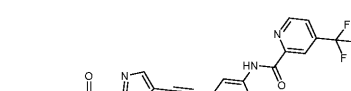
Стадии 4 и 5. N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-61).

К раствору промежуточного соединения 61e (0,07 г,) в DCM (20 мл) добавляли CDI (0,07 г). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в течение ночи добавляли N,N,N'-триметилендиамин (0,35 г) и затем перемешивали в течение дополнительных 1 ч. После фильтрования и концентрации фильтрата неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 5% MeOH в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения I-61 (0,049 г, 53,1%).

Соединения, указанные в табл. 3, синтезировали согласно способу С выше с использованием соответствующего N-(йодфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида или N-(3-йод-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамида на стадии 2 и соответствующего амина на стадии 5.

Таблица 3

Соед. №	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц): δ (ppm)	ESI-MS масса/заряд
I-53		(CDCl ₃): 9,80 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,34–8,59 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 2,26 Гц, 1 H), 7,62–7,67 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,00 Гц, 2 H), 4,12 (br s, 1 H), 2,81–2,90 (m, 5 H), 2,39 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92–2,09 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,59–1,67 (m, 2 H).	[M+H] ⁺ 57,2
I-54		(CDCl ₃) 9,89 (s, 1 H), 9,54 (br s, 1 H), 8,83 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 2,38 Гц, 1 H), 7,72–7,78 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,26–7,30 (m, 1 H), 3,44–3,66 (m, 7 H), 3,08 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 58,2
I-55		(CD ₃ OD) 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 5,05 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,28, 2,26 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,41 Гц, 1 H), 3,49–3,57 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,59–2,84 (m, 10 H), 2,48 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 86,2
I-56		(DMSO-d ₆): 11,06 (br. s., 1H), 10,38 (s, 1H), 8,03 (dt, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,60–7,75 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,41 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 89,1
I-57		(DMSO-d ₆): 10,85 (s, 2 H) 9,04–9,05 (d, J = 5,14 Гц, 1 H) 8,35–8,36 (m, 1 H) 8,09–8,11 (d, J = 5,56 Гц, 2 H) 7,80–7,83 (dd, J = 8,28, 2,26 Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,32–7,34 (d, J = 8,41 Гц, 1 H) 2,72 (d, J = 4,64 Гц, 3 H) 2,41 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 60,0
I-58		(CD ₃ OD): 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,39–8,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 2,26, 8,28 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,33 Гц, 2H),	[M+H] ⁺ 31,2

		2,36–2,53 (m, 9H).	
I-59		(CD ₃ OD): 8,98 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 8,44–8,47 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 5,07$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,32, 8,22$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,41$ Гц, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,72–2,85 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,22$ Гц, 6H).	[M+H] ⁺ 559,2
I-60		(DMSO- <i>d</i> ₆): 10,96 (br d, $J = 1,25$ Гц, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 5,41$ Гц, 2H), 7,82 (dd, $J = 2,26, 8,28$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,53$ Гц, 1H), 3,52–3,62 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,28 (t, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 504,1
I-61		(DMSO- <i>d</i> ₆): 10,99 (br s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 8,36–8,38 (m, 1H), 8,10–8,16 (m, 2H), 7,93 (ddd, $J = 1,00, 2,13, 8,28$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,97$ Гц, 1H), 7,31 (td, $J = 1,19, 7,91$ Гц, 1H), 3,42–3,63 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 504,1
I-62		(CD ₃ OD): 8,98 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,70, 6,21$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 5,06$ Гц, 1H), 7,83 (ddd, $J = 2,76, 4,52, 9,03$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 9,03$ Гц, 1H), 3,59–3,67 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 522,0

Биохимический анализ.

Пример 4. Анализ c-Kit.

Разработка линий клеток, разработанных с помощью Ba/F3 KIT.

KIT κДНК синтезировали с помощью GenScript и клонировали в вектор PIVX-IRES-Puro (Clontech).

Вирусные частицы получали путем трансфекции векторов PIVX-IRES-puro, содержащих мутантные гены KIT, в клетки HEK293 (Invitrogen) с использованием набора транс-лентивирусных ORF (Thermo Scientific). Через 48 ч после трансфекции надосадочные жидкости, содержащие вирус, собирали и инкубировали в течение других 48-72 ч с родительскими клетками Ba/F3 (DSMZ) в присутствии 10 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Затем трансдуцированные клетки Ba/F3 отбирали путем удаления IL-3 и пурамицина (0,5-1 мкг/мл, Invitrogen).

Анализ жизнеспособности.

Клеточные линии (например, EX11DEL, EX11DEL/D816H, EX11DEL/T670I и EX11DEL/V654A) высевали в 384-луночные планшеты с использованием RPMI 1640, дополненной 10% FBS, при плотностях, которые обеспечивали линейный рост, и инкубировали при 37°C в 5% (об./об.) CO₂. Клетки обрабатывали с помощью восьми концентраций соединения при 4-кратном разведении (10 мкМ до 0,61 нМ) и жизнеспособность оценивали с применением анализа Cell Titer-Glo (Promega) через 72 ч. Данные наносили на график в виде процента жизнеспособности относительно обработанных среда-носителем клеток. Кривые доза-ответы получали и использовали для расчета значений IC₅₀.

Таблица 4. c-Активность соединений по настоящему изобретению в анализе c-Kit. ++++ указывает IC₅₀ менее чем приблизительно 10 нМ, +++ указывает на IC₅₀ от приблизительно 10 до приблизительно 50 нМ, ++ указывает IC₅₀ от приблизительно 50 до приблизительно 100 нМ, а также указывает IC₅₀ более чем приблизительно 100 нМ и менее чем приблизительно 10 мкм.

Таблица 4

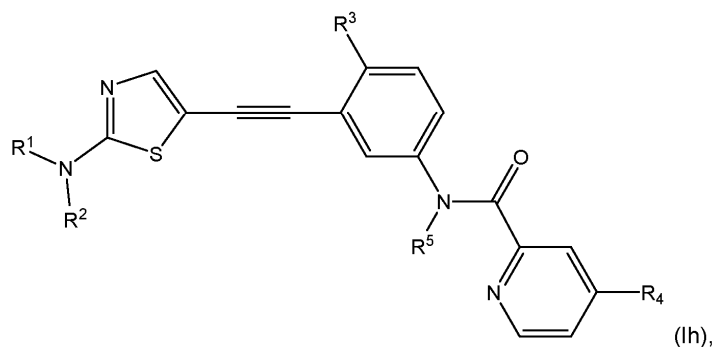
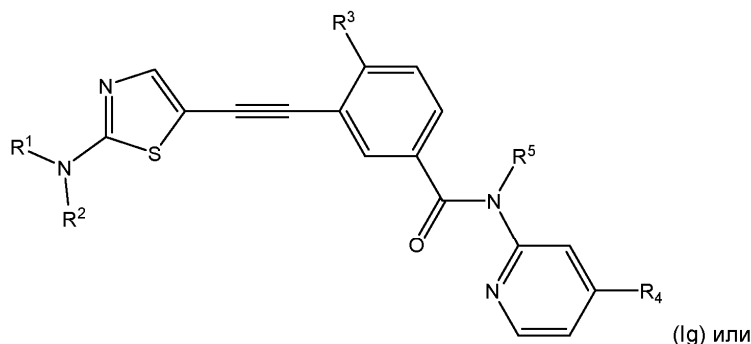
Анализ c-Kit				
Соед. №	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (нМ)
I-1	++++	++++	++++	++++
I-2	++++	+++	++++	++++
I-3	++++	+++	+++	+++
I-4	++++	++++	++++	+++
I-5	++++	+++	+++	+++
I-6	++++	+++	+++	+++
I-7	++++	+++	++++	+++
I-8	++++	++++	++++	+++
I-9	++++	+++	++++	+++
I-10	++++	++++	++++	++++
I-11	++++	+++	+++	+++
I-12	++++	+++	++	++
I-13	++++	+++	+++	+++
I-14	++++	+++	+++	+++
I-15	++++	+++	+++	+++
I-16	++++	+++	++++	+++
I-17	++++	+++	+++	+++
I-18	++++	+++	+++	+++
I-19	++++	+++	+++	+++
I-20	++++	+++	+++	+++
I-21	++++	+++	+++	+++
I-22	++++	++++	++++	++++
I-23	++++	+++	++++	+++
I-24	++++	++++	++++	++++
I-25	+++	+++	+++	+++
I-26	+++	+++	+++	+++
I-27	++++	+++	++++	+++
I-28	++++	+++	+++	+++
I-29	++++	++++	++++	+++
I-30	++++	+++	+++	+++
I-31	+++	++	+++	++
I-32	++++	+++	+++	+++
I-33	+++	++	+++	++
I-34	++++	+++	+++	+++
I-35	++++	++++	++++	+++
I-36	++++	+++	+++	+++
I-37	++++	++++	++++	++++
I-38	++++	++	++	++
I-39	+++	+	+	+
I-40	++++	+++	++++	+++
I-41	++++	+++	+++	+++
I-42	++++	+	+	+
I-43	++++	+	+	+
I-44	++++	+++	++++	+++
I-45	++++	+++	++++	+++
I-46	+++	+++	+++	++
I-47	++++	+++	+	+++
I-48	++++	+++	+++	++
I-49	++++	+++	+++	+++
I-50	+++	+++	+++	+
I-51	++++	+++	+++	+++
I-52	+++	+	+	+
I-53		+++	++	+++
I-54	++++	+++	+++	+++
I-55		+++	++	+++
I-56	++++	+++	+++	+++
I-57	++++	++++	+++	++++
I-58	++++	++	+	++
I-59	+++	++	+	+
I-60	++++	+++	++	+++
I-61	++++	+++	+++	+++
I-62	++++	+++	++++	+++

Эквиваленты.

Специалист в данной области поймет или сможет определить с помощью не более чем обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Такие эквиваленты предназначены для включения в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся одной из следующих формул (Ig) или (Ih):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-C(O)R^8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый R^3 , в каждом случае независимо, представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 , в каждом случае независимо, представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил содержит 4-7-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где указанный гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и -OH, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -OH и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами;

R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH;

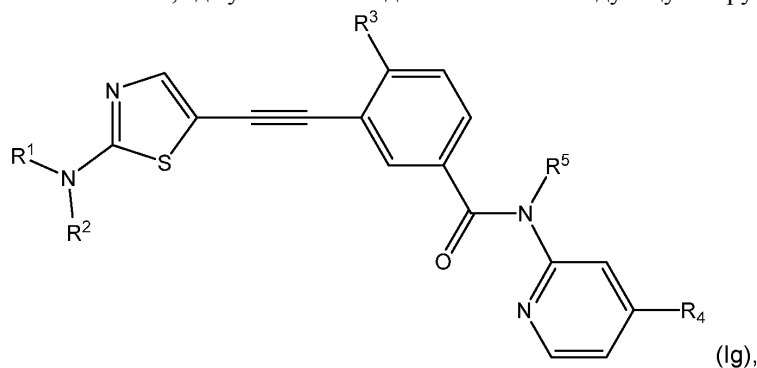
и

- каждый из p и q независимо равен 0, 1 или 2.
2. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой H.
 3. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил.
 4. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой CF_3 .
 5. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой метил.
 6. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.
 7. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой незамещенный (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R^{11} ; или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -ОН и 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом.
 8. Соединение по п.7, где R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R^{11} .
 9. Соединение по п.8, где R^{11} представляет собой -ОН.
 10. Соединение по п.7, где R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, ОН или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом.
 11. Соединение по п.7, где R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, представляющее собой азетидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил, и которое необязательно замещено одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -ОН и 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом.
 12. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$; R^3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген; R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил; R^5 представляет собой H; R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, ОН или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом; и q представляет собой 0, 1 или 2.
 13. Соединение по п.12, где R^4 представляет собой CF_3 .
 14. Соединение по п.12, где R^3 представляет собой метил.
 15. Соединение по п.12, где R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, представляющее собой азетидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил, при этом указанное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -ОН или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом.
 16. Соединение по п.15, где указанные азетидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил замещены одним заместителем, представляющим собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил или -ОН.
 17. Соединение по п.12, где R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидиновое кольцо, замещенное метилом и -ОН; R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, замещенное диметиламином; R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, при этом указанное пиперазиновое кольцо является незамещенным или замещено метилом или $-C(O)CH_3$; R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо,

замещенное метилом или N-метилпиперазином; или

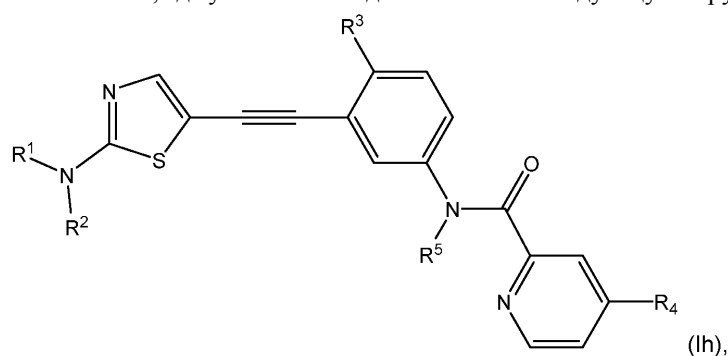
R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо, при этом указанное морфолиновое кольцо является незамещенным или замещено -CH₂N(CH₃)₂.

18. Соединение по п.1 или 12, где указанное соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1 или 12, где указанное соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

- 3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((2-уреидотиазол-5-ил)этинил)бензамида;
- метил-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)карбамата;
- 4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-метоксиэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-3-((2-(3-(2-морфолиноэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-этил-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-3-((2-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-3-((2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-3-((2-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 3-((2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;
- 4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

[illegible]

(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамида;

N-(4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-

(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((2-(3-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида и

N-(4-фтор-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида,

или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

22. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное с-Kit, выбрано из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения, метаболического расстройства, рассеянного склероза, астмы, аллергической реакции, воспалительного артрита и мастоцитоза.

23. Применение по п.22, где указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак, где необязательно

указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом; или

указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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